



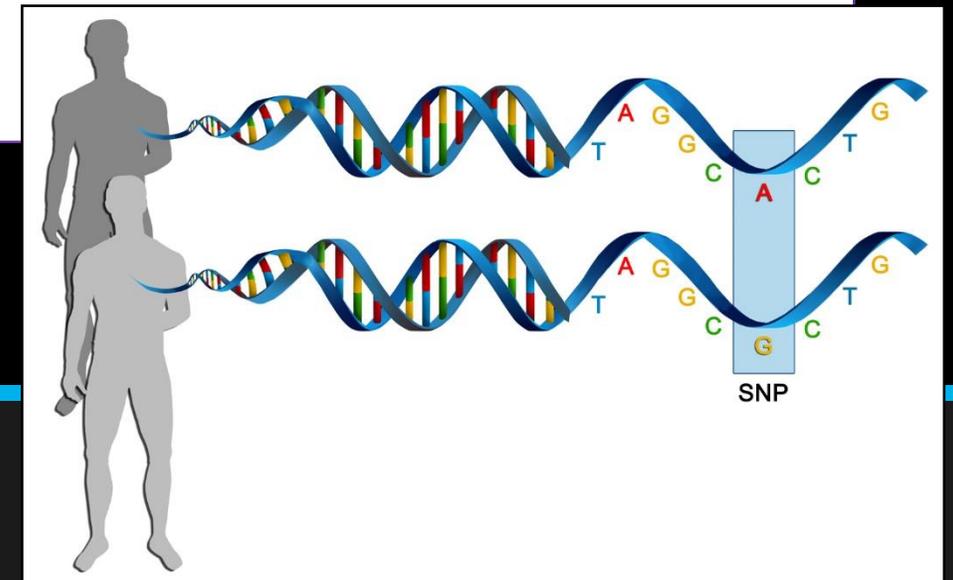
FARMAX I+D+i / GENÉTICA



MAXIMILIANO HERNÁNDEZ SAHUQUILLO, PRESIDENTE FARMAX GROUP | I+D+i / GENÉTICA

Farmacogenética / Farmacogenómica

Su finalidad es predecir la susceptibilidad de una persona a diversas enfermedades, a fin de modificar factores como el estilo de vida. Y dentro de aquélla surge la farmacogenómica, que estudia en su conjunto a todos los genes farmacológicamente relevantes y nos permite ajustar las dosis y tiempos farmacológicos de los tratamientos médicos.



Que podemos estudiar

Ventajas de aplicar la Farmacogenética

- Ningún fármaco es *per se* seguro e inocuo.
- Cada paciente es único en sus respuestas.
- No todos los fármacos son igual de adecuados y de elección para cada paciente.
- Un fármaco puede modificar su acción según la polimedicación.
- Ajustar dosis y tratamientos, reduciendo efectos secundarios, y ahorrando costes (FARMACOECONOMÍA).

A día de hoy, ¿que podemos estudiar y aplicar?

TERMINOLOGÍA

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS (AAM)

Cualquier daño grave o leve causado por el uso terapéutico (incluyendo la falta de uso) de un medicamento.

- Prevenibles: **ERRORES DE MEDICACIÓN**
- No prevenibles: **REACCIÓN ADVERSA**



USO SEGURO DE LOS MEDICAMENTOS

TERMINOLOGÍA

ERROR DE MEDICACIÓN (EM)

Cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos (incluida la falta de uso), cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor.



USO SEGURO DE LOS MEDICAMENTOS

¿PODEMOS MEJORAR? Conceptos AAM / EM

CAUSAS ERRORES MEDICACIÓN

CAUSAS ERRORES MEDICACIÓN

¿CUÁNTOS?

TABLA I
PRINCIPALES RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS MULTICÉNTRICOS NACIONALES DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

Estudio	Referencia	Año recogida de datos	Acontecimientos adversos (%)	Acontecimientos adversos por medicamentos	
				Porcentaje total	Prevenibles (%)
EEUU. (HMPS)	(18,19)	1984	3,7	19,4	17,7
EEUU. (UTCOS)	(35)	1992	2,9	19,3	35,0
Australia (QA-HCS)	(36)	1992	16,6	10,8	43,0
Nueva Zelanda	(37)	1998	12,9	15,4	
Reino Unido	(38)	1999	11,7	14,4	52,9
Canadá (CAES)	(39)	2000	7,5	23,6	
Francia (ENES)	(40)				
- Pacientes hospitalizados		2004	6,6	19,5	31,0
- Causa ingreso			4,0	38,7	47,0
España (ENEAS)	(41)	2005	9,3	37,4	34,8

2005 PREVENIBLES España 34,8%

USO SEGURO DE LOS MEDICAMENTOS

¿CUÁNTOS?

