

Genvägen till bättre läkemedelsanvändning



Magnus Ingelman-Sundberg, PhD, BScM

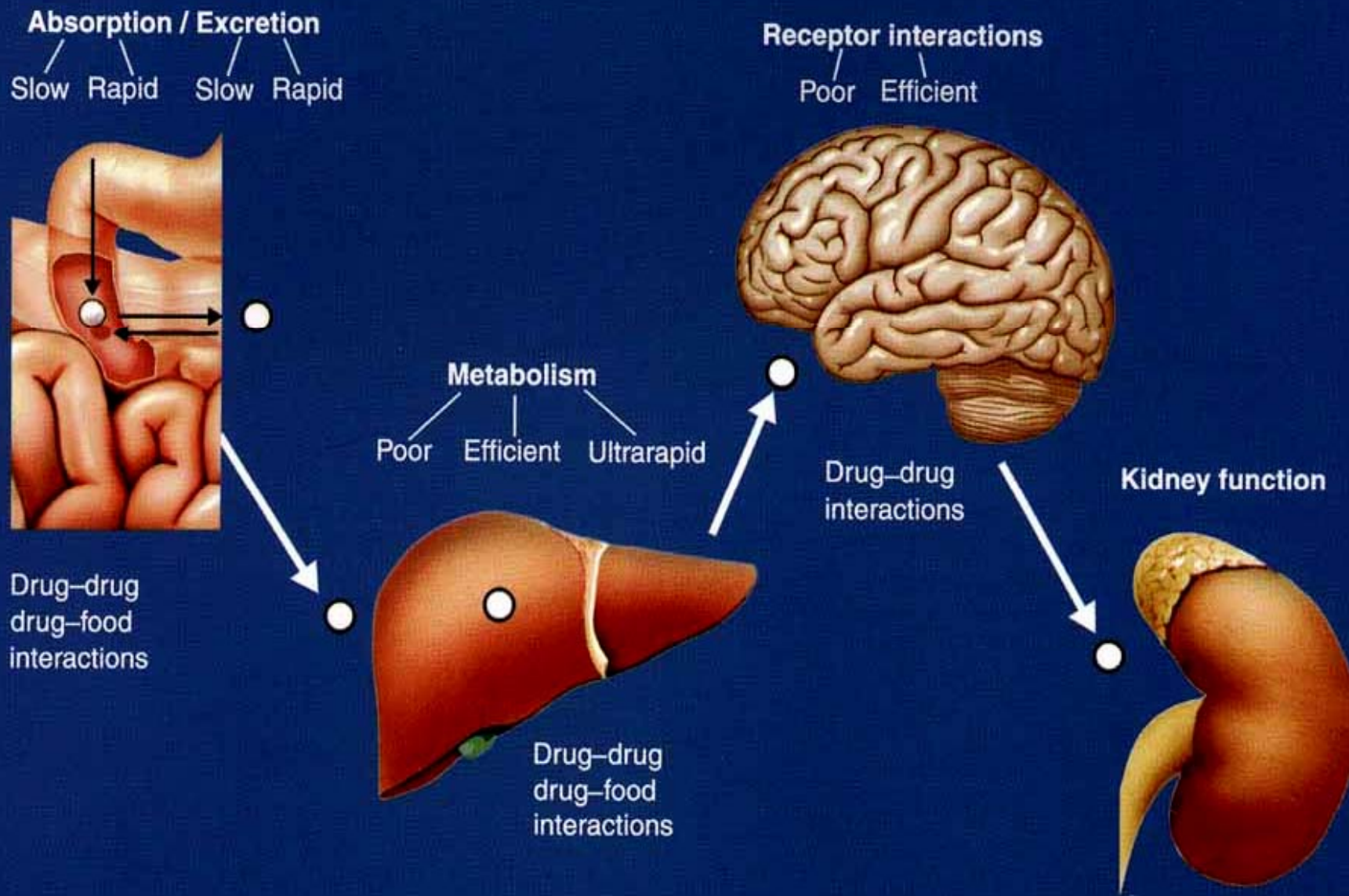
Section of Pharmacogenetics

Department of Physiology and
Pharmacology, Karolinska Institutet

Stockholm, Sweden

magnus.ingelman-sundberg@ki.se

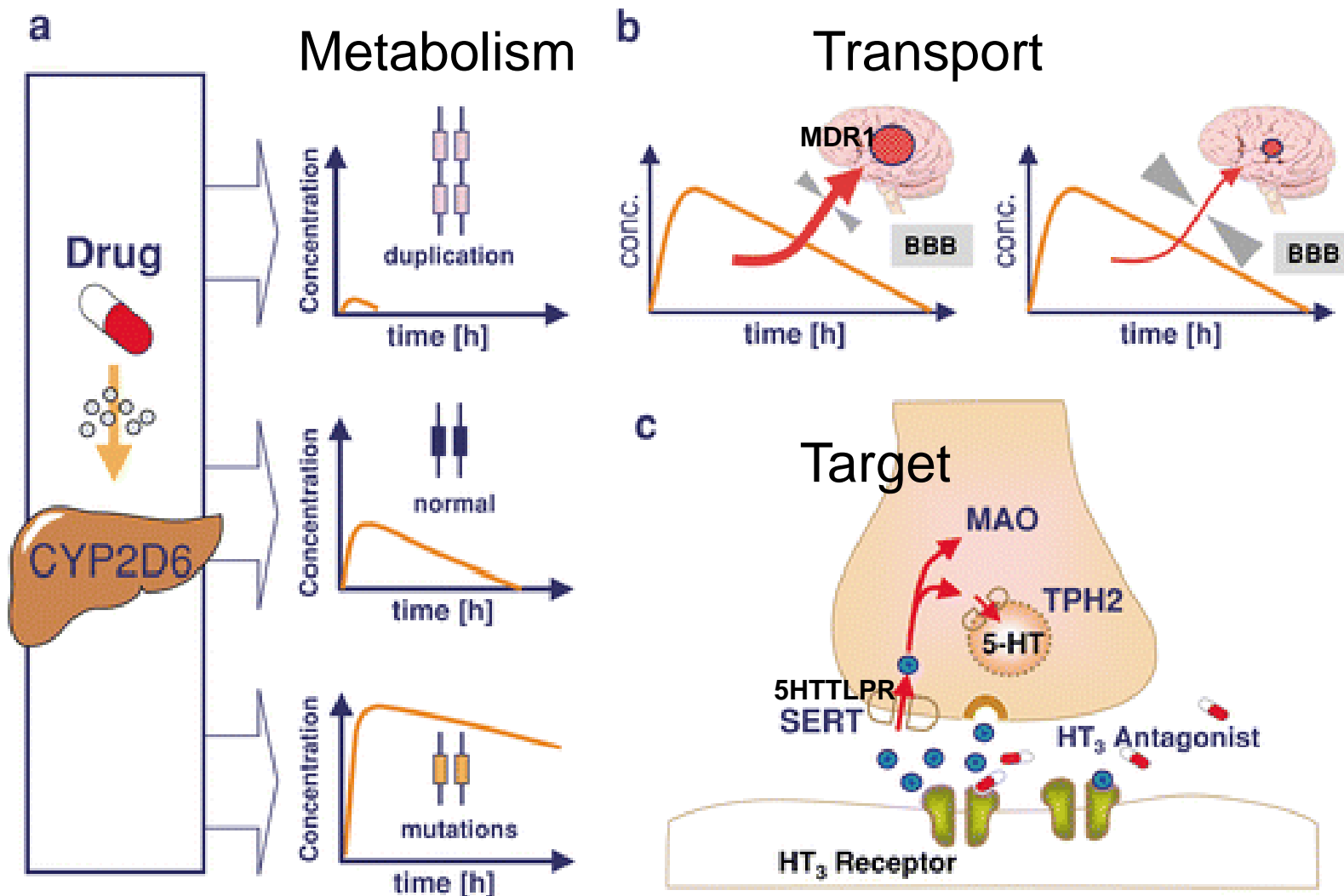
Interindividuella skillnader i läkemedelsupptag, metabolism och verkan



Interindividuella skillnader i läkemedelseffekter

- genetiska faktorer
- läkemedelsinteraktioner
- enzyminduktion
- dietära faktorer/inhibition
- sjukdom/inflammation
- ålder

Flera olika polymorfa gener är involverade



Genvägen till bättre läkemedelsbehandling

- att ta hänsyn till patientens genetiska uppsättning
- att öka antalet som svarar på läkemedlet
- att minska antalet läkemedelsbiverkningar

Sålunda:

- att välja rätt läkemedel
- att välja rätt dos av preparatet

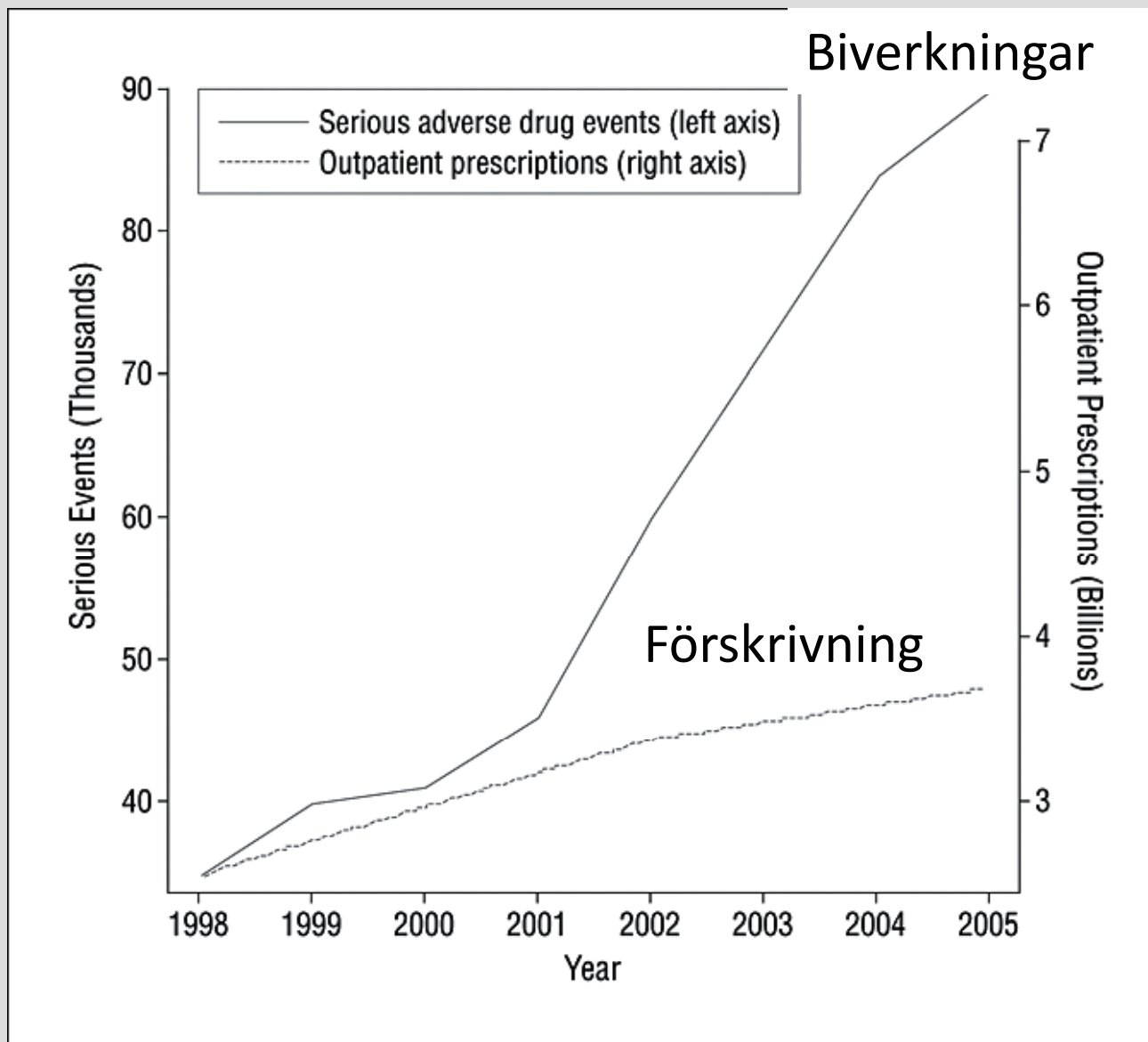
Problem inom läkemedelsbehandlingen

- Endast 30-60 % av patienter svarar på behandling med de vanligaste läkemedlen

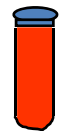
Allvarliga läkemedelsbiverkningar:

- 5-7 % av alla sjukhusinläggningar;
>30 % bland personer >70 år
- 2 dagars förlängd sjukhusvistelse
- 100 000 dödsfall årligen i USA
- Kostar ca 10-15 miljarder SEK per år i Sverige

Antalet rapporterade läkemedelsbiverkningar till FDA 1998-2005



Sätt att arbeta



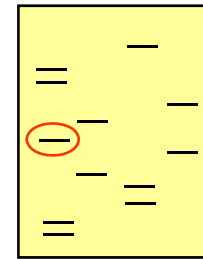
Blodprov



DNA

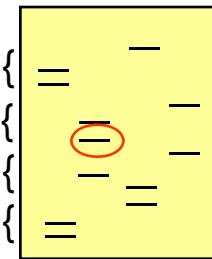


GATC



DNA-sekvens

GATC



ref sekvens



Identifierad mutation



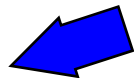
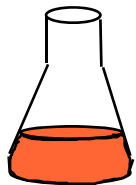
Genotypningsmetod



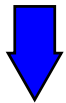
- Val av läkemedel
- Dosjustering



Isolerad gen,
normal och muterad



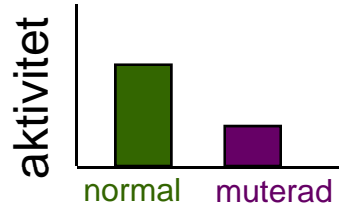
Expression i bakterier,
jäst och/eller mammala
celler



