



SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA
CONGRESO NACIONAL DE LA SEFH
I ENCUENTRO IBEROAMERICANO DE FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL

COMPROMETIDOS CON EL FUTURO
TALENTO Y TALENTE AL SERVICIO DE LA SOCIEDAD

Nuevas Perspectivas en el Tratamiento de las Enfermedades Hepáticas



Farmacogenetica y avances en el tratamiento de la hepatitis C

**Enrique Ortega.Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital General Universitario de Valencia**

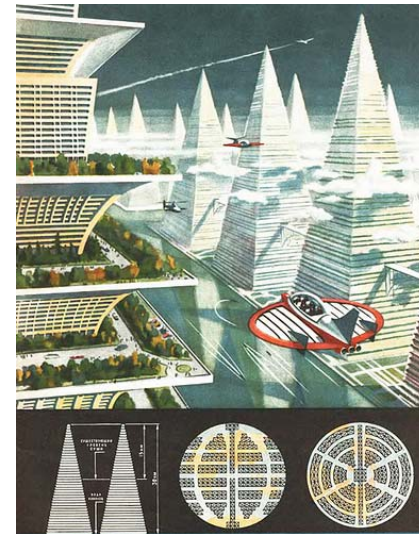
Hepatitis C



La evidencia



El futuro próximo



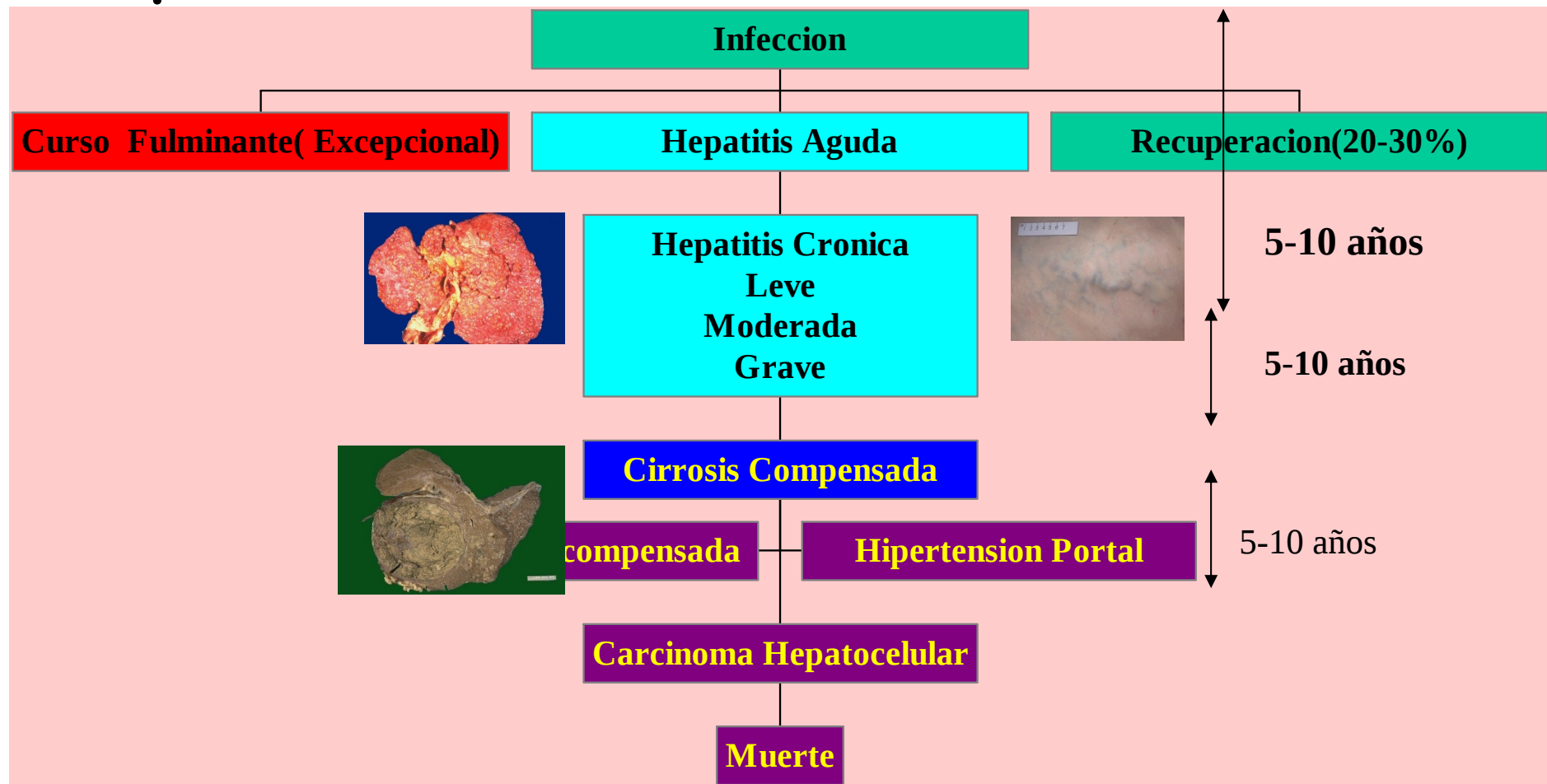
El futuro



La evidencia

Historia Natural de la Hepatitis C

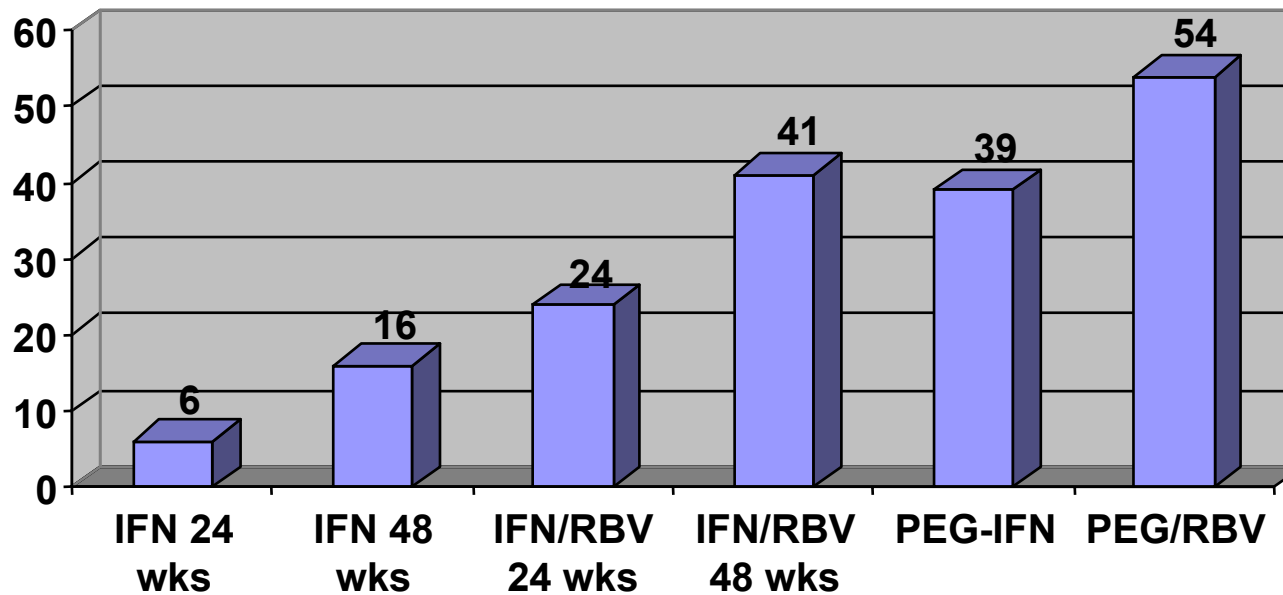
Prevalencia : 2% Población general
55% en Coinfectados





Tratamiento de la Hepatitis en Monoinfectados HCV

Porcentajes de RVS

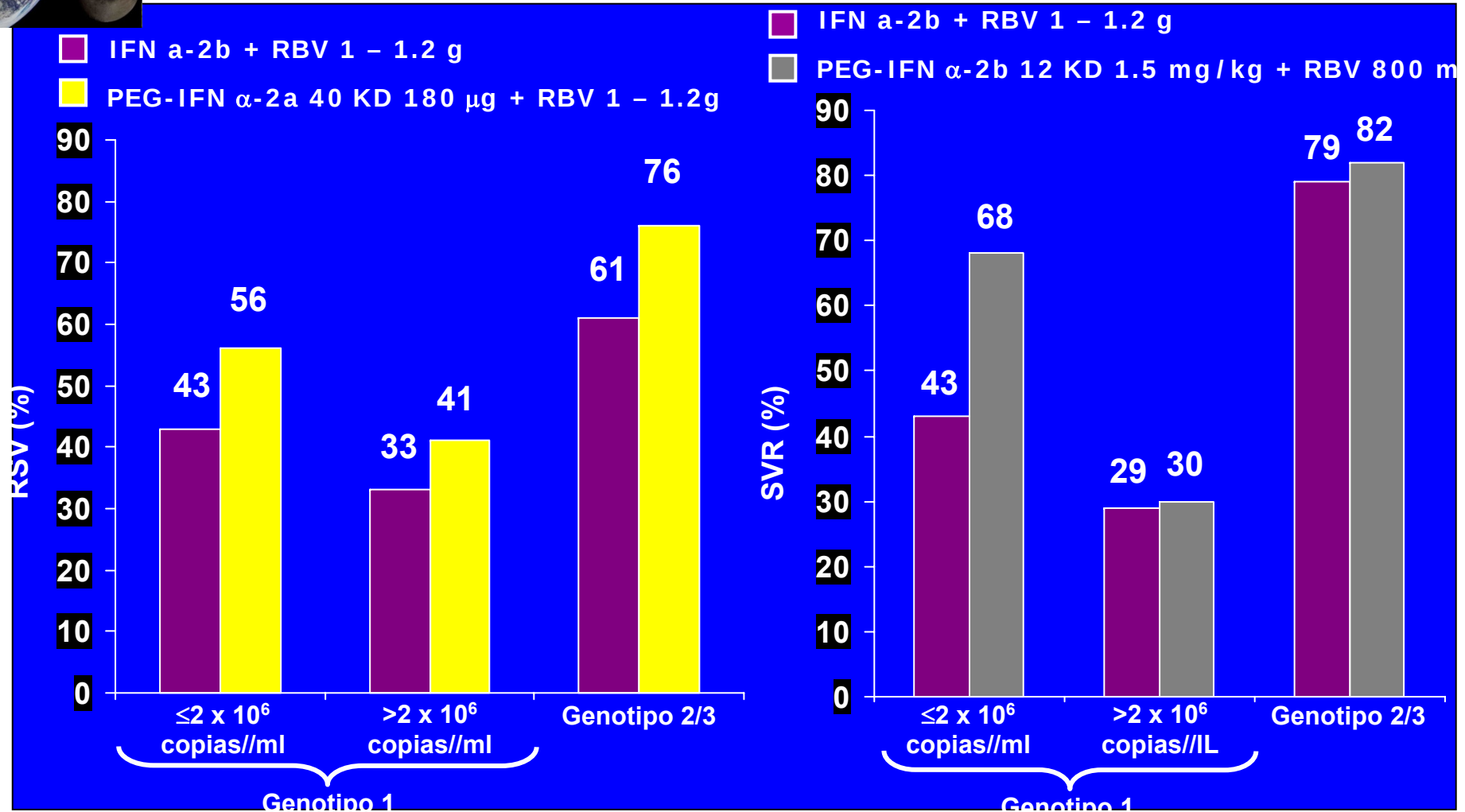


Fuente: Múltiples ensayos randomizados



Eficacia del tratamiento de la HCC en Monoinfectados

PEG IFNs + RBV. RVS (Genotipo/Carga viral)