Estudio Nacional sobre los Efectos Adversos ligados a la Hospitalización, ENEAS 2005
Informe: Febrero 2006

Gráfica II. EAs ligados a la Enfermedad y a la Asistencia Sanitaria



NATURALEZA DEL PROBLEMA	Total (%)	Evitables (%)
Relacionados con un procedimiento	25,0	31,7
Relacionados infección nosocomial	25,3	56,6
Relacionados con la medicación	37,4	34,8
Relacionado con los cuidados	2,7	84,2
Relacionados con el diagnóstico	2,7	84,2
Otros	1,8	33,4
Total	655 (100%)	278 (42,6%)

Por medicamentos

35% evitables

USO SEGURO DE LOS MEDICAMENTOS

2005 PREVENIBLES Reino Unido 43,0%

Datos publicados: ESTUDIO NACIONAL EF. ADVERSOS ENEAS 2005

CAUSAS ERRORES MEDICACIÓN

¿CUÁNTOS?

Estudios EM hospitales españoles

- Afectan **1,4%** pacientes hospitalizados
- 5% de los ingresos hospitalarios (**1 de cada 20**)
- Coste medio estancia 3000 €
- Tasa 13% EM (transcripción+dispensación+administración)
- Tasa EM 3,5-7,9% administración
- **35% graves y potencialmente mortales**

*Martin MT, Codina C, Tuset M, Carne X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación del ingreso hospitalario. Med Clin (Barc). 2002;118:205-10.

**Otero MJ, Alonso Hernández P, Maderuelo Fernández JA, Garrido Corro B, Domínguez-Gil A, Sánchez Rodríguez A. Acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos en pacientes hospitalizados. Med Clin (Barc). 2006;126:81-7.

***M. J. Otero López et al. Prevalencia y factores asociados a los acontecimientos adversos prevenibles por medicamentos que causan ingreso hospitalario. Farm Hosp. 2006; 30: 161-170.



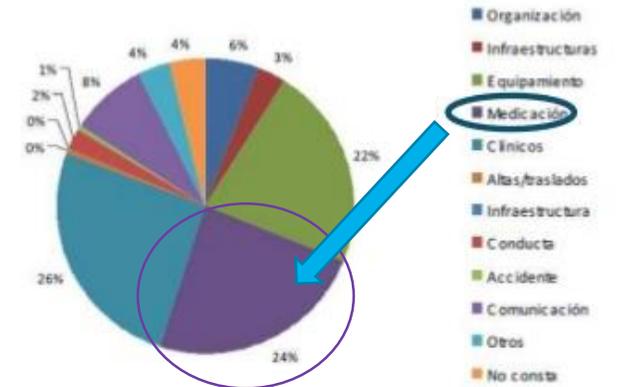
USO SEGURO DE LOS MEDICAMENTOS

CAUSAS ERRORES MEDICACIÓN

¿CUÁNTOS?

Un sistema nacional de comunicación de incidentes en anestesia

El Sistema Español de Notificación en Seguridad en Anestesia y Reanimación (SENSAR)



Tipo de incidente (01/02/2009 - 31/12/2009)

USO SEGURO DE LOS MEDICAMENTOS

TIPO DE INCIDENCIAS EN ANESTESIA 2009

Datos publicados: HOSPITAL CLÍNICO/FARM. HOSPITALARIA 2002-2006 / INCIDENCIAS EM EN ANESTESIA HOSP. 2009

Cómo aplicar la Farmacogenética

- Conocimientos elementales de genética.
- Polimorfismos genéticos y su importancia.
- Tendencias actuales para saber cuando un polimorfismo genético es relevante o no.

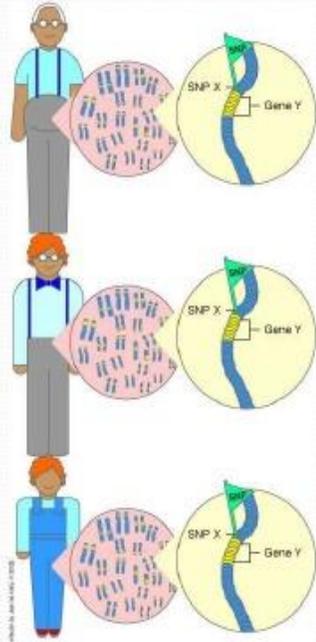
A día de hoy, ¿que podemos estudiar y aplicar?