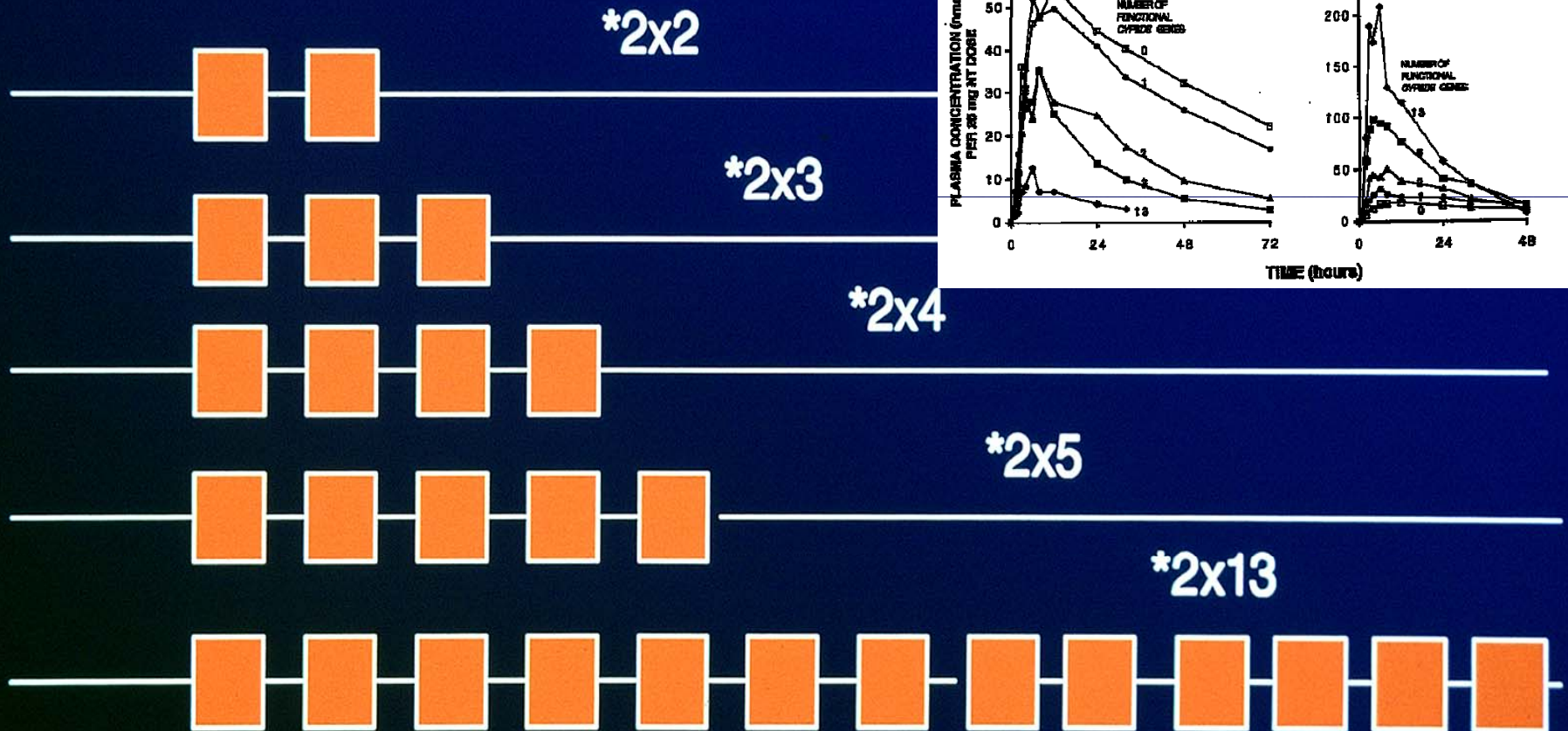
Enzym



Karaktärisering av enzym

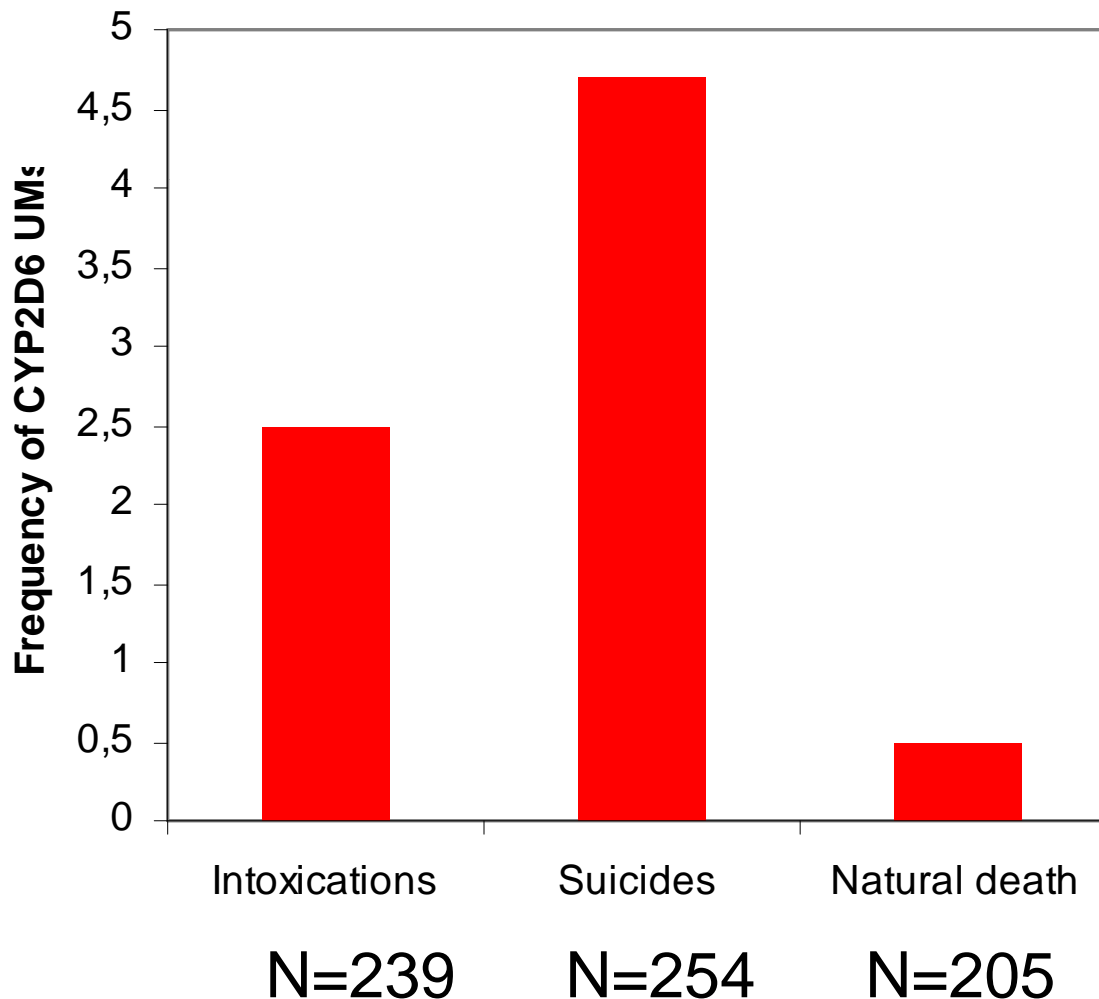


Alleles with duplicated and multiduplicated *CYP2D6**2 genes



Johansson et al., *PNAS* 90:1945-51, 1993, Aklillu et al., *JPET* 278: 441-6, 1996

Förhöjd kapacitet till omsättning av antidepressiva leder troligen till ökad frekvens av självmord



Zachrisson AL,
et al *Clin
Pharm Ther*,
2010

Farmakogenomiska biomarkörer

Dessa biomarkörer kan förutsäga läkemedelsrespons och läkemedelsbiverkningar och består till stor del av genvarianter kodande för

- Läkemedelsomsättande enzym – t. ex. CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1, TPMT
- Läkemedelstransportörer – t. ex. SLCO1B1
- Läkemedelstargets – t.ex. EGF receptorer, tyrosin kinaser
- Human leukocyte antigen (HLA)

Farmakogenomiska biomarkörer

```
graph TD; A[Farmakogenomiska biomarkörer] --- B[Verktyg för att undvika överdosering, underdoseringar och biverkningar]; A --- C[Verktyg för att undvika överkänslighetsreaktioner]; A --- D[Tillåter optimering av dos och val av preparat]; A --- E[Verktyg för diagnostisering av sjukdom]; A --- F[Verktyg för att kunna "rädda" läkemedel];
```