*Los resultados corresponden a 2 ensayos diferentes

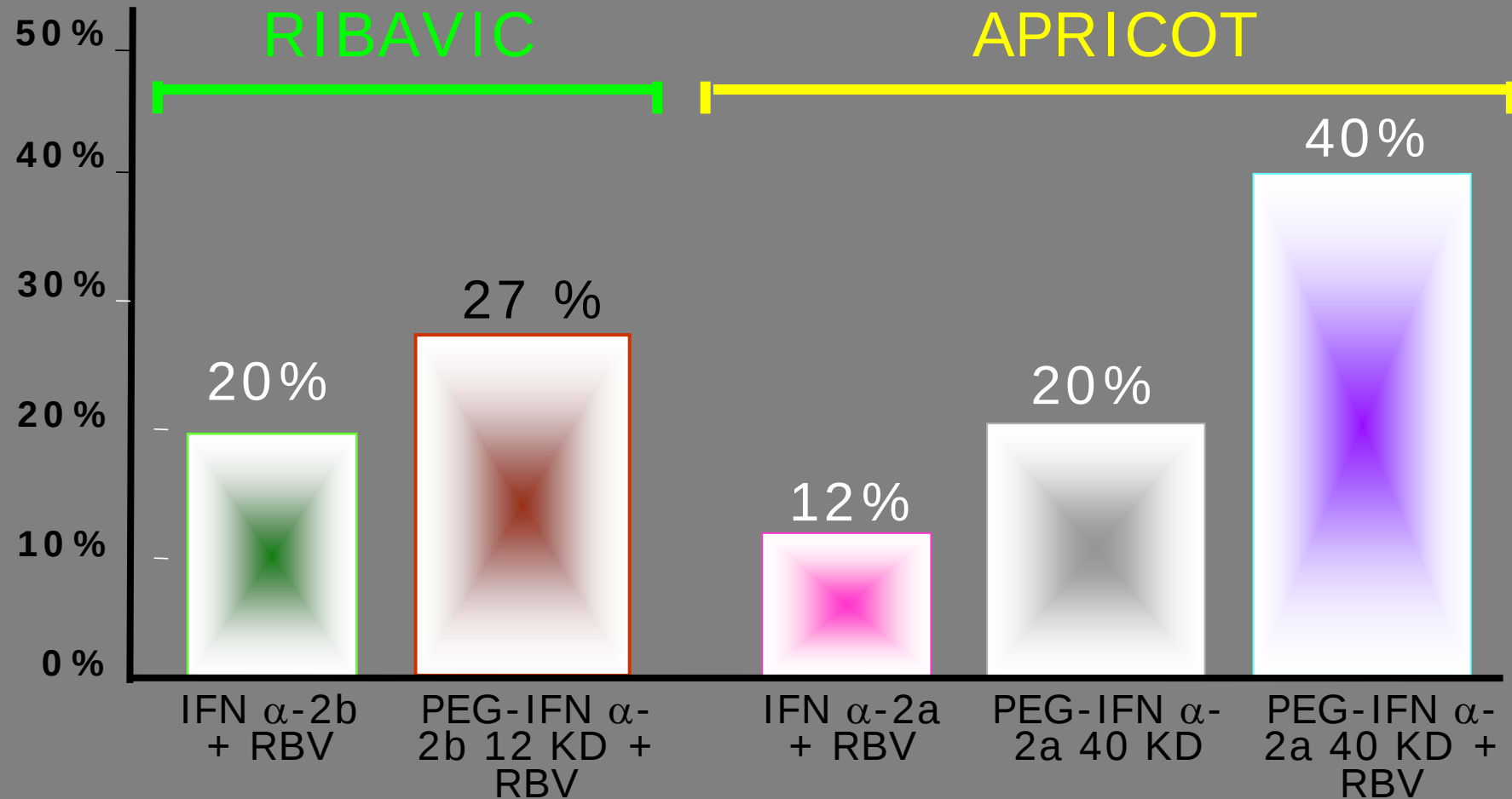
MW Fried y col. *N Engl J Med.*,2002

M Manns y col. *Lancet.*,2001



PEGs IFNs en hepatitis crónica C-HIV

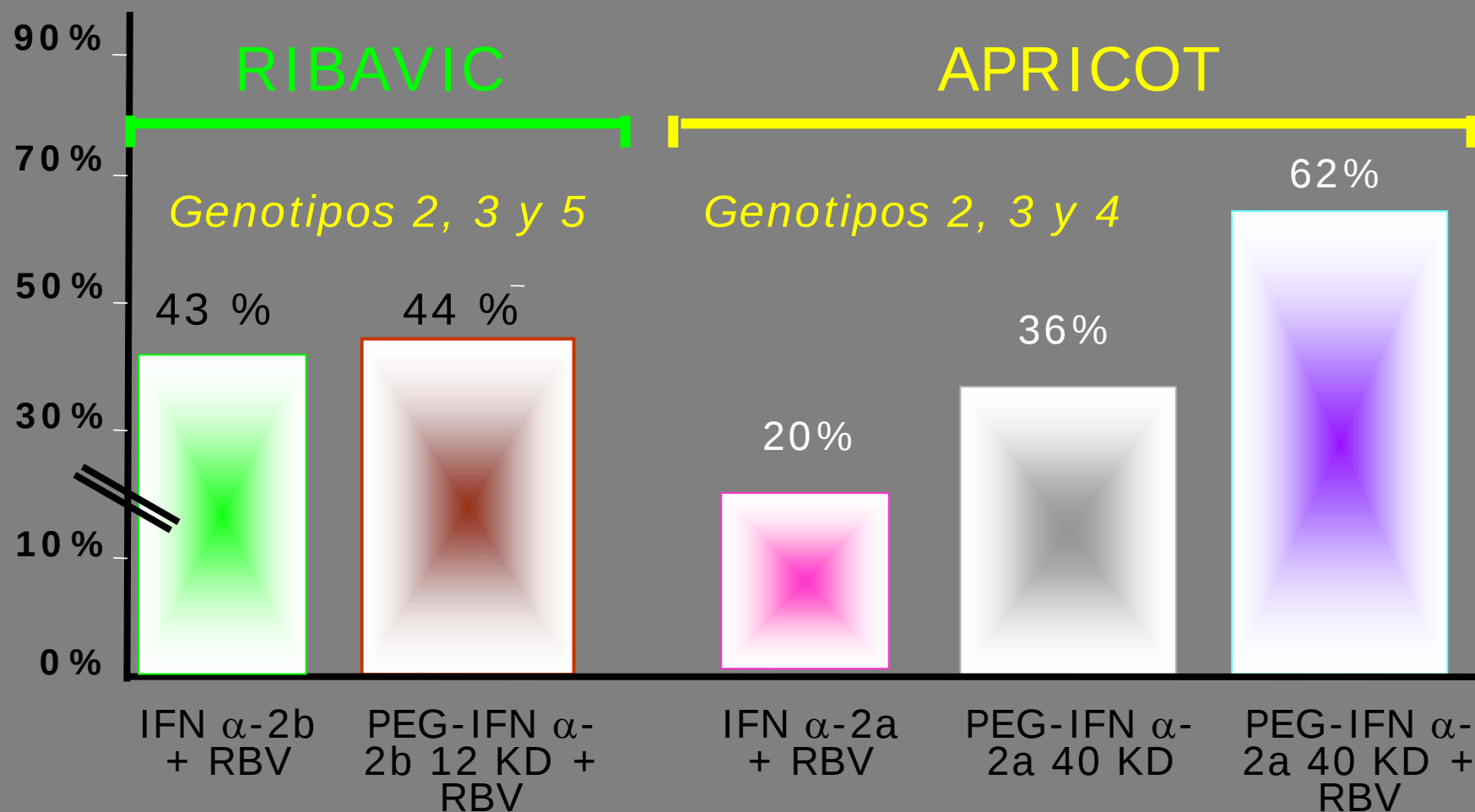
Respuesta sostenida





Eficacia del tratamiento de la HCC en Coinfectados

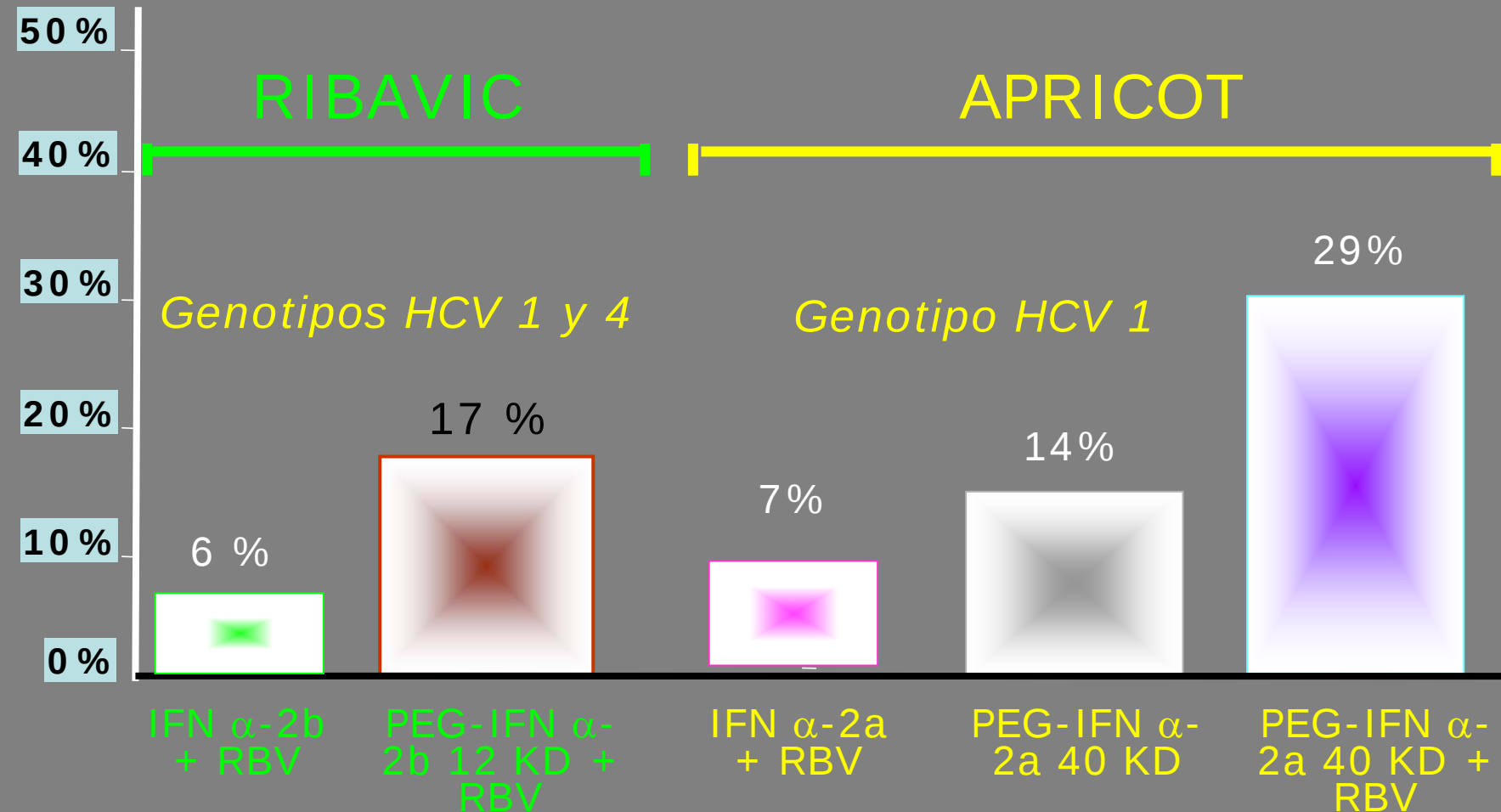
Respuesta sostenida





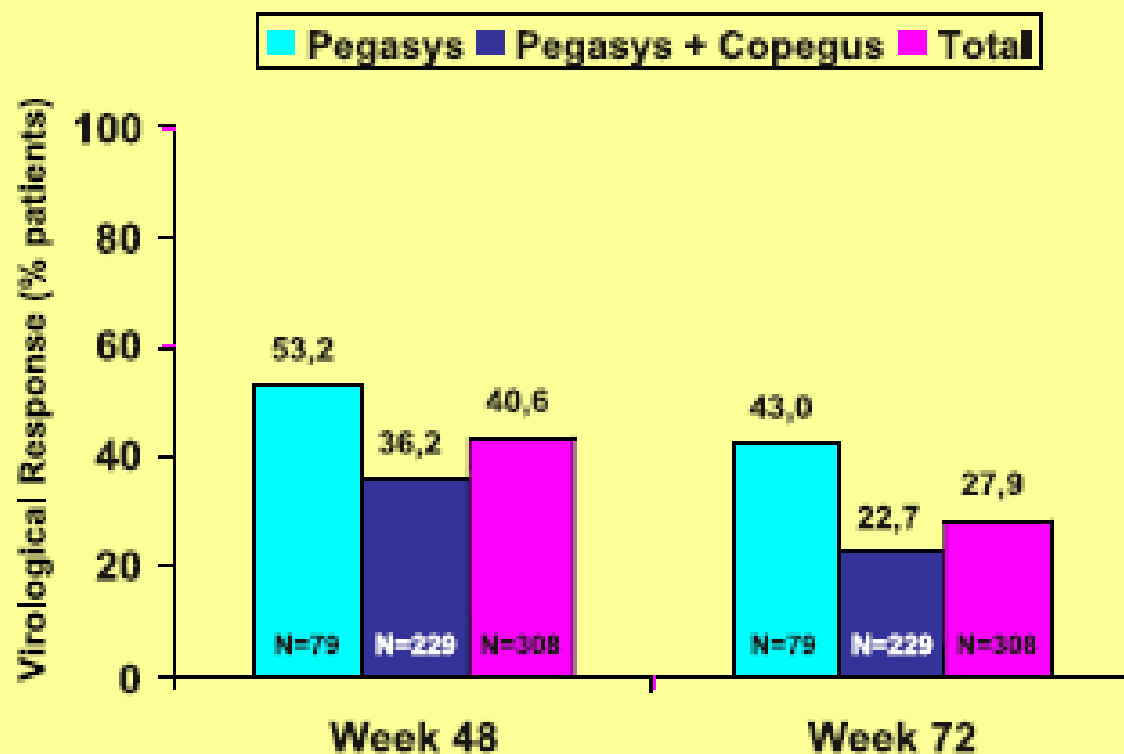
Eficacia del tratamiento de la HCC en Coinfectados