Objetivos de la Farmacogenética

- Terapia personalizada; medicación y dosis.
- Reducir las estancias hospitalarias.
- Obtener mejor respuestas con menor toxicidad / disminuir muertes por RAM.
- Reducir costes por medicaciones no efectivas.
- Mejorar ensayos clínicos Fase III y IV
- Aceptar o rechazar fármacos con mejores argumentos para entes reguladores.

OBJETIVOS

SNPs act as gene markers



Drug Metabolism

Polymorphism

Substrate

CYP2B6

doxorubicin, nicotine

CYP2C9

warfarin, doxorubicin

CYP2C19

diazepam, proton pump inhibitors

CYP2D6

beta-blockers, anti-depressants, codeine, tamoxifen

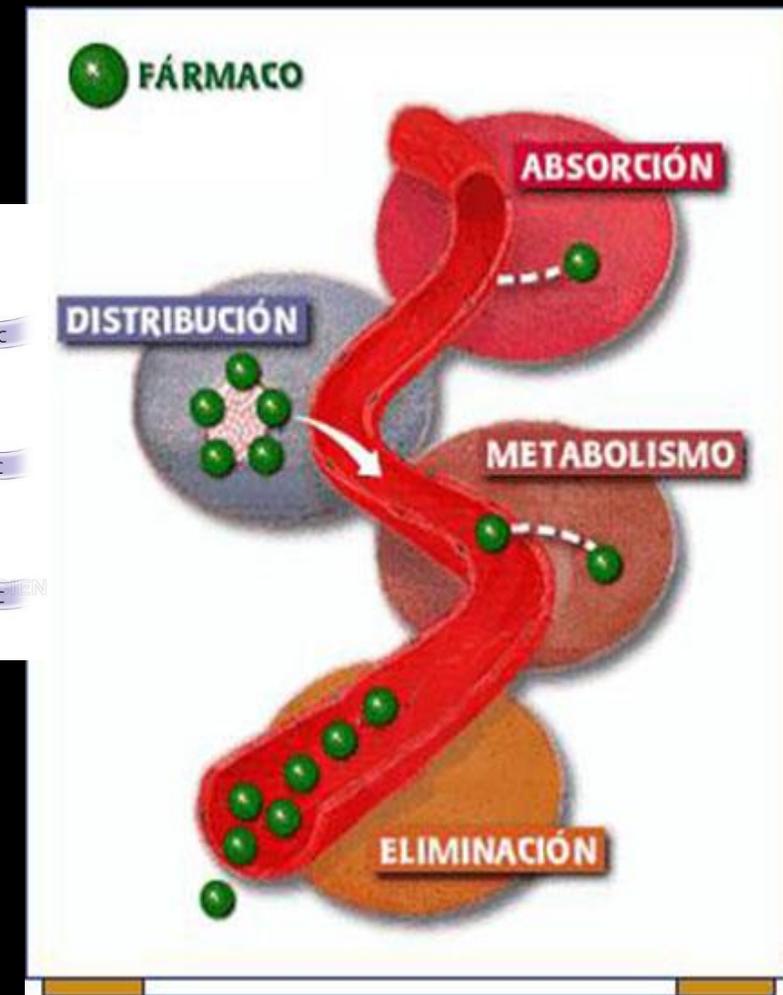
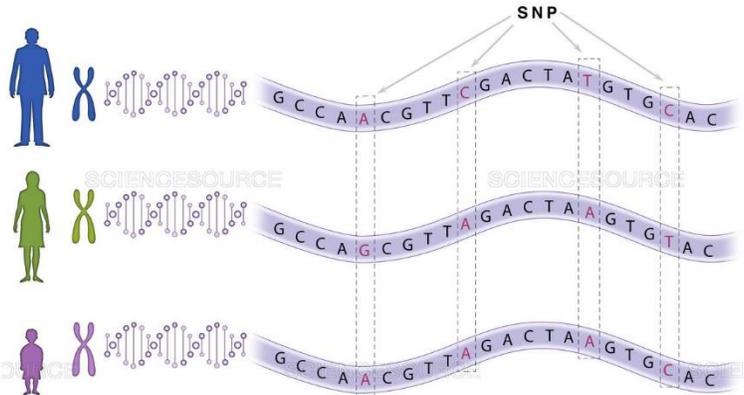
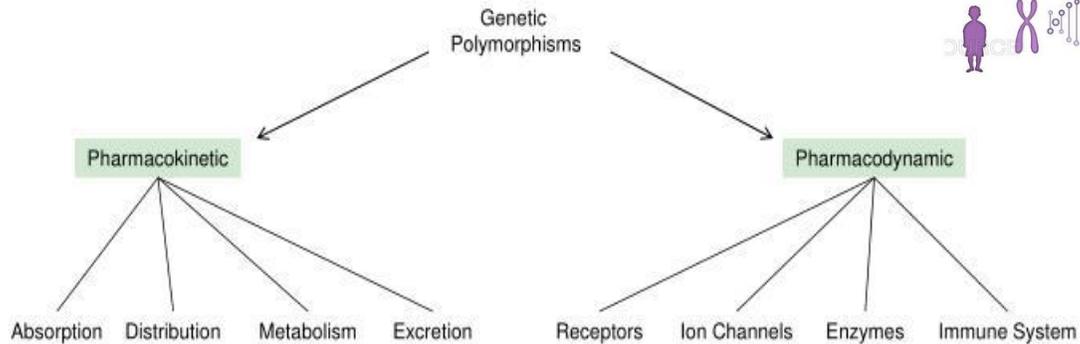
CYP3A4