Verktyg för att undvika överdosering, underdoseringar och biverkningar

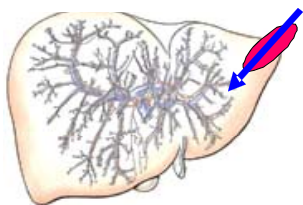
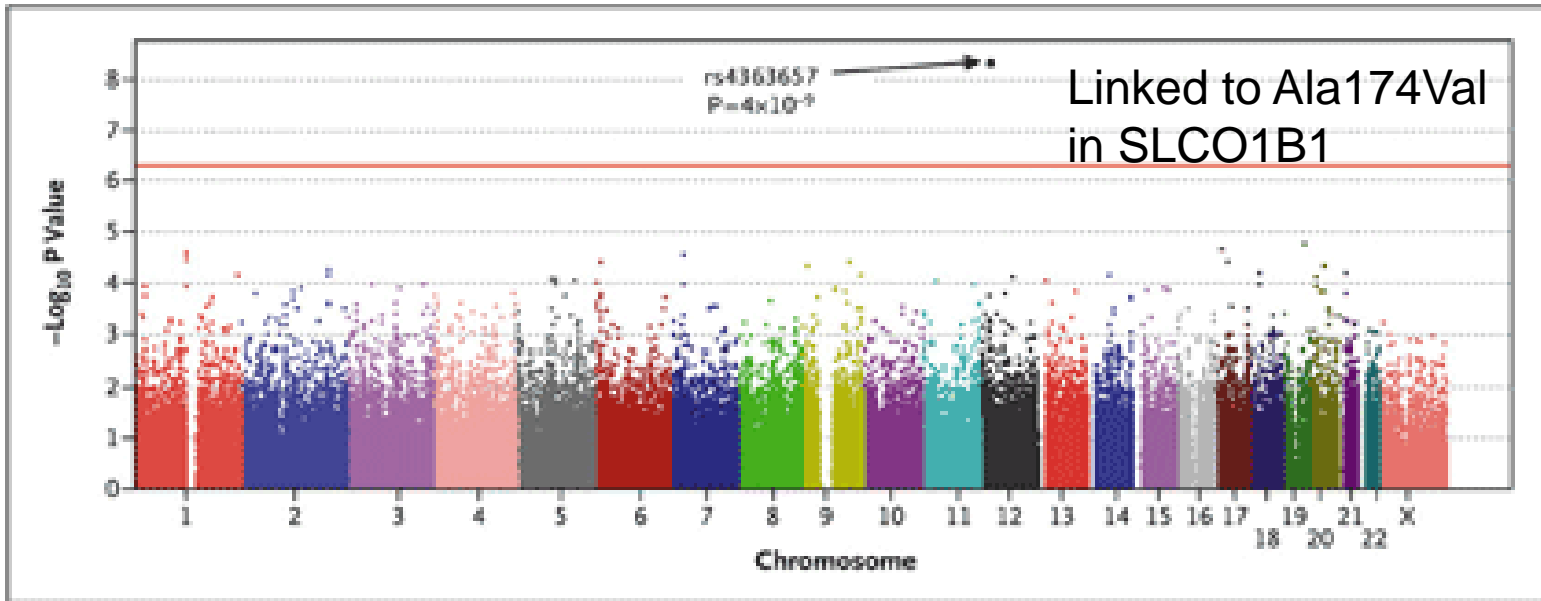
Verktyg för att undvika överkänslighetsreaktioner

Tillåter optimering av dos och val av preparat

Verktyg för diagnostisering av sjukdom

Verktyg för att kunna "rädda" läkemedel

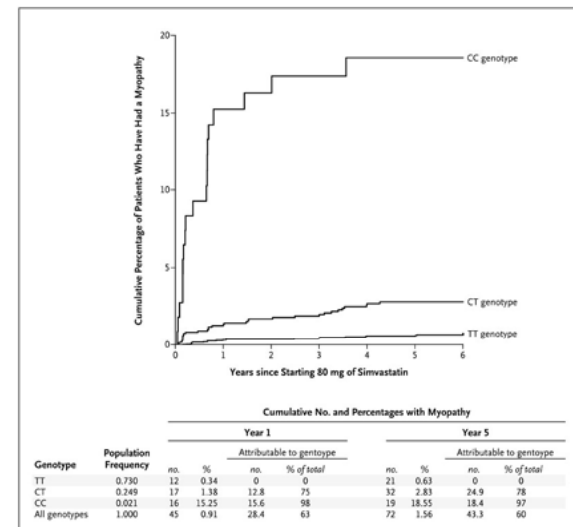
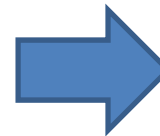
SLCO1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy — A Genome wide Study



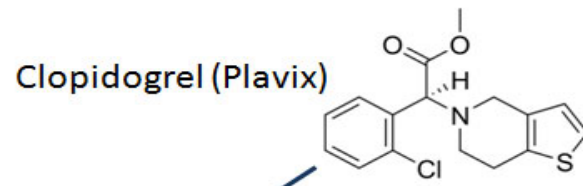
SLCO1B1

318 000 SNPs

Estimated Cumulative Risk of Myopathy Associated with Taking 80 mg of Simvastatin Daily, according to *SLCO1B1* rs4149056 Genotype.