Respuesta sostenida





Eficacia del tratamiento de la HCC en Coinfectados M78024





Predictores de respuesta en Monoinfectados

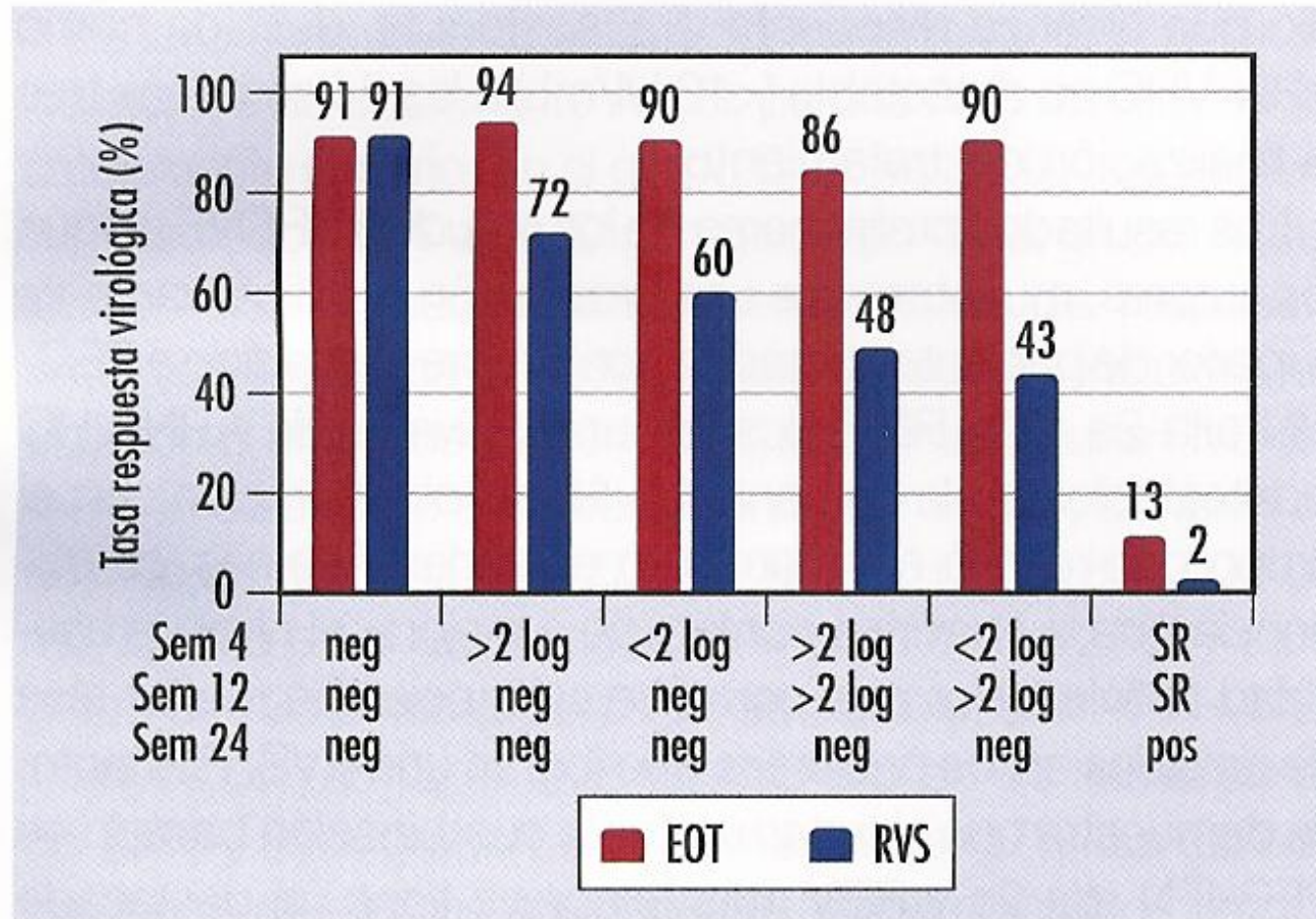


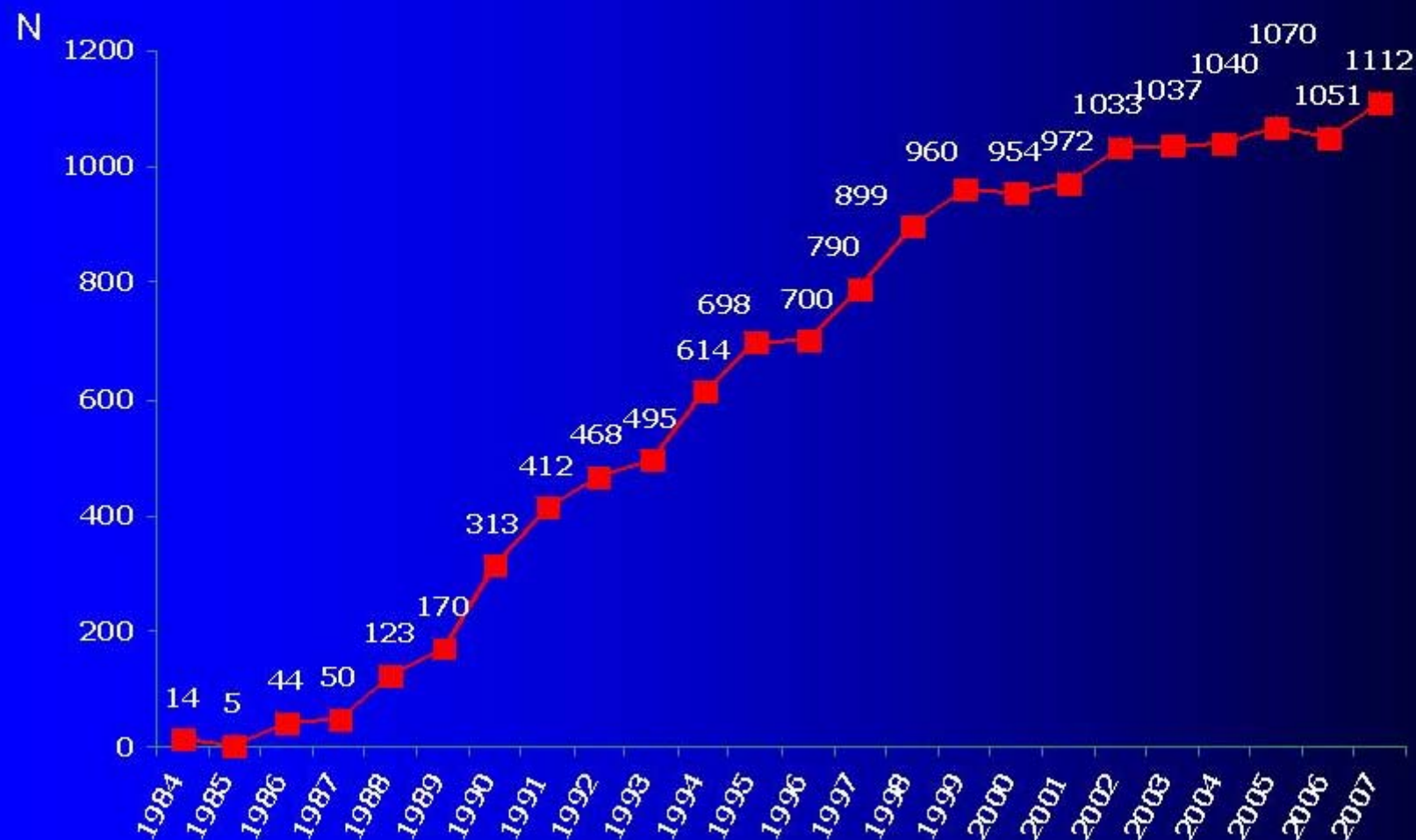
Figura 1. Predicción de la respuesta virológica en
Ferenci et al J Hepatol. 2005.



ACTIVIDAD DE TRASPLANTE HEPÁTICO

España 1984-2007

Número absoluto





El futuro Proximo: Nuevas terapias frente al VHC

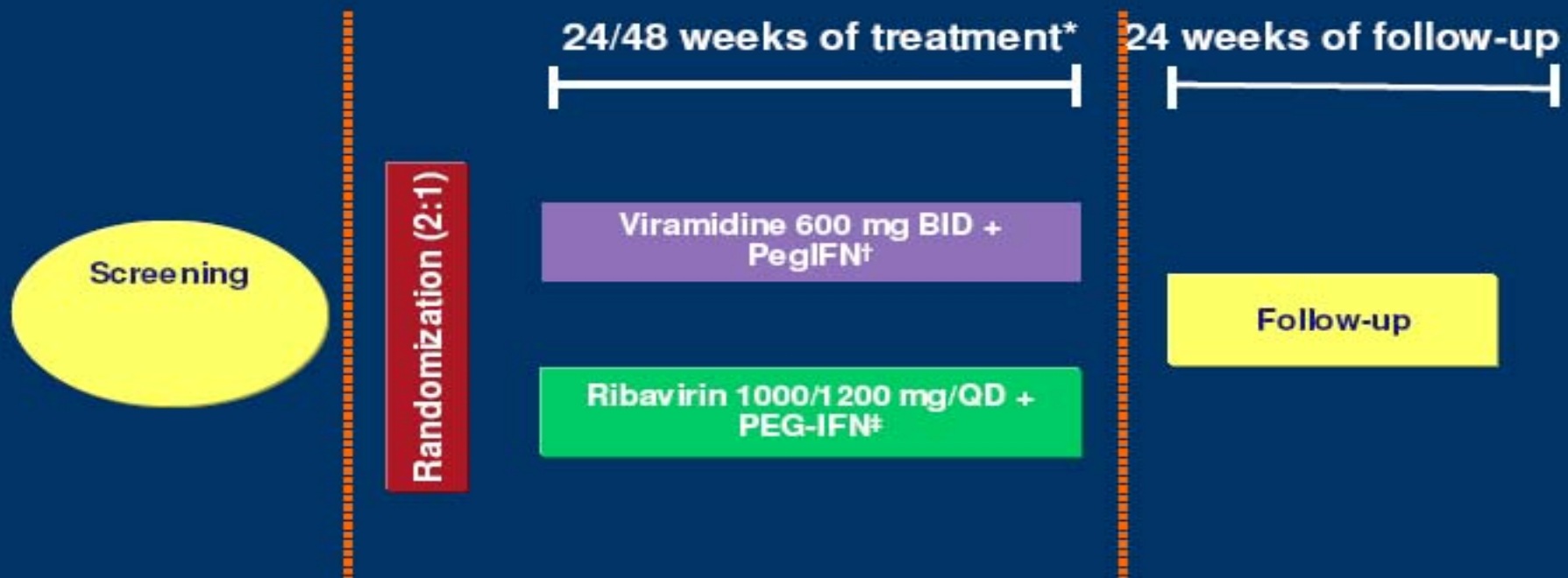
- Nuevos interferones
- Taribavirin hydrochloride (viramidine)
 - Profármaco de la Ribavirina
- R1626
 - Inhibidor de la Polimerasa del VHC
- Telaprevir (VX-950)
 - Inhibidor de la proteasa del VHC



Ribavirin-Like Medications

Viramidine Phase 3 (VISER1): Study Design

Randomized, Double-blind, Multicenter, Parallel-group
Study in Treatment-naïve Subjects (N=900)