erythromycin, HIV protease inhibitors

¿Qué sabremos al final de esta charla?

SNPs Can Change Drug Response

- Pharmacokinetic: changes in drug metabolism
- Pharmacodynamic: changes in drug targets
 - enzymes, receptors, or transporters



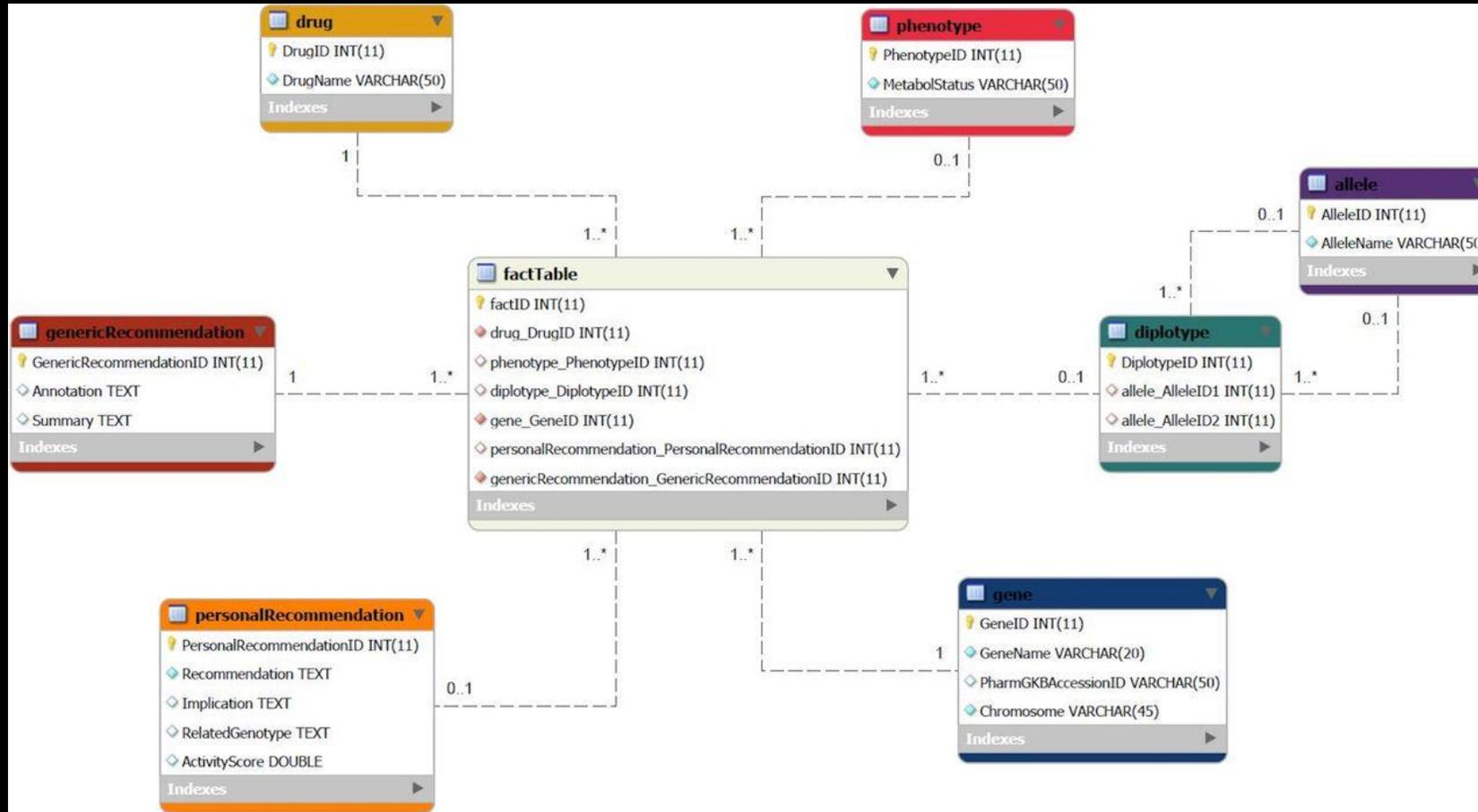
¿Qué sabremos al final de esta charla?