NEJM 359 : 789, 2008



CYP2C19 feno(genotype)

PM (*2/*2)

EM (*1/*1)

UM (*17/*17)

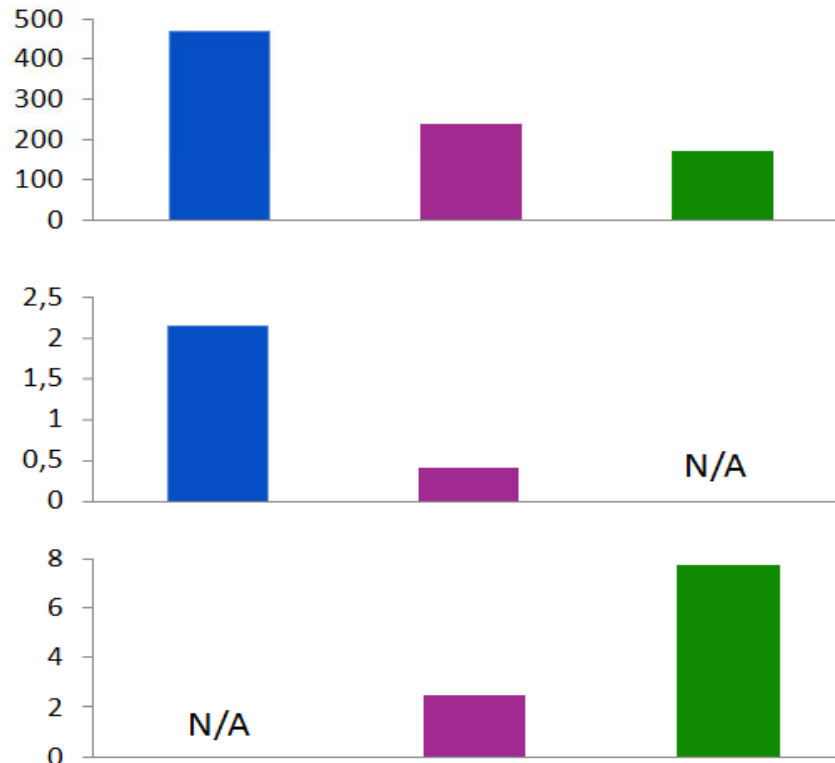
Clopidogrel bioactivation

Platelet aggregation

ADP-induced platelet aggr. (AU*min)

Stent thrombosis (%)

TIMI bleedings (%)



CYP2C19 genotype and clopidogrel activation

Rädda läkemedel!

- Lumiracoxib drogs tillbaka 2005 från marknaden beroende på levertoxicitet.
- Retrospektiv genomanalys hos patienterna identifierade riskgener (HLA)

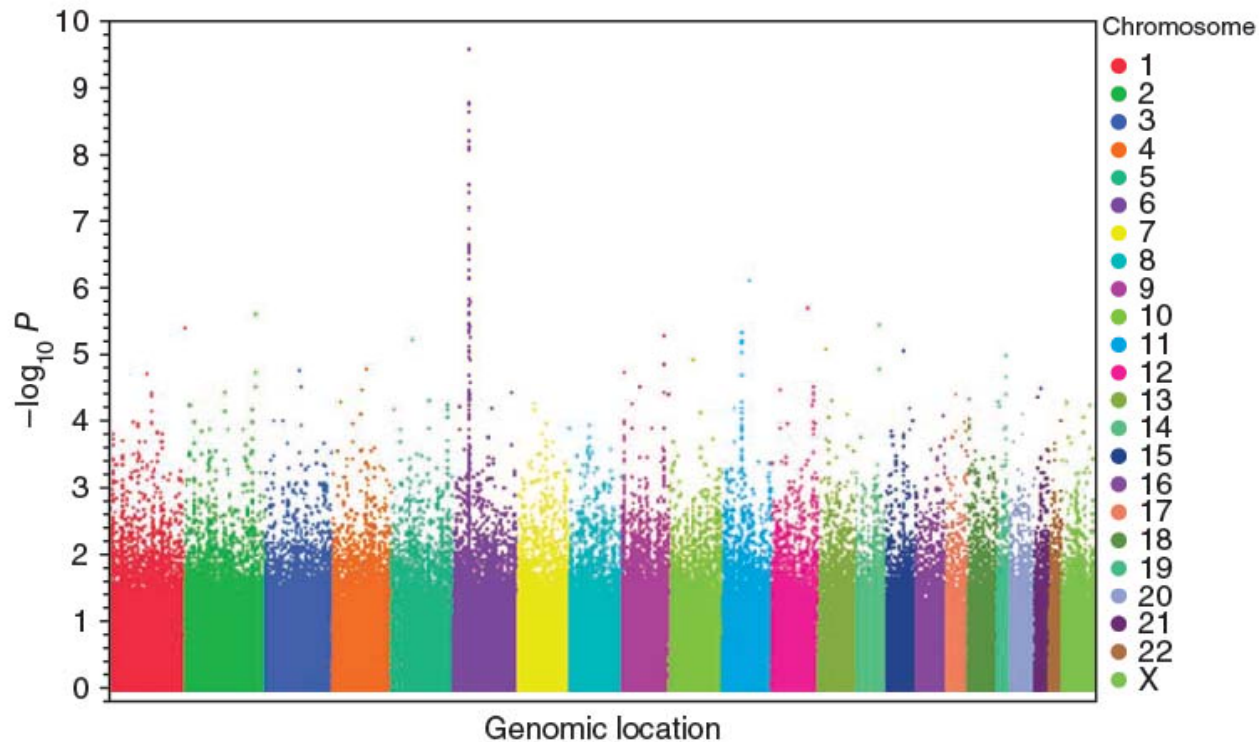


Figure 1 Genome-wide association results for all SNPs ($n = 682,386$) included in the analysis ($-\log_{10} P$ values graphed by genomic location).

A genome-wide study identifies HLA alleles associated with lumiracoxib-related liver injury

Singer et al. Nature Genetics
VOLUME 42 | NUMBER 8 |
AUGUST 2010

Analys för HLA-DRB1*1501, HLA-DQB1*0602, HLA-DRB5*0101 och HLA-DQA1*0102 ger ett negativt prediktivt värde på 99,7 % !