Viramidine randomized 2:1

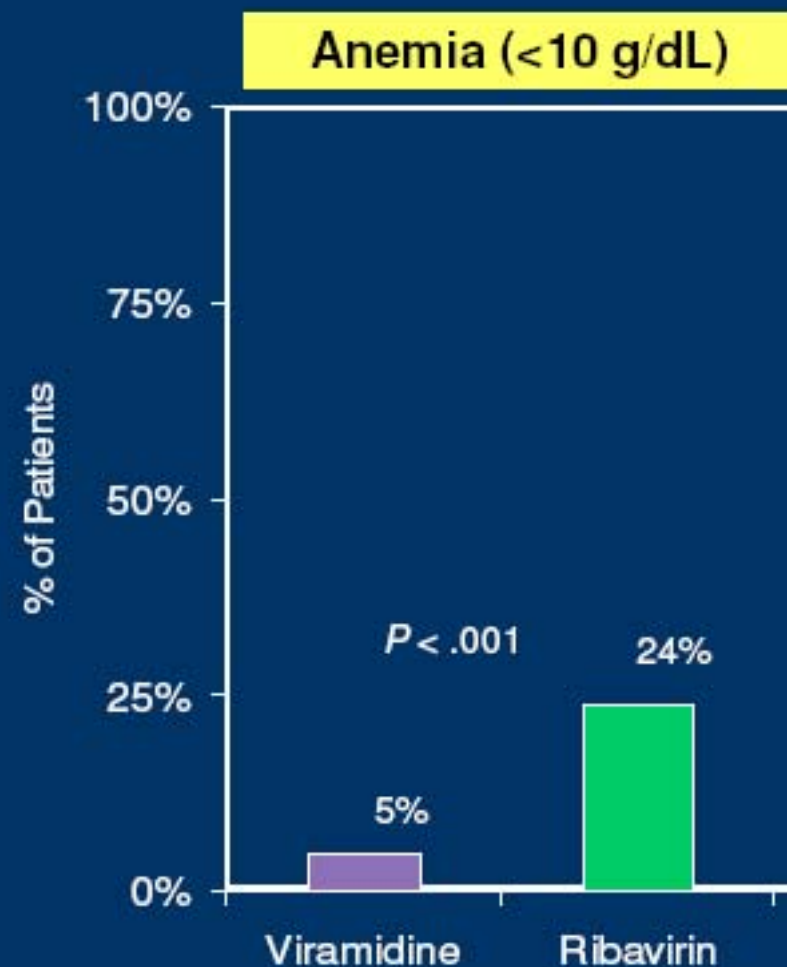
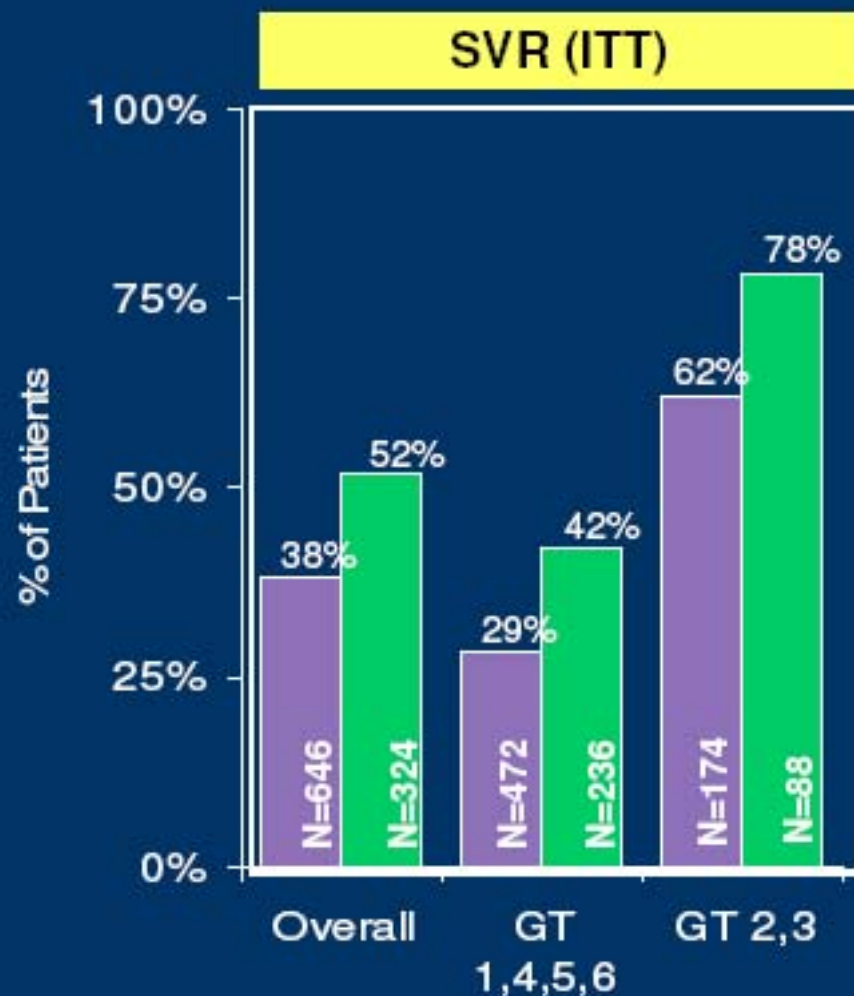
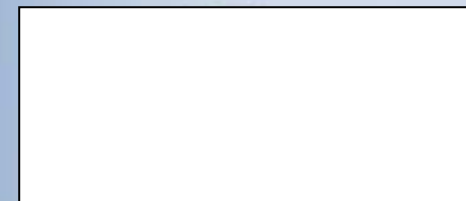
*Genotype 2, 3 = 24 weeks/1, 4, 5, 6 = 48 weeks.

[†]PEG-IFN alfa-2b 1.5 µg/kg/week.

[‡]PEG-IFN alfa-2a 180 µg/week/SQ.



VISER1: Study Results



Benhamou et al. EASL 2006.

■ Viramidine (FD) ■ Ribavirin (WBD)

R1626: HCV Polymerase Inhibitor



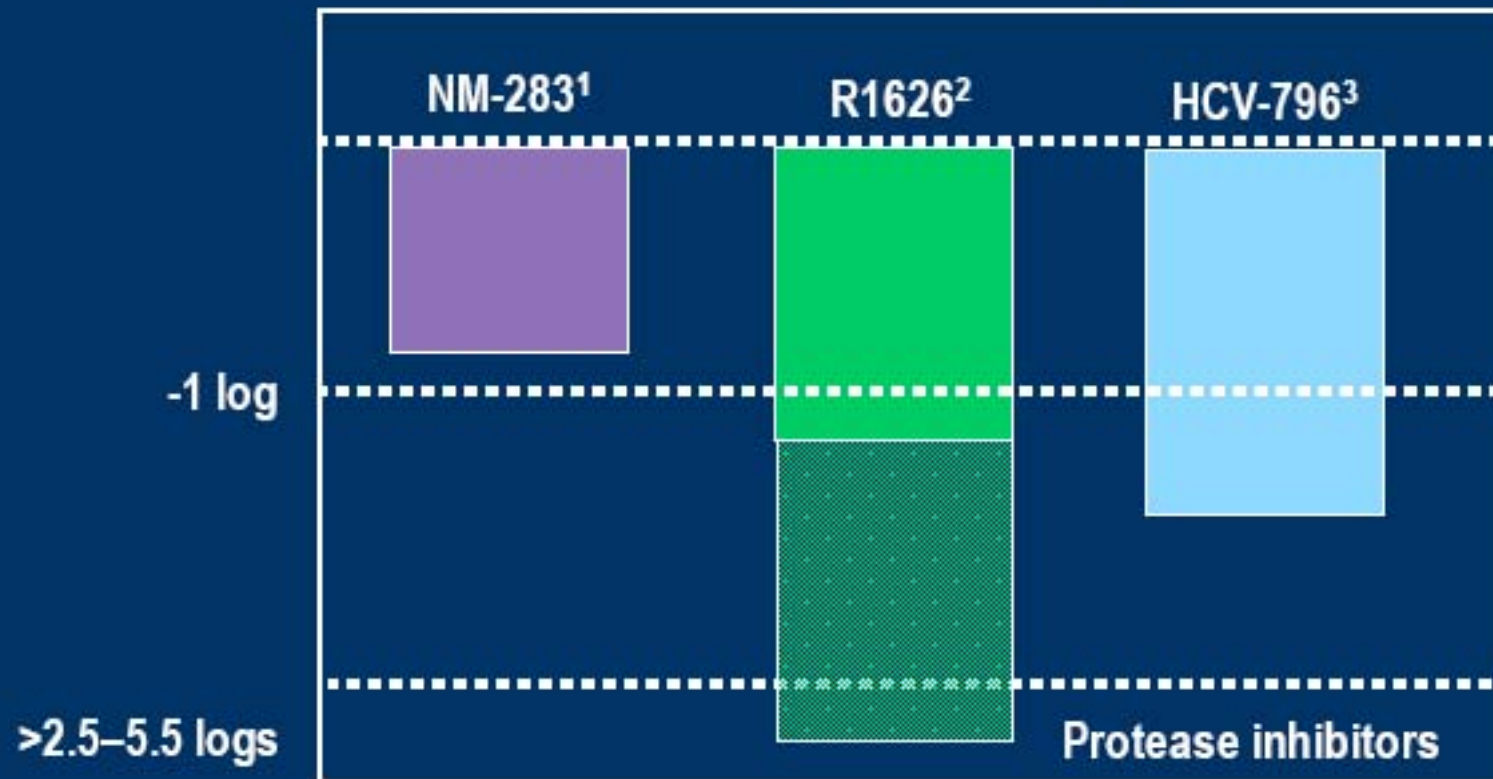
Mean Log Reduction From Baseline at Day 14