Herramientas digitales

- Uso de herramienta informática para conocer la interacción de medicamentos y las interacciones de medicamentos con hábitos de vida.
- Uso de una herramienta informática para aplicar correctamente la Farmacogenética.

A día de hoy, ¿es fácil? / ¿tenemos herramientas?

Herramientas digitales



Primer ejemplo práctico: Detoxificación hepática

- Diferentes tipos de genes implicados en el metabolismo de los fármacos.
- Diferentes fases de detoxificación Fase I y fase II
- Receptores y transportadores.
- Diferencias entre fármacos y profármacos para saber cómo puede afectar en la medicación.
- Diferentes tipos de fenotipos metabolizadores.
- Marcadores genéticos implicados en la detoxificación hepática.
- Ejemplos y casos clínicos.

A día de hoy, ¿Qué estudiamos en un ejemplo?

2º EJEMPLO PRÁCTICO: Reajuste de uso y dosis: Antibióticos

NUESTRO PROTOCOLO ACTUAL, AJUSTE BALANCE RIESGO/BENEFICIO:

Ajuste del uso de determinados antibióticos, Ciprofloxacina, Levofloxacina, etc.
(*Fluoroquinolones Not First Line: FDA Advisory Reinforces Standard Practice in Ambulatory Care, art. 2016*).

MOTIVOS PRINCIPALES (ya clásicos):

A) **CREACIÓN DE RESISTENCIAS:** La advertencia de la FDA, en la que indica los importantes efectos secundarios de estos antibióticos, ya que muchas veces los riesgos superan los beneficios. Concretamente dice, que no deben prescribirse en atención primaria para sinusitis agudas, bronquitis aguda o infecciones de tracto urinario y advierte, que el uso de estos antibióticos para infecciones de primer nivel, promueve la formación de cepas resistentes, y que será un problema futuro para cuando tengan que utilizarse para infecciones importantes y resistentes a otros antibióticos.

A día de hoy, ¿Visión clásica?

(Un ejemplo de reajuste de uso: Antibióticos; Quinolonas)

B) CONTROL DE EFECTOS SECUNDARIOS NO DESEADOS:

Los antibióticos clasificados dentro del grupo de **las fluoroquinolonas**, **no deben ser utilizados como medicamentos iniciales en atención primaria**. Estos antibióticos pueden **presentar efectos secundarios graves que pueden afectar a tendones, músculos, articulaciones, nervios y al sistema nervioso central**, e incluso que se pueden presentar asociadamente, y recomienda a los médicos, que ante la menor sintomatología adversa, detengan inmediatamente la medicación.

A día de hoy, ¿Tenemos una sóla visión?

NUESTRO "NUEVO" PROTOCOLO, AJUSTES DESDE EL PRISMA GENÉTICO:

Algunas fluoroquinolonas son inhibidores potentes de los *CYP1A2* y *CYP3A4*, por lo que elevarán al doble o el triple los niveles de otros fármacos que se administren conjuntamente y que se eliminen por estos CYP, por tanto podrán producir efectos adversos por sobredosis.

La aplicación de la Farmacogenética en Medicina Asistencial puede evitar muchos de los efectos adversos a) y b) clásicos y/o fracasos terapéuticos, a veces de consecuencias graves

Mecanismo genético, ¿Cómo interaccionan?

HAGAMOS UNA BUSQUEDA, RÁPIDA DE ESTA INFORMACIÓN.

CYP1A2 y CYP3A4

La búsqueda mas sencilla posible en Google, nos devuelve:

Fuente Wikipedia:

El **citocromo P450 1A2** (abreviado **CYP1A2**, [EC 1.14.14.1](#)) es miembro del sistema oxidasa de función mixta [citocromo P450](#), que participa en el metabolismo de [xenobióticos](#) en el cuerpo. La expresión de CYP1A2 parece ser inducido por varios componentes de la dieta.^[1]

Bioquímica

El CYP 1A2 representa entre un 10 y 15% de la actividad citocromo P450 del [hígado](#). Está involucrado en el metabolismo de [metilxantinas](#) como la [cafeína](#) y la [teofilina](#), es inhibido por la [fluvoxamina](#), la [fluoxetina](#), la [ciprofloxacina](#) y el [zumo de pomelo \(toronja\)](#); y es inducido por el [tabaco](#), el [repollo](#) y la [teofilina](#).^[2]

Genética, ¿Hay información, fácil y accesible?