Läkemedel på marknaden



Levertoxicitet hos 5 %



Indragning från marknaden



Retrospektiv HLA analys

10 %



Positiva
exkluderas

90 %



Säker behandling



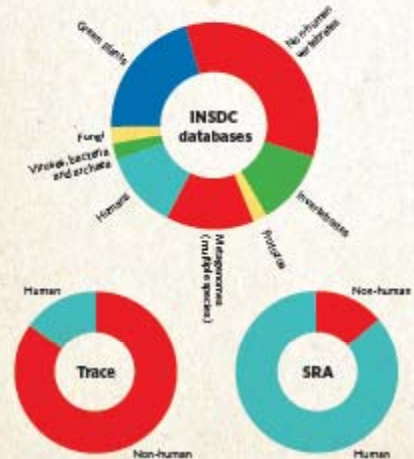
THE SEQUENCE EXPLOSION

At the time of the announcement of the first drafts of the human genome in 2000, there were 8 billion base pairs of sequence in the three main databases for 'finished' sequence: GenBank, run by the US National Center for Biotechnology Information; the DNA Databank of Japan; and the European Molecular Biology Laboratory (EMBL) Nucleotide Sequence Database. The databases share their data regularly as part of the International Nucleotide Sequence Database Collaboration (INSDC). In the subsequent first post-genome decade, they have added another 270 billion bases to the collection of finished sequence, doubling the size of the database roughly every 18 months. But this number is dwarfed by the amount of raw sequence that has been created and stored by researchers around the world in the Trace archive and Sequence Read Archive (SRA).

See Editorial, page 649, and human genome special at www.nature.com/humangenome

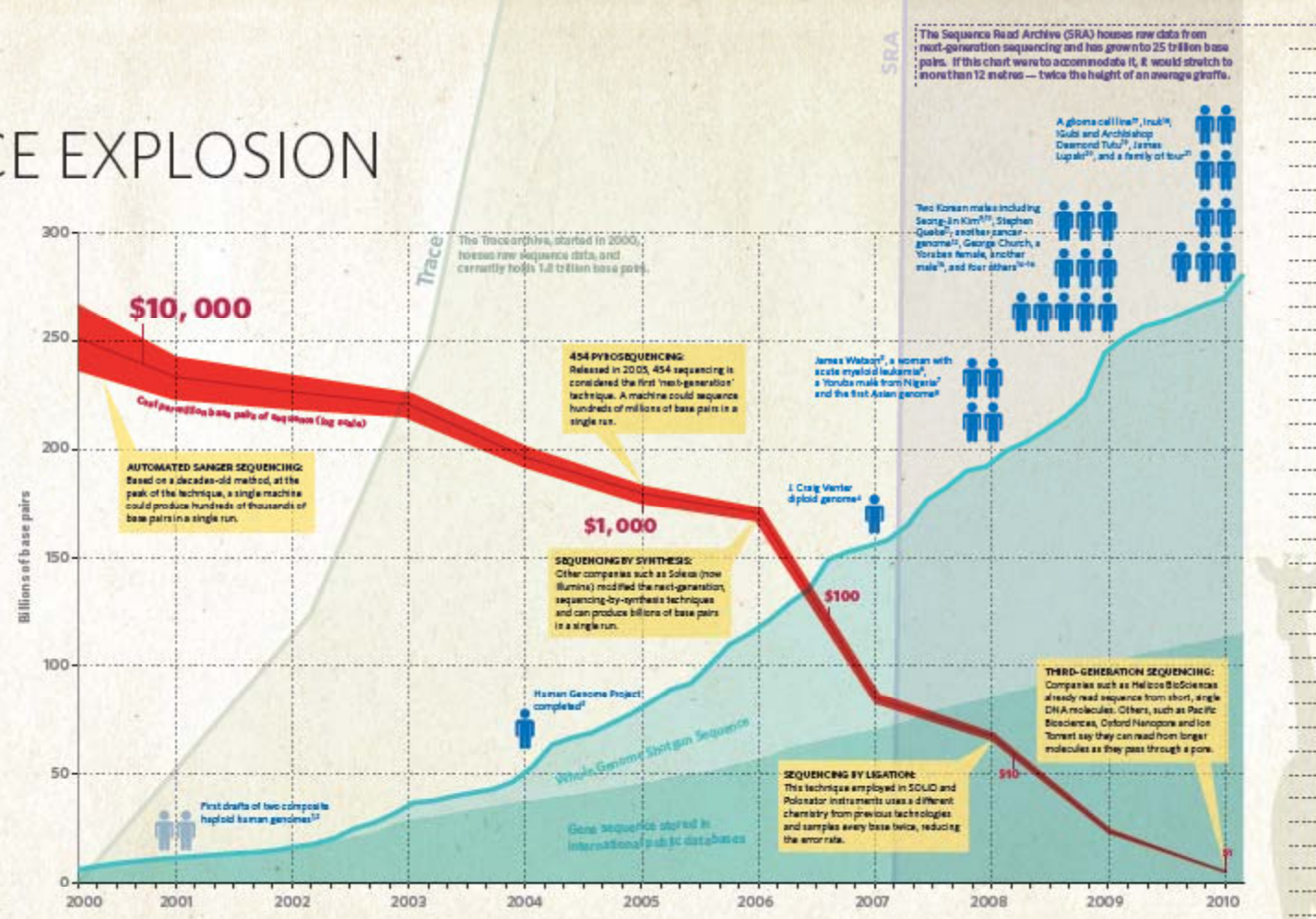
DNA SEQUENCES BY TAXONOMY

International Nucleotide Sequence Database Collaboration: The main repositories of 'finished' sequence span a wide range of organisms, representing the many priorities of scientists worldwide.



Trace Archive: Developed to house the raw output of high-throughput sequencers built in the late 1990s, the trace archive spans a wide range of taxa.