HCV Polymerase Inhibitors to Date Have Similar Viral Load Reductions

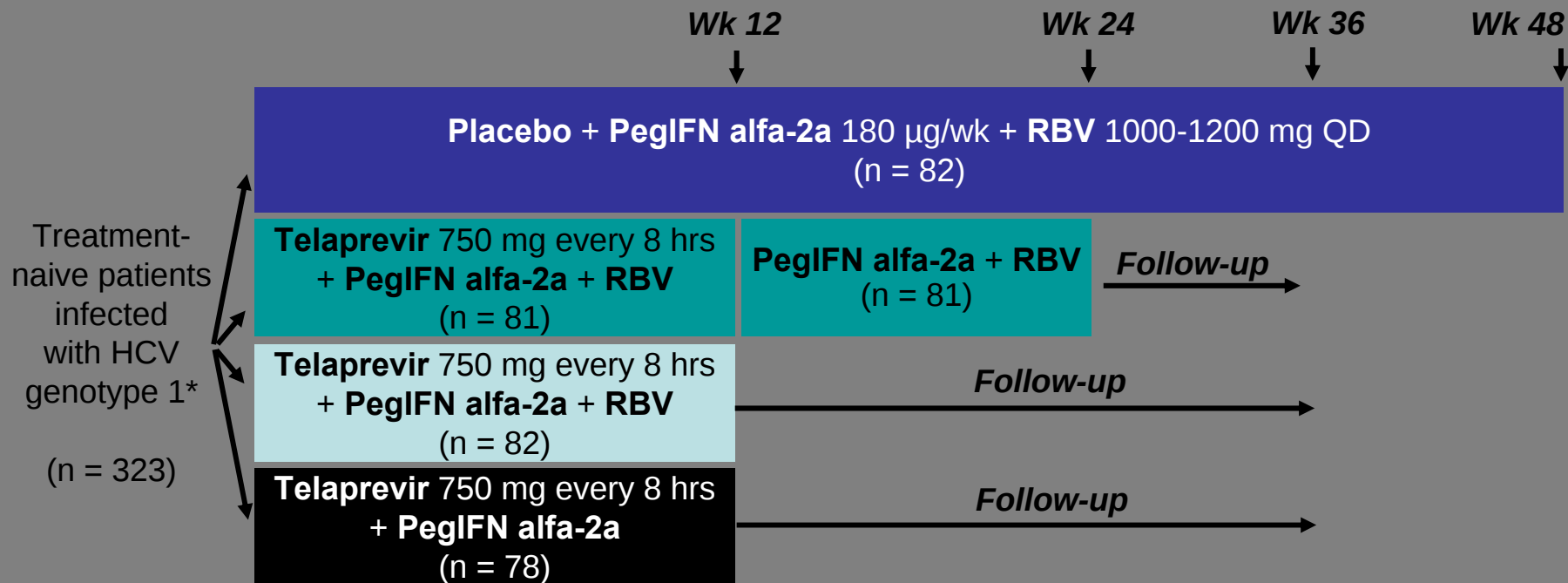


14 Days, Monotherapy



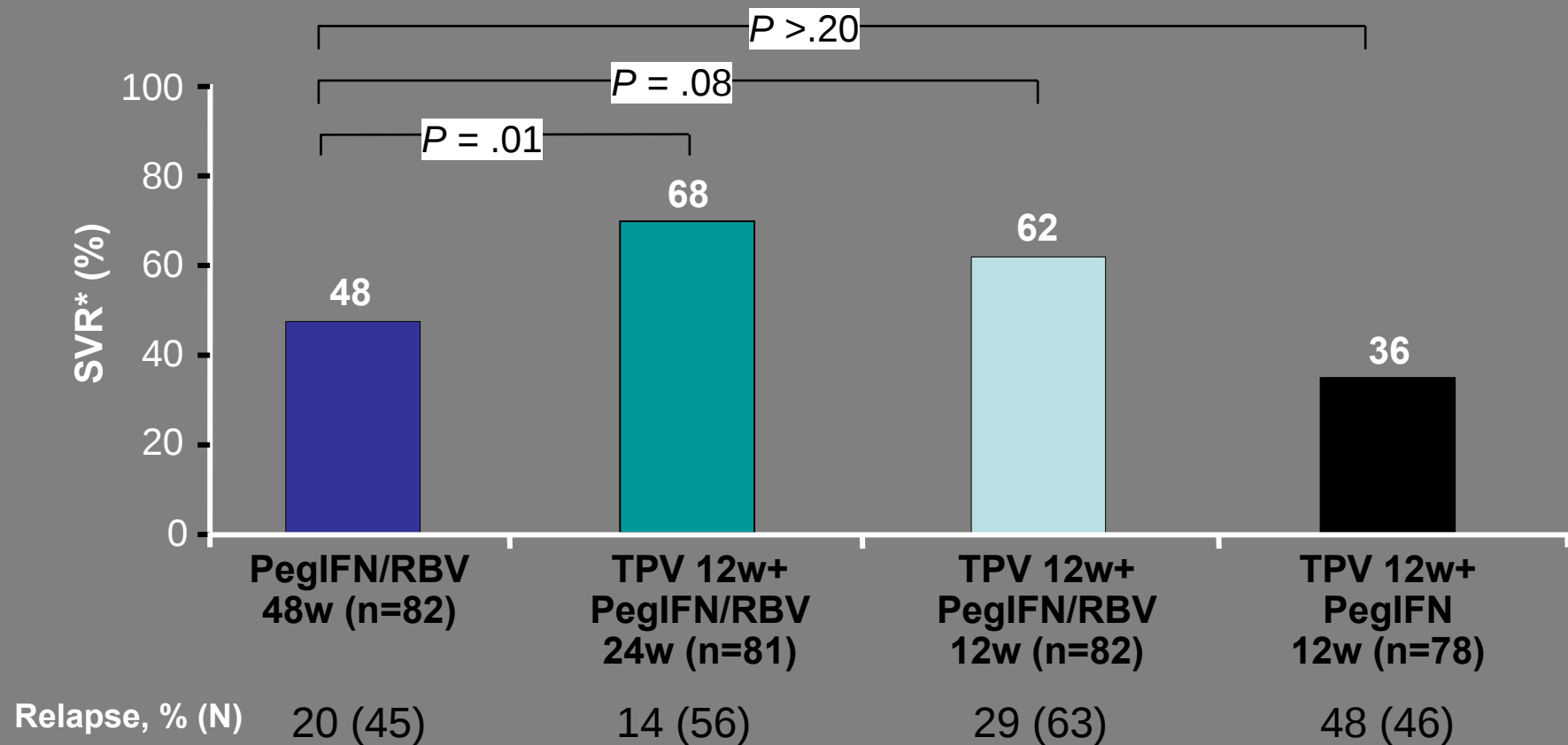
1. Godofsky E, et al. DDW 2004; May 15-20, 2004. Abstract 407. 2. Roberts S, et al. 41st EASL; April 26-30, 2006. Abstract 731. 3. Chandra P, et al. DDW 2006; May 20-25, 2006. Abstract 1. Graphic courtesy of Dr. J. McHutchison.

PROVE 2: Telaprevir + PegIFN $\pm$ RBV in Treatment-Naive HCV GT 1 Patients

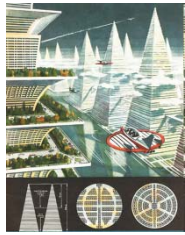


*Patients received telaprevir 1250-mg loading dose or placebo based on the arm to which they were randomized. Patients received 12 or 24 weeks regardless of whether RVR occurred.

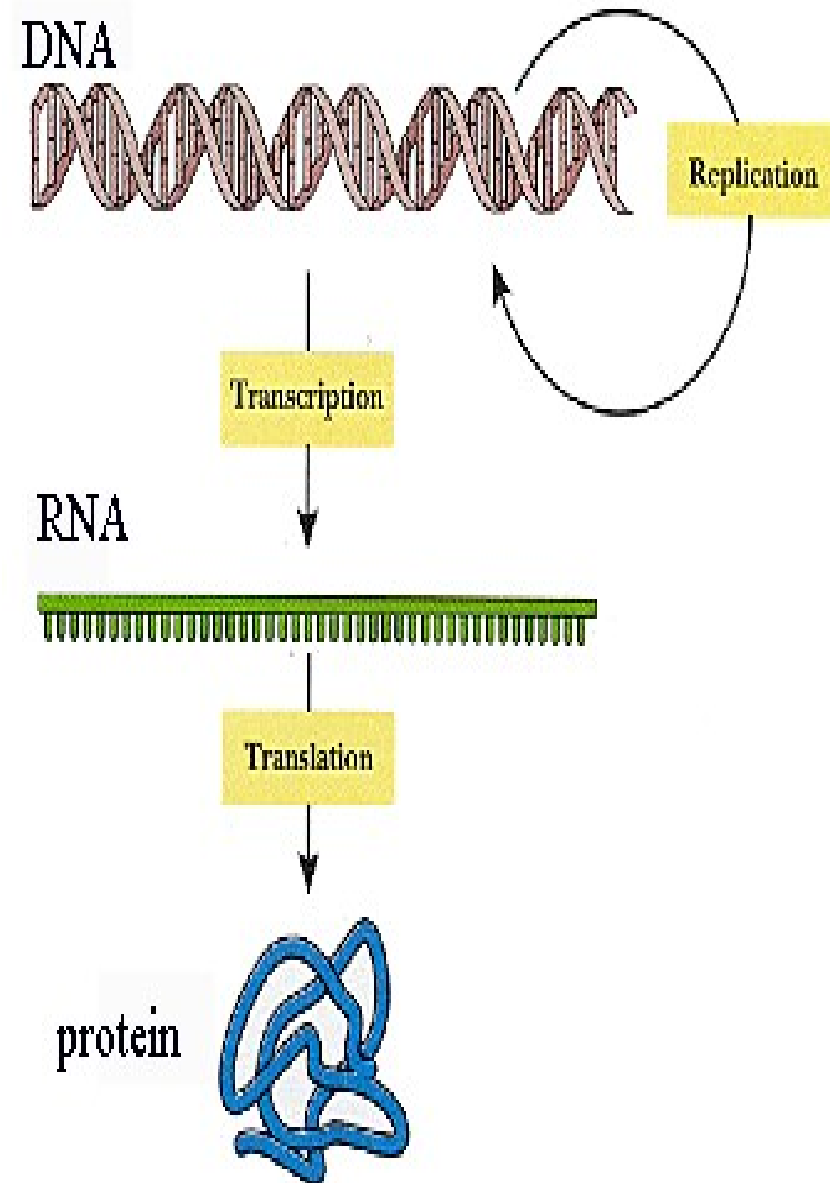
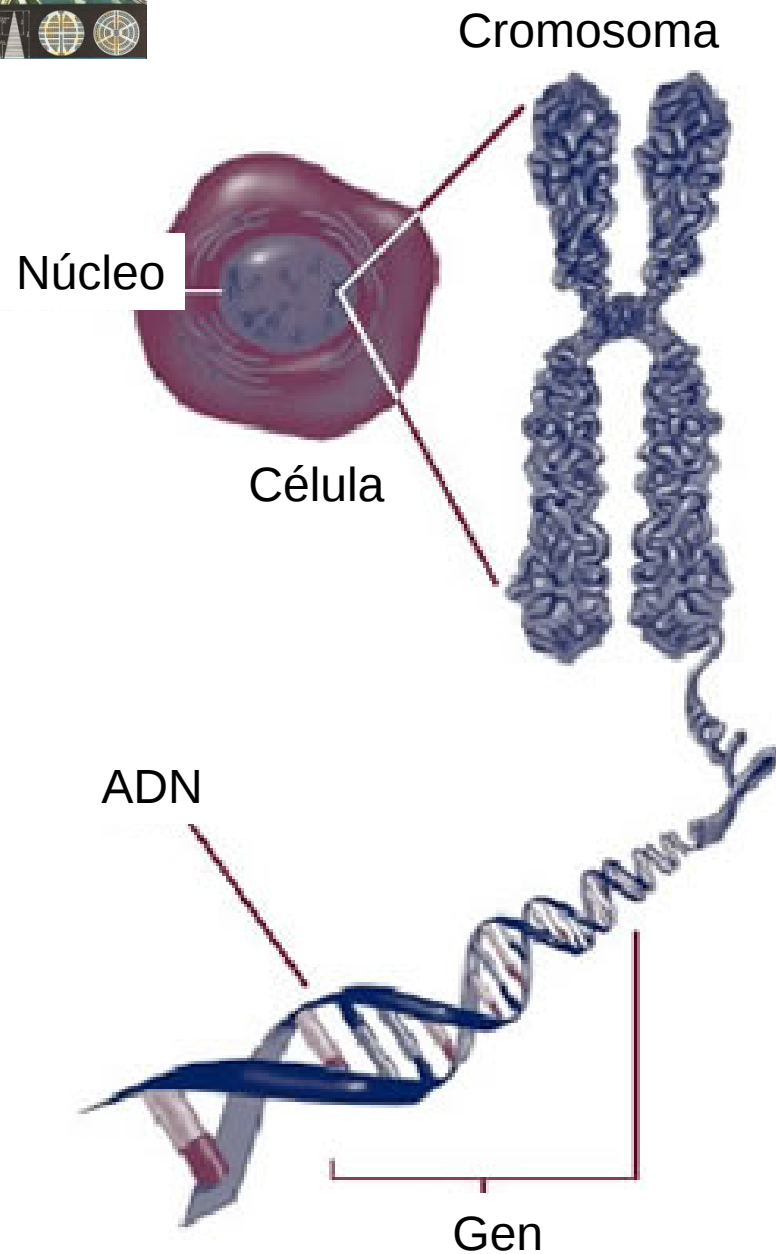
PROVE 2: SVR and Relapse Rates (ITT)

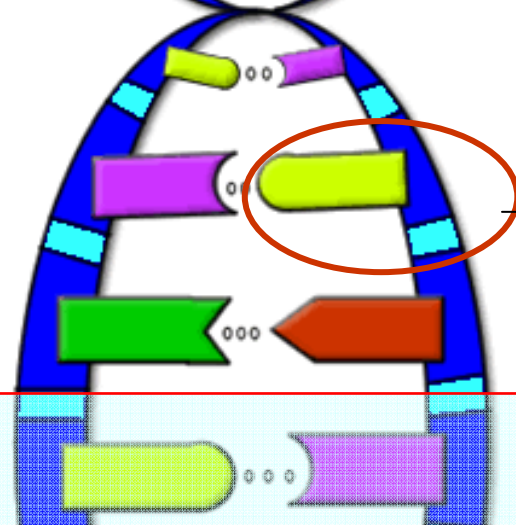
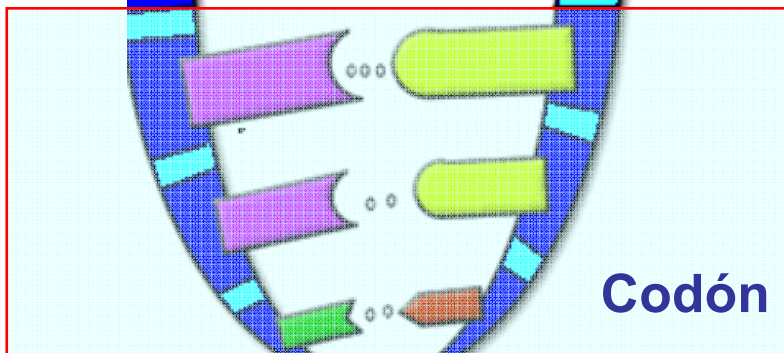
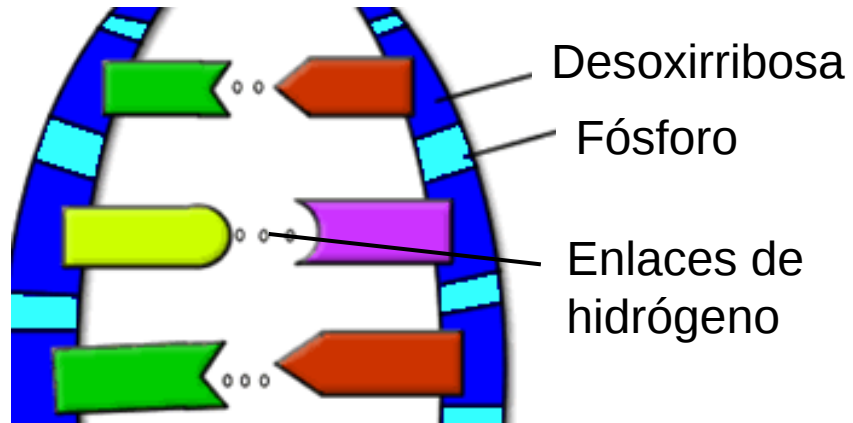