CYP3A4 (Fuente Wikipedia):

El **Citocromo P450 3A4**^[1] (de forma abreviada **CYP3A4**), miembro del amplio sistema funcional de las oxidasas, es una de las más importantes [enzimas](#) involucradas en el [metabolismo](#) de los [xenobióticos](#) en el organismo. Está involucrada en la oxidación de una larga lista de sustratos, siendo la principal responsable de la metabolización de los fármacos, a pesar de no ser la enzima con mayor presencia en el hígado humano.

En el feto no encontramos la CYP3A4, mientras que sí hallamos la [CYP3A7](#), de similar actividad. Esta será reemplazada por la CYP3A4 conforme avance el desarrollo neonatal.

Distribución: La encontraremos predominantemente en el hígado, también podemos hallarla en otros órganos y tejidos, como por ejemplo en el intestino, en donde juega un importante papel en el metabolismo de ciertas drogas, donde metaboliza determinadas sustancias que actúan como profármacos para posibilitar su absorción como principios activos. Es el caso de la terfenadina y otras sustancias similares. Recientemente, la CYP3A4 ha sido identificada en el cerebro, donde su papel respecto al sistema nervioso central es aún desconocido

Genética, ¿Cómo lo interpretamos?

CYP3A4 (continuación):

Variabilidad

Si bien en el laboratorio se han detectado más de **28 polimorfismos de nucleótido único**, se ha constatado que esta variabilidad no se manifiesta "in vivo". Se supone que esto es debido a una inducción del CYP3A4 por la exposición a los sustratos.

La variabilidad en función del CYP3A4 se puede determinar mediante la prueba del aliento de la eritromicina (ERMBT, de sus siglas en inglés).

Esta técnica no invasiva, consiste en la administración de eritromicina marcada con ^{14}C mediante inyección intravenosa. La eritromicina es uno de los principales sustratos prácticamente exclusivos de la CYP3A4 y al metabolizarse origina dióxido de carbono, en este caso radiomarcado, que se eliminará mediante la respiración. Es en el aliento en donde se medirá la cantidad de éste lo cual nos hablará de la actividad de la CYP3A4.

Genética, ¿Hay información, fácil y accesible?

INTERACCIONES CON CYP3A4 (resumen)

Sustratos	Inhibidores	Inductores
<u>Bloqueantes de los canales de calcio</u>	<u>fluconazol</u>	<u>barbitúricos</u>
<u>diltiazem</u>	<u>ritonavir</u>	<u>fenobarbital</u>
<u>nifedipino</u>	Antibióticos	<u>carbamazepina</u>
<u>felodipino</u>	<u>macrólidos</u>	<u>hiperforina</u>
<u>verapamil</u>	<u>eritromicina</u>	Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa ^[1]
<u>Immunosupresores</u>	<u>telitromicina</u>	<u>efavirenz</u>
<u>ciclosporina</u>	<u>claritromicina</u>	<u>nevirapina</u>
<u>tacrolimus</u>		<u>etravirina</u>
<u>sirolimus</u>		

Genética, ¿Es fácil de interpretar?

Sustratos	Inhibidores	Inductores
<u>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):</u> <u>citalopram</u> <u>fluoxetina</u> y <u>norfluoxetina</u> <u>sertralina</u>	<u>Azoles antifúngicos</u> <u>ketoconazol</u> <u>itraconazol</u> <u>nefazodona</u> <u>bergamotina</u> <u>aprepitant</u> <u>quercetina</u> <u>amiodarona</u> <u>aprepitant</u> <u>cimetidina</u> <u>ciprofloxacino</u> <u>ciclosporina</u> <u>diltiazem</u> <u>imatinib</u> <u>equinacea</u> <u>enoxacina</u> <u>ergotamina</u> <u>metronidazol</u> <u>mifepristona</u> <u>tofisopam</u>	Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa <u>fenitoína</u> <u>rifampicina</u> <u>modafinilo</u> <u>dexametasona</u> <u>felbamato</u> <u>glucocorticoides</u> <u>griseofulvina</u> <u>pioglitazona</u> <u>primidona</u> <u>topiramato</u> <u>troglitazona</u> <u>rifabutina</u> <u>Cafestol</u>
<u>Estatinas</u> <u>atorvastatina</u> <u>lovastatina</u> <u>simvastatina</u>		

Genética, ¿La información es compleja/extensa?