Sequence Read Archive: Houses raw data from next-generation sequencers. Dominated by human sequences, including multiple coverage for more than 70 people.



The Sequence Read Archive (SRA) houses raw data from next-generation sequencing and has grown to 25 trillion base pairs. If this chart were to accommodate it, it would stretch to more than 12 metres — twice the height of an average giraffe.

A glioma cell line¹⁷, Irakli Gulis and Archibishop Ozmond Tula¹⁸, James Lupski¹⁹, and a family of four²⁰

Two Korean males including George Jin Kim²¹, Stephen Quake²², each has cancer genome²³, George Church, a Yoruba female, another male²⁴, and four others²⁵⁻²⁸

HOW MANY HUMAN GENOMES?

The graphic shows all published, fully sequenced human genomes since 2000, including nine from the first quarter of 2010. Some are resequencing efforts on the same person and the list does not include unpublished completed genomes.

- Venter, J. C. et al. *Science* 291, 1304-1305 (2001).
- International Human Genome Sequencing Consortium *Nature* 409, 860-921 (2001).
- International Human Genome Sequencing Consortium *Nature* 431, 931-945 (2004).
- Lamy, S. et al. *PLoS Biol* 5, e254 (2007).
- Whitaker, D. A. et al. *Nature* 452, 872-876 (2008).
- Lee, T. J. et al. *Nature* 465, 816-821 (2010).
- Berkeley, D. R. et al. *Nature* 456, 53-59 (2008).
- Wang, J. et al. *Nature* 459, 60-65 (2008).
- Ahn, S.-M. et al. *Genome Res.* 19, 1622-1629 (2009).
- Kim, J.-I. et al. *Nature* 460, 1011-1015 (2009).
- Rushmore, C., Neff, N. F. & Quake, S. R. *Nature Methods* 27, 847-853 (2009).
- Mardis, E. R. et al. *N. Engl. J. Med.* 30, 1058-1066 (2009).
- Dimitrov, R. et al. *Science* 327, 78-81 (2009).
- McKernan, K. J. et al. *Genome Res.* 19, 1527-1541 (2009).
- Pavesani, E. D. et al. *Nature* 463, 391-396 (2010).
- Pavesani, E. D. et al. *Nature* 463, 384-390 (2010).
- Clark, M. J. et al. *PLoS Genet.* 6, e1000832 (2010).
- Ramazzani, M. et al. *Nature* 465, 757-762 (2010).
- Schuster, S. C. et al. *Nature* 465, 945-947 (2010). [doi:10.1038/nature0938094](http://doi.org/10.1038/nature0938094) (2010).
- Roach, J. C. et al. *Science* doi:10.1126/science.1198902 (2010).

Etiska aspekter

- 1) Genetisk information skall inte hamna i händerna på arbetsgivare eller försäkringsbolag
- 2) Genetisk information kan inte tolkas av individen själv
- 3) Internetbaserade gentester är utan värde för individen
- 4) Hel-genomsekvensering som underlag för läkemedelsbehandling är förkastligt
- 5) Endast de delar av genomet som är relevanta för läkemedelsbehandlingen skall analyseras.



Guidelines pharmacogenomics in pharmacokinetics

- I. Identifiera polymorfa enzym/transportörer/receptorer tidigt i utvecklingen
- II. Upprätta biobanker med DNA från patienter i kliniska prövningar
- III. Evaluera effekten av polymorfa enzym på dostolerans i fas I studier
- IV. Evaluera effekten av variabel farmakokinetik pga genetiska skillnader på effekter, toxicitet och kinetik i fas 2 och fas 3 prövningar
- V. Genomför individualiserad dosering i fas 3 prövningar baserad på genetik om nödvändigt
- VI. Genomför retrospektiva genetiska studier för förklaring till interindividuella variationer om nödvändigt

Flaskhalsar

Tidigare:

- Dåligt definierade fenotyper/patientgrupper
- Studier av icke funktionella mutationer

Generella:

- Etiska aspekter
- Vem skall betala testerna?

Speciella behov:

- Prospektiva randomiserade prövningar – vem betalar
- Utbildning av kliniker och industri

Framtida problem

- Krympande marknad för varje preparat
- Mer arbete för klinikerna
- Svårigheter med databearbetning från mycket information som kommer från nya genteknologis inmarsch

Nya möjligheter

- "Next generation" sekvensmetoder ger snabb hel-genomsekvens
- Undersökning av nya regulatoriska molekyler typ srRNA mm kommer att ge fler farmakogenomiska verktyg
- Nya billigare mer kompletta metoder för identifiering av mutationer och genkopievariationer ger mer information om specifika individen
- Nya stora välkarakteriserade biobanker ger säkrare resultat.

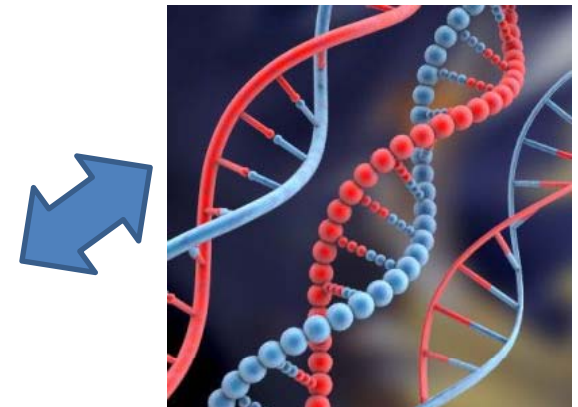
Implementering av skräddarsydd läkemedelsbehandling

Cost benefit, hur många patienter behövs analyseras för att hjälpa en

Drivande krafter

Regulatoriska myndigheter

Patientbehov



Framtidens genetiska vägledning i läkemedelsbehandlingen är preparatspecifik.