* PegIFN/RBV48w arm SVR12 (12-weeks follow-up post-treatment)



El futuro: Recuerdo





Bases nitrogenadas



Timina *



Adenina **



Guanina **



Citosina *

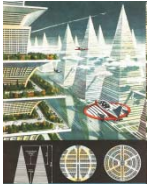
* Pirimidinas

** Purinas

Nucleósido: base + desoxirribosa

Nucleótido: base + desoxirribosa + fósforo

Un **gen** consta de
 10^2 a 10^6 locus



Antes

Después

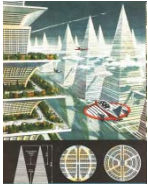
Radiaciones
u otras
causas



Variaciones en la secuencia de ADN:

Mutaciones ocurren en $<$ del 1 % de la población

Polimorfismos ocurren en $>$ del 1 % de la población

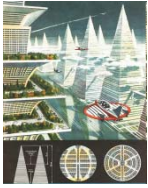


Polimorfismos de un único nucleótido (SNP)

- Son variaciones de una pareja de bases
- Suponen el 90 % de la variación genética
- Dos tercios son citosina → timina (y guanina → adenina en la cadena complementaria)
- Suelen transmitirse y mantenerse de generación en generación

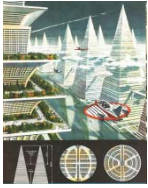
Alelos y haplotipos

- Las distintas formas (debidas a las variaciones) de un mismo gen se llaman alelos
- Los haplotipos son fragmentos o grupos de genes que se transmiten juntos de generación en generación

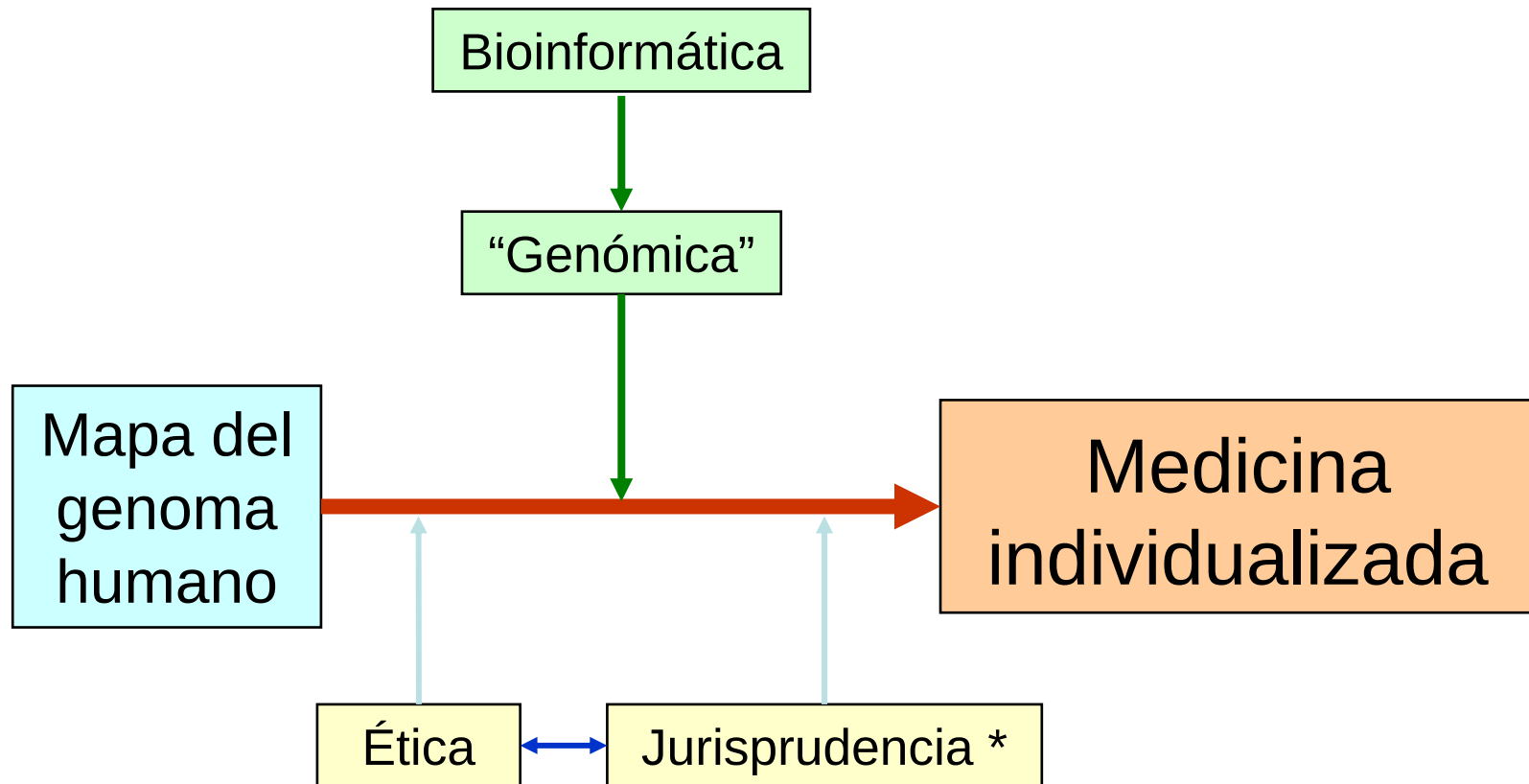


El genoma humano

- 46 cromosomas
- 25.000 genes
- 3.000 millones de pares de nucleótidos
- Más del 99 % de las secuencias son iguales en todas las personas
- 3 millones de polimorfismos de un único nucleótido (single nucleotide polymorphisms [SNP])
- Implicaciones
 - Mejor conocimiento de las enfermedades y del riesgo de padecerlas
 - Desarrollo de procedimientos diagnósticos
 - Desarrollo de tratamientos
 - Previsión de la respuesta a los tratamientos



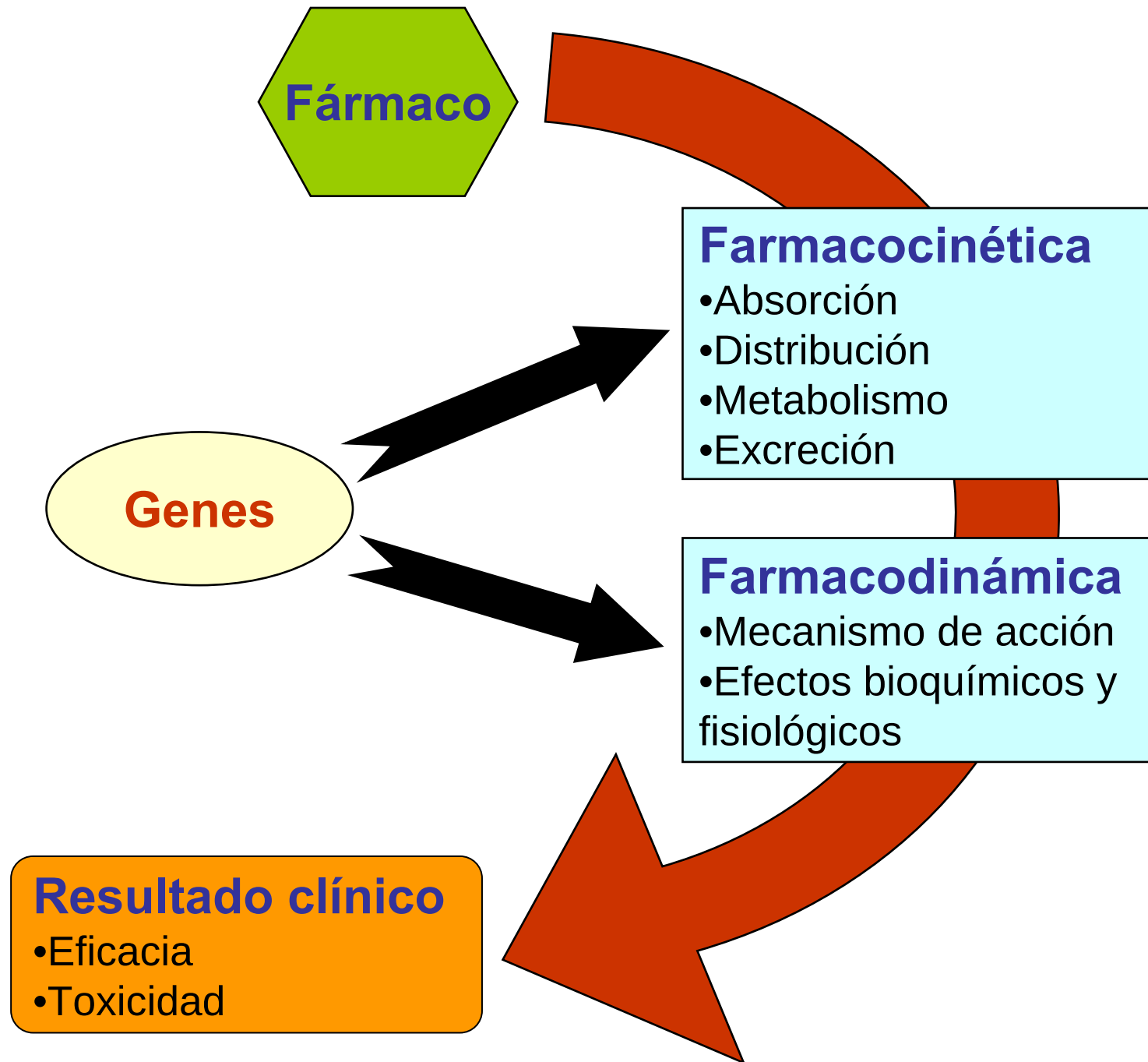
Aplicabilidad del proyecto del genoma humano



* Ley 41/2002, Reguladora de la Autonomía del Paciente

Farmacogenómica y farmacogenética

- Ambos términos se refieren al estudio de las bases genéticas de la variabilidad en la respuesta a los medicamentos
- La farmacogenética se refiere a las consecuencias de las variaciones existentes en un solo gen
- La farmacogenómica se refiere a las consecuencias de las variaciones existentes en más de un gen



Especialidades en las que la farmacogenómica está más desarrollada

Psiquiatría

- Oncología
- Factores de riesgo cardiovascular

Farmacogenómica e infección por el VIH

Efectos secundarios

Hipersensibilidad a abacavir

Hipersensibilidad a nevirapina

Hiperbilirrubinemia por atazanavir

Lipodistrofia por análogos de nucleósidos

Metabolismo/eficacia terapéutica

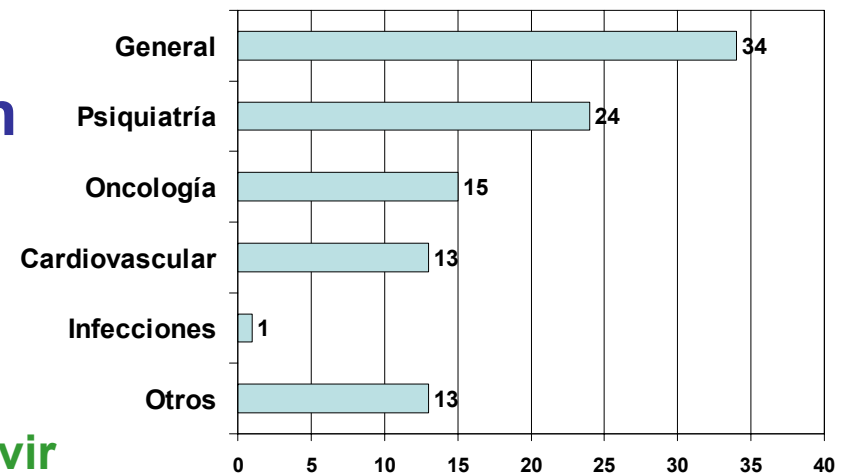
Efavirenz

Nelfinavir

Desarrollo de nuevos fármacos

Antagonistas del receptor CCR5

Distribución por especialidades de los 100 últimos artículos encontrados en Medline *



Búsqueda: Pharmacogenetics
OR pharmacogenomics (20/05/2006)



- Farmacogenetica :El fármaco correcto para el paciente indicado .



¿Cómo imaginan los médicos el futuro?