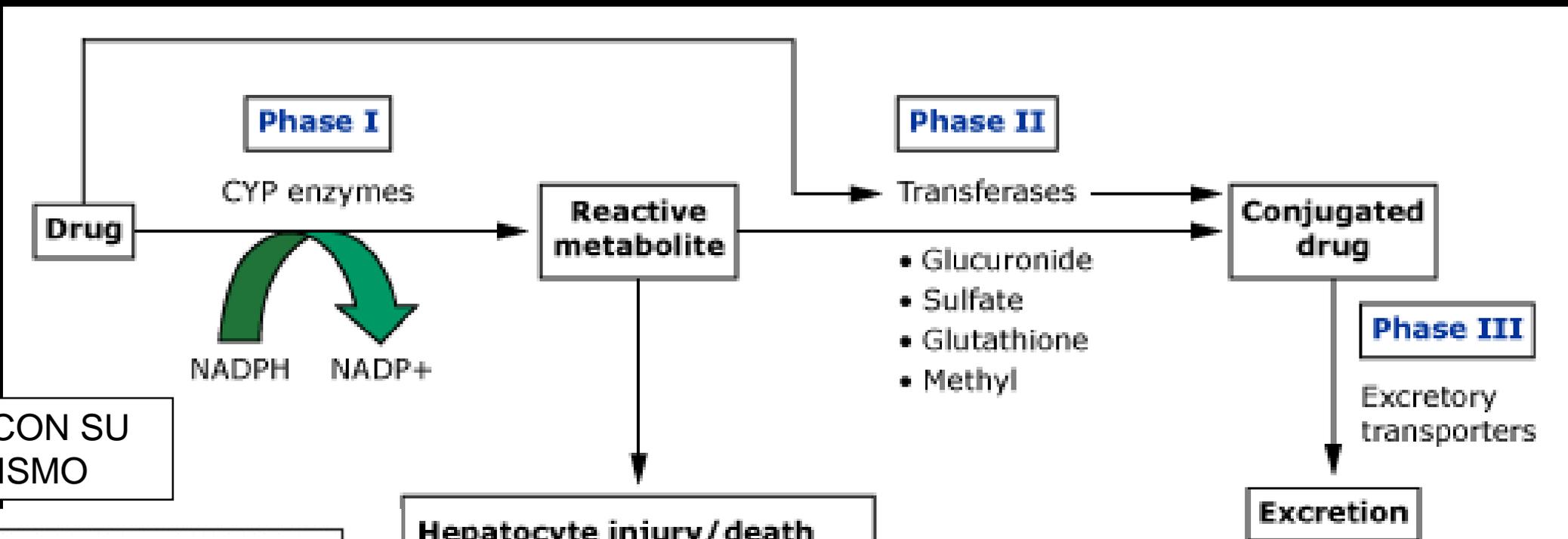
METABOLISMO (repaso de lo que sabemos)

Dentro de las enzimas implicadas en el metabolismo de fármacos encontramos el extenso grupo de enzimas del CITOCROMO P450, numerosas transferasas, hidrolasas, proteasas, etcétera, recordando que el metabolismo se divide en 2 fases:

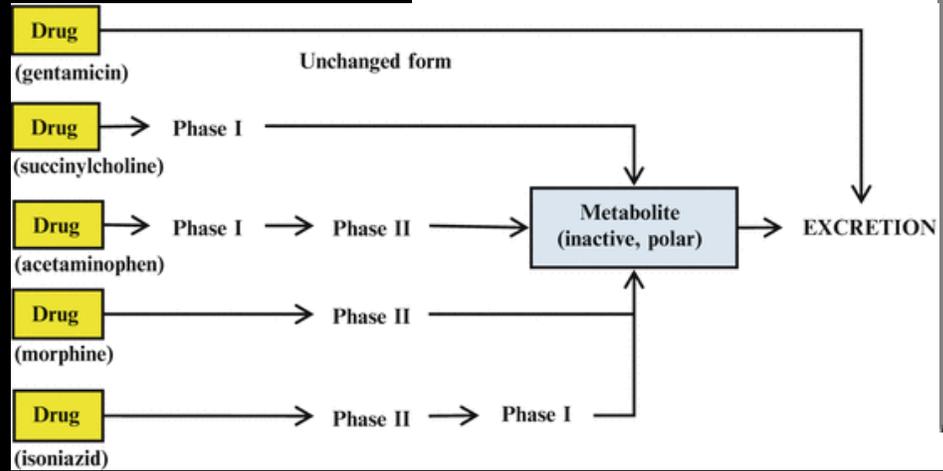
La fase 1 consiste en **modificaciones a los grupos polares** de las moléculas de un fármaco, lo cual lo activa o inactiva, llevadas a cabo preferentemente por el P450.