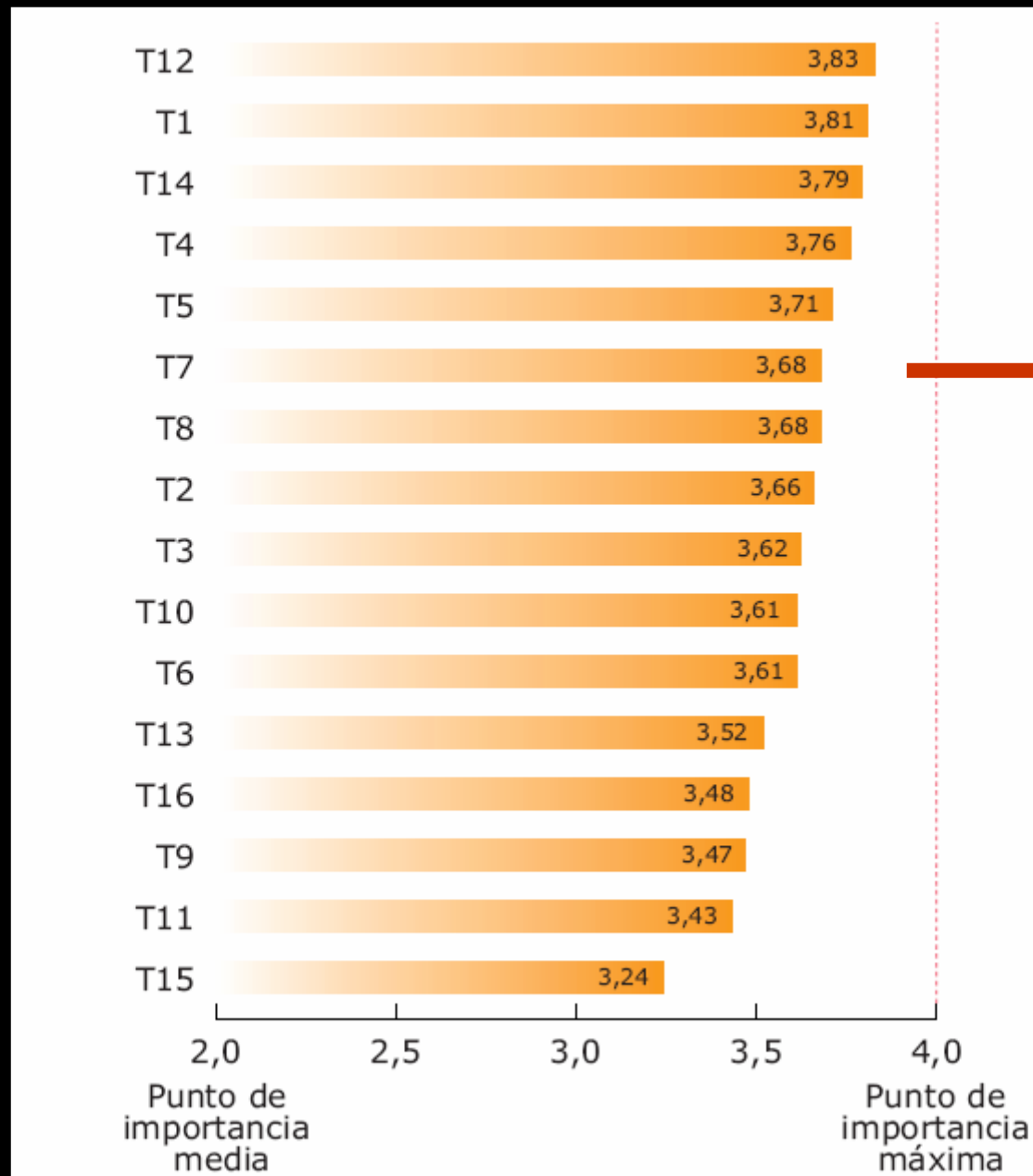
Problemas resueltos

Categoría	Porcentaje
SIDA (curación)	49%
Cáncer (curación)	42%
Genétización de la Medicina	32%
Infecciosas (curación)	29%
Enf. crónicas no transmisibles	20%

Nuevos problemas en 2020

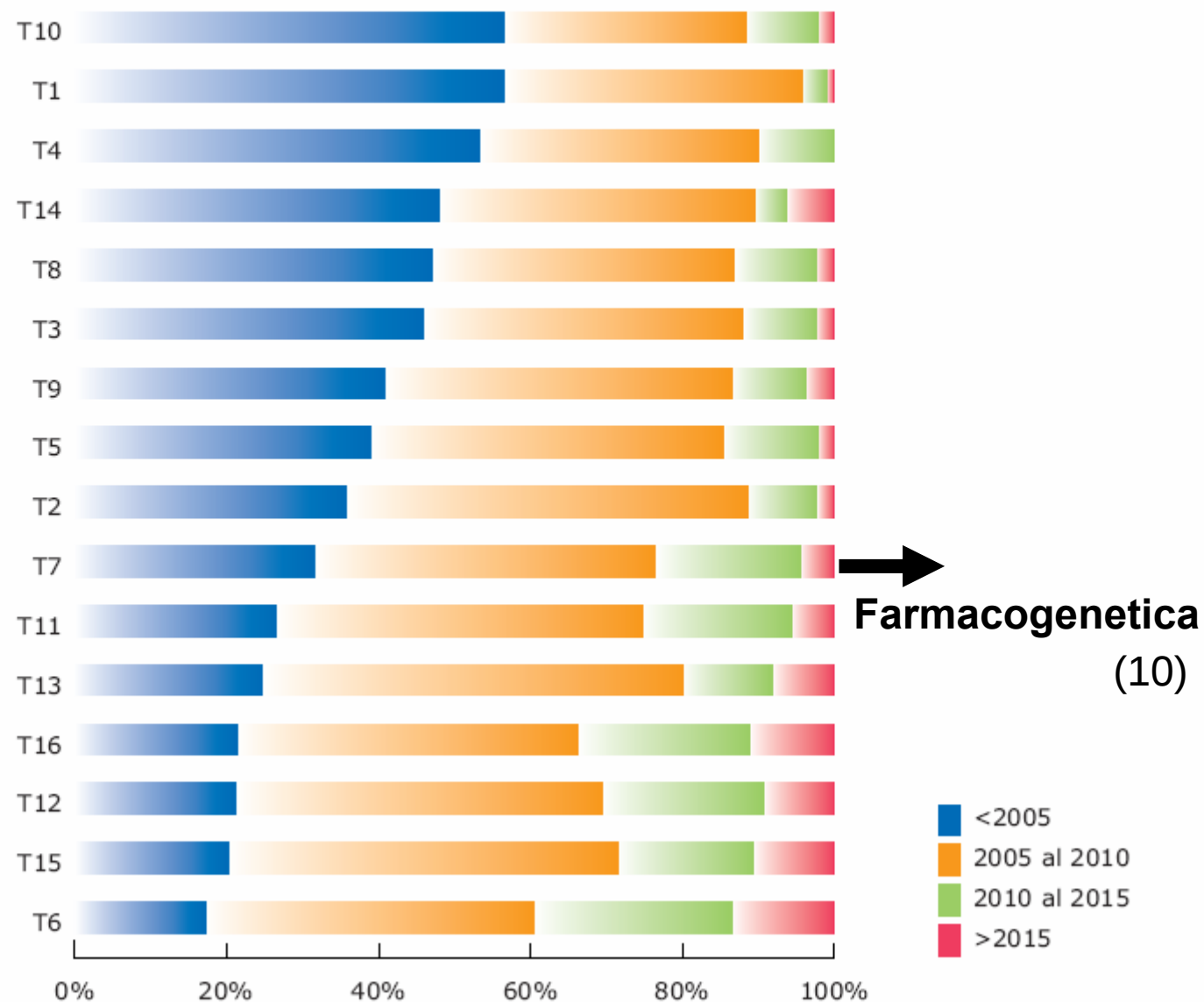
Categoría	Porcentaje
Nuevas Enf. Infecciosas	40%
Enfermedades Ambientales	36%
Deterioro relación médico paciente	28%
Enfermedades Psiquiátricas	27%
Enfermedades de la pobreza	19%

Farmacogenetica: Índice por Grado de Importancia



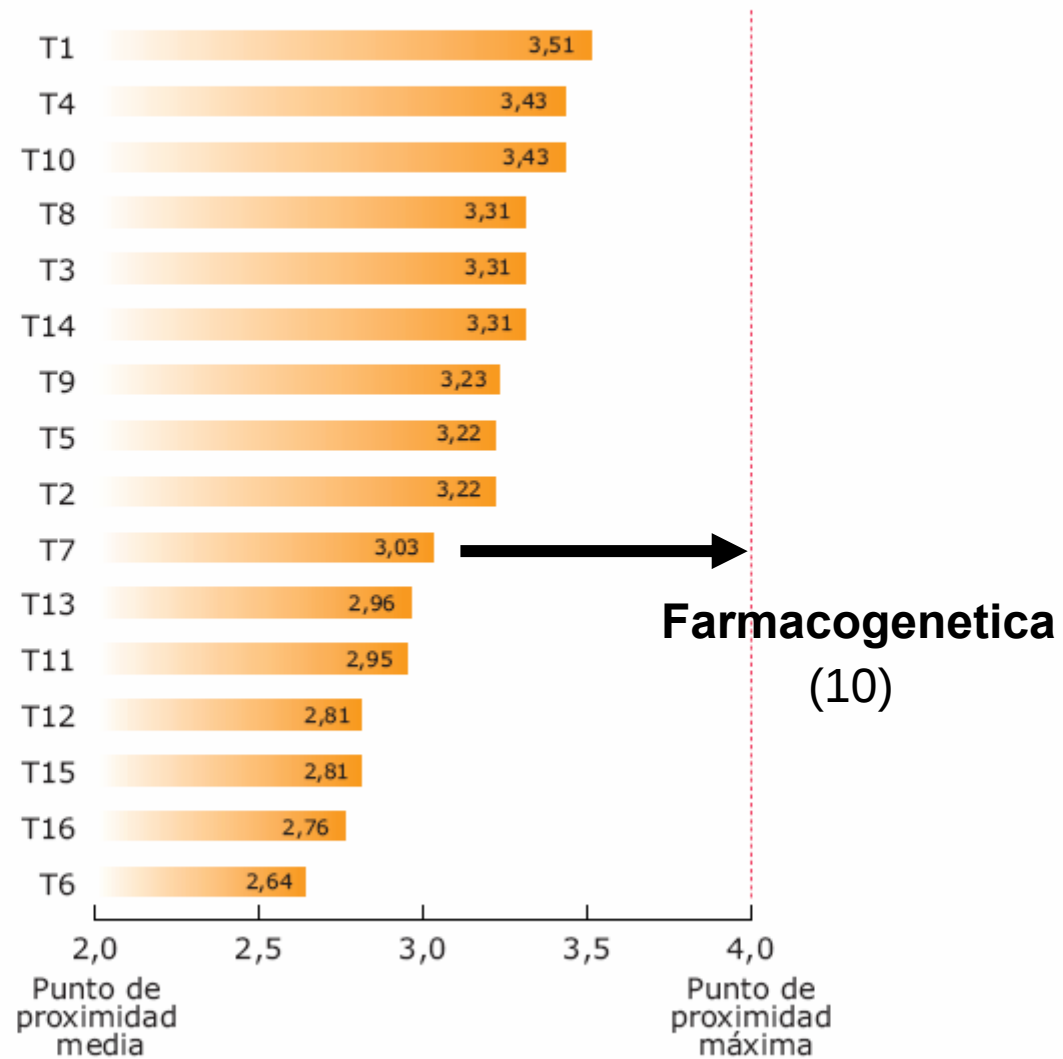
(6)Farmacogenetica

FECHAS DE MATERIALIZACIÓN: PORCENTAJE DE RESPUESTAS



ÍNDICE DE PROXIMIDAD TEMPORAL (IPY)

(A mayor índice mayor cercanía de realización)



EJEMPLO DE ALGUNOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS CON IMPORTANCIA CLÍNICA DEL METABOLISMO DE FÁRMACOS QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA A ESTOS.

Enzima	Frecuencia polimorfismo	Fármaco	Efecto del fármaco
CYP2C9	14-28% (heterocigotos) 0.2-1% (homocigotos)	Warfarina	Hemorragia
		Tolbutamida	Hipoglucemia
		Fenitoína	Toxicidad fenitoína
		Glipizida	Hipoglucemia
		Losartan	Efecto antihipertensivo disminuido
CYP2D6	5-10% (metabolizadores pobres) 1-10% (metabolizadores ultrarrápidos)	Antiarritmicos	Efectos proarrítmicos y otros efectos tóxicos
		Antidepresivos	Toxicidad en metabolizadores pobres e ineficacia en metabolizadores ultrarrápidos
		Antipsicóticos	Discinesia tardía
		Opiodes	Ineficacia de codeína como analgésico, efectos secundarios narcóticos, dependencia
		Antagonistas (-adrenoceptor	(-bloqueo aumentado
CYP2C19	3-6% (caucásicos)	Omeprazol	Índices de curación mayores cuando administrado con claritromicina
	8-23% (asiáticos)	Diazepam	Sedación prolongada
Pseudocolinesterasa plasmática	1.5%	Succinilcolina	Apnea prolongada
N-acetiltransferasa	40-70% (caucásicos)	Sulfonamidas	Hipersensibilidad
	10-20% (asiáticos)	Amonafida	Mielotoxicidad (acetiladores rápidos)
		Procainamida, hidralazina, isoniazida	Lupus eritomatoso inducido por los fármacos
Tiopurina metiltransferasa	0.3%	Mercaptopurina, tioguanina, azotioprina	Mielotoxicidad
UDP-glucuronosiltransferasa	10-15%	Irinotecan	Diarrea, mielosupresión

Factores que se asocian con una mayor progresión fibrotica en la hepatitis C

Medscape®

www.medscape.com

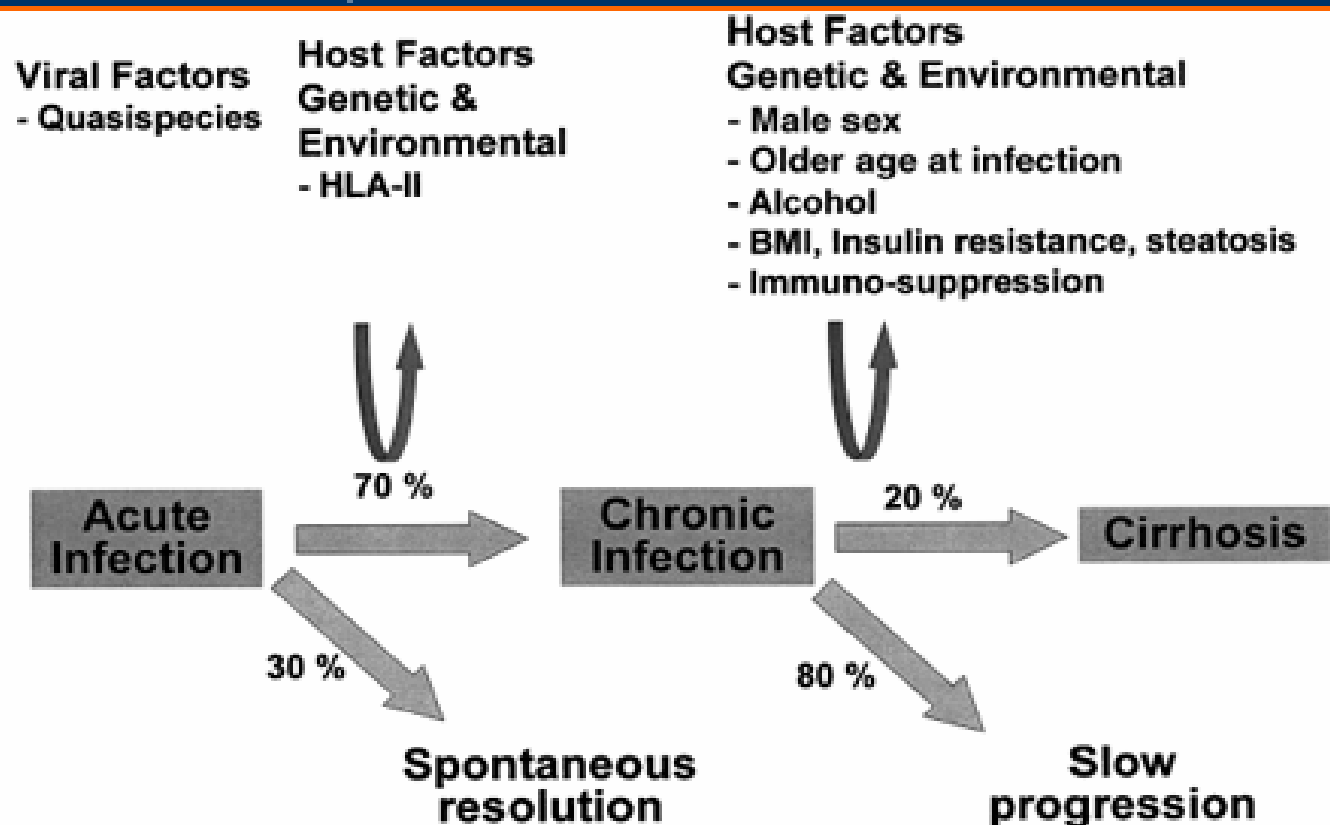


Table 1. Th1-Specific Chemokine Receptors and Receptor Cellular Expression as Well as Chemokine Ligands and Ligand Cellular Expression in Normal and Chronic Hcv-infected Liver

Chemokine receptor	Cellular expression	Chemokine	Intrahepatic cellular localization*		Intrahepatic mRNA expression†		Increase in CHC (fold)‡	Reference
			Normal (n)§	CHC (n)§	Normal (n)§	CHC (n)§		
CXCR3	T cells (mostly activated and memory T cells), NK cells, B cells	IP-10	NA	Hepatocytes surrounding intralobular mononuclear cells	NA	NA	NA	46
			Sinusoidal endothelium (n = 8)	Sinusoidal endothelium (n = 16)	NA	NA	Yes	35**
			NA	Hepatocytes surrounding lobular necrosis	NA	NA	NA	47
			Hepatocytes	Hepatocytes, expressed most intensely adjacent to lobular inflammation (n = 22)	+ (n = 2)	+ (n = 6)	Yes (10)	37
			Sinusoidal lining¶ (n = 6)	Hepatocytes, sinusoidal lining¶ (n = 12)	+ (n = 5)	+ (n = 7)	Yes (3.3)	48
			NA	NA	+ (n = 16)	+ (n = 21)	Yes (15.9)	50
		Mig	Sinusoidal endothelium, weakly on portal venules (n = 8)	Sinusoidal endothelium, weakly on portal venules (n = 14)	NA	NA	Yes	35**
			Sinusoidal endothelium (n = 7)	Sinusoidal endothelium, more intense adjacent to heavy lymphocyte infiltration (n = 27)	NA	NA	Yes	36
			NA	NA	+ (n = 16)	+ (n = 21)	Yes (8.4)	50
		I-TAC	Sinusoidal endothelium (n = 5)	Sinusoidal endothelium (n = 8)	NA	NA	Yes	35**

CCR5	T cells, dendritic cells, monocytes, macrophages, NK cells	RANTES	ND (n = 6)	Positive cells in portal areas and at sites of piecemeal necrosis (n = 40)	+	+	Yes	74
			Scattered hepatocytes (n = 7)	Hepatocytes, more intense in periportal and lobular areas with more lymphocyte infiltration (n = 27)	NA	NA	Yes	36
			Biliary endothelium, vascular endothelium, sinusoidal lining [†] , ND on hepatocytes (n = 10)	Biliary endothelium, vascular endothelium, sinusoidal lining [†] , some hepatocytes and lymphocytes adjacent to inflammatory cells (n = 41)	+	+	Yes (1.2)	75 ^{††}
			NA	NA	ND (n = 2)	+	Yes	37
			NA	NA	+	+	Yes (7)	76
			NA	NA	+	+	Yes (2.1)	48
			NA	NA	+	+	Yes (7.2)	77
		MIP-1 [†]	Portal vascular endothelium, weakly on sinusoidal endothelium (n = 7)	Portal vascular endothelium, weakly on sinusoidal endothelium (n = 7)	NA	NA	No	35 ^{**}
			Vascular endothelium, sinusoidal lining [†] and lymphocytes (n = 10)	vascular endothelium, sinusoidal lining [†] , lymphocytes and biliary endothelium (n = 41)	+	+	Yes (1.4)	75 ^{††}
CCR5	T cells, dendritic cells, monocytes, macrophages, NK cells	MIP-1 β	Portal vascular endothelium, weakly on sinusoidal endothelium (n = 8)	Portal vascular endothelium, weakly on sinusoidal endothelium (n = 14)	NA	NA	No	35 ^{**}
			Vascular endothelium, sinusoidal lining [†] , biliary endothelium (n = 10)	Vascular endothelium, sinusoidal lining [†] , biliary endothelium, some	+	+	Yes (1.9)	75 ^{††}

Table 2. Relationship Between Th1 Chemokines and Liver Inflammation and Treatment Outcome

Chemokine*	Correlation with inflammation	Pretreatment	Post-treatment
Peripheral IP-10	Levels correlate with necroinflammation ($n = 45$) [47], ($n = 265$) [51]	Elevated in NR compare with SVR patients ^[46,48,49,51, 55]	Decreases following successful treatment outcome ^[46–49,51,54,55]
Hepatic IP-10	Correlation between mRNA and lobular inflammation but not portal inflammation or fibrosis ($n = 6$) [37]		mRNA levels decrease following successful treatment outcome [48]
Peripheral Mig		No difference between SVR and NR patients ^[48,49]	No changes in response to therapy [48] Decreases following successful treatment outcome ^[49]
Hepatic Mig	Percentage of Mig-expressing cells correlates with liver inflammation ($n = 27$) [36]		
Peripheral I-TAC		No difference between SVR and NR patients ^[49]	
Hepatic I-TAC	mRNA levels correlate with portal and lobular inflammation ($n = 12$) [63]		
Hepatic RANTES	Percentage of RANTES-expressing cells correlates with liver inflammation ($n = 27$) [36] mRNA levels do not correlate with portal or lobular inflammation ($n = 6$) [37]		
Peripheral MIP-1 β	Levels do not correlate with necroinflammation ($n = 45$) [47]	No difference between SVR and NR patients [48]	Decreases following successful treatment [48]
Hepatic MIP-1 β	mRNA levels do not correlate with portal or lobular inflammation ($n = 6$) [37]		

IP-10 = interferon gamma inducible protein 10; Mig = monokine induced by interferon gamma; I-TAC = intracellular T cell γ chemoattractant; RANTES = regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted; MIP-1 γ = macrophage inflammatory protein 1 γ ; MIP-1 β = macrophage inflammatory protein 1 β .

*All peripheral chemokines were measured in serum except Butera *et al.*^[49] and Romero *et al.*^[51] who measured it in plasma.

Genes implicados en la susceptibilidad, respuesta al tratamiento y progresión de la fibrosis en pacientes con HCC

Gen	Polimorfismos	Fibrosis	Respuesta	AVE
HLAII	HLA DRB1*11 HLA DRB1*03 HLADRB1*01	Protege Progresión		AVE
HLA I	HLA B44		RS	
Citoquinas				
TGF-beta I	-25 Arg/Pro -29 C/C	Progresión	RS	
Angiotensinogeno	-6G/A			
TNF	-238^a -308A	No asociación	No asocia ción	
IL-10	ACC/ATA -5892 AA		RS	
IL-6	-6 C/C			AVE

Genes implicados en la susceptibilidad, respuesta al tratamiento y progresión de la fibrosis en pacientes con HCC

Gen	Polimorfismos	Fibrosis	Respuesta	AVE
Moléculas reguladoras de la entrada del VHC en el hepatocito				
APO E  VHSE az	&4 alelo	Protege	RS	
CCR5	D32 -2132 TT	Progresión		AVE
Rantes	-408	No Efecto		No Efecto
MCP-2	Q46K	Progresión		

Genes implicados en la susceptibilidad, respuesta al tratamiento y progresión de la fibrosis en pacientes con HCC

Gen	Polimorfismos	Fibrosis	Respuesta	AVE
Genes reguladores del metabolismo del hierro				
HFE	H63D C282Y	Progresión Progresión	No Efecto	
SCL11A1 	Alelo 3 Genotipo 2/2	Progresión Protege		
TfR1		No	No Efecto	No
NRAMP2	C1303A	No	No Efecto	No
Genes Implicados en el desarrollo de fenómenos trombóticos				
Factor V	Arg506Gln	Progresión		
Protrombina	G20210A	No Efecto	No Efecto	

Genes implicados en la susceptibilidad, respuesta al tratamiento y progresión de la fibrosis en pacientes con HCC

Gen	Polimorfismos	Fibrosis	Respuesta	AVE
Genes Codificadores de proteínas antivirales				
MxA	-88T		RS	
5!-2!-OAS	-3!UTR GG		No Asociación	
PKR	Largo/largo		RS	

Conclusiones

- Los próximos tratamientos frente a las nuevas dianas del ciclo replicativo del VHC son prometedores
- En farmacogenética aun es pronto todavía para dar respuestas seguras a la mayoría de las cuestiones planteadas
- Las nuevas tecnologías inicialmente supongan un coste inmediato más alto, a la larga pueden producir no sólo mejoras en salud, sino también reducciones de los costes globales del tratamiento.
- Cuales terminaran su desarrollo?
- Cuales serán eventualmente los usados?



VALENCIA 2009 | XII CONGRESO NACIONAL SOBRE EL SIDA

20-22 de Mayo 2009