La fase 2 consiste en **conjugaciones con diversas sustancias endógenas** para eliminarlas del organismo. Lógicamente, los SNPs de estas enzimas son importantes en su funcionamiento.

LO BÁSICO, ¿METABOLISMO Y METABOLITOS?



EJEMPLOS CON SU MATABOLISMO



Hepatocyte injury/ death

- Metabolite covalent binding
- Cell stress
- Immune-mediated injury
 - Innate immune system
 - Adaptive immune system

LO BÁSICO, ¿METABOLISMO Y METABOLITOS?

CYP450

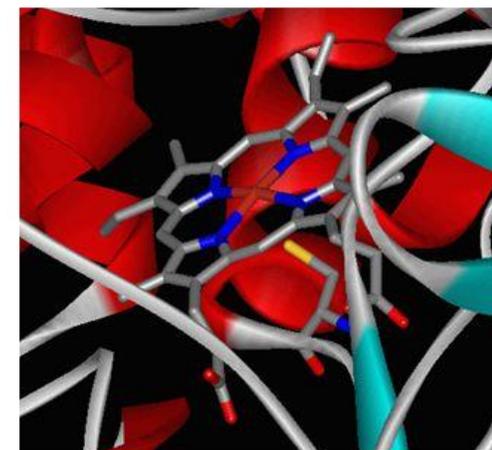
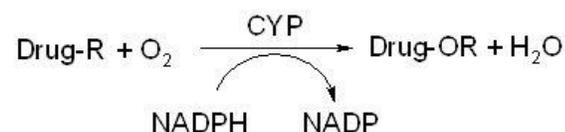
Constituyen una superfamilia de enzimas con un grupo hemo, situado en REL de muchos tejidos, inducible capaces de mediar en reacciones de oxidación-reducción, usa NADPH y se encargan del metabolismo de fármacos, de numerosos tóxicos, y de diversas reacciones endógenas.

Se denominan con la raíz CYP seguido de un número que designa a la familia P450, una letra que indica la subfamilia y otro número que designa el gen de que se trate. Así, CYP1A1 significa el gen P450 de la familia 1, subfamilia A y alelo 1

Cytochrome P450 Enzymes (I)

flavin monooxygenase isoenzyme
alcohol dehydrogenase
aldehyde oxidase
monoamine dehydrogenase (MAO)

The redox activity is mediated by an iron porphyrin in the active site



LO BÁSICO: METAB. MEDICAN. CYP1,CYP2,CYP3

CYTOCHROME P450

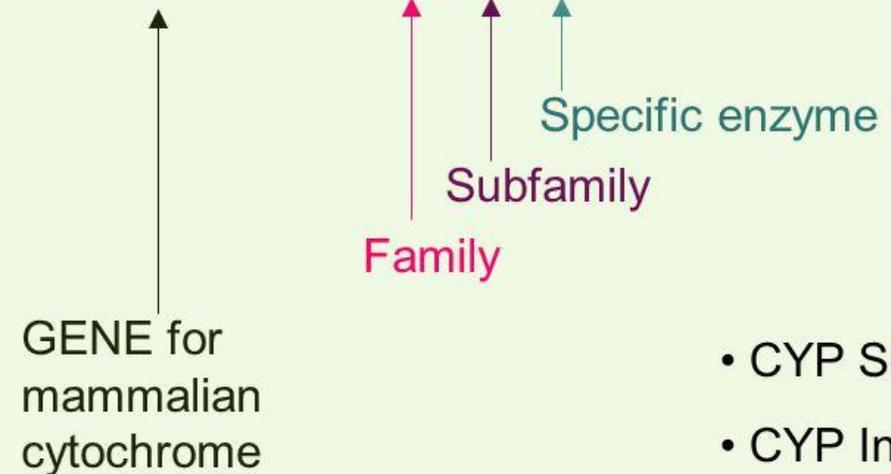
ISOENZIMAS

- There are many different genes, and many different enzymes; thus, the various P450s are known as isoforms.
- Six isozymes are responsible for the vast majority of P450-catalyzed reactions: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9/10, CYP2C19, CYP2E1, and CYP1A2. The percentages of currently available drugs that are substrates for these isozymes are 60, 25, 15, 15, 2, and 2 percent, respectively.
- An individual drug may be a substrate for more than one isozyme.



Cytochrome P450 Nomenclature

CYP 3A4



- CYP Substrates
- CYP Inducers
- CYP Inhibitors

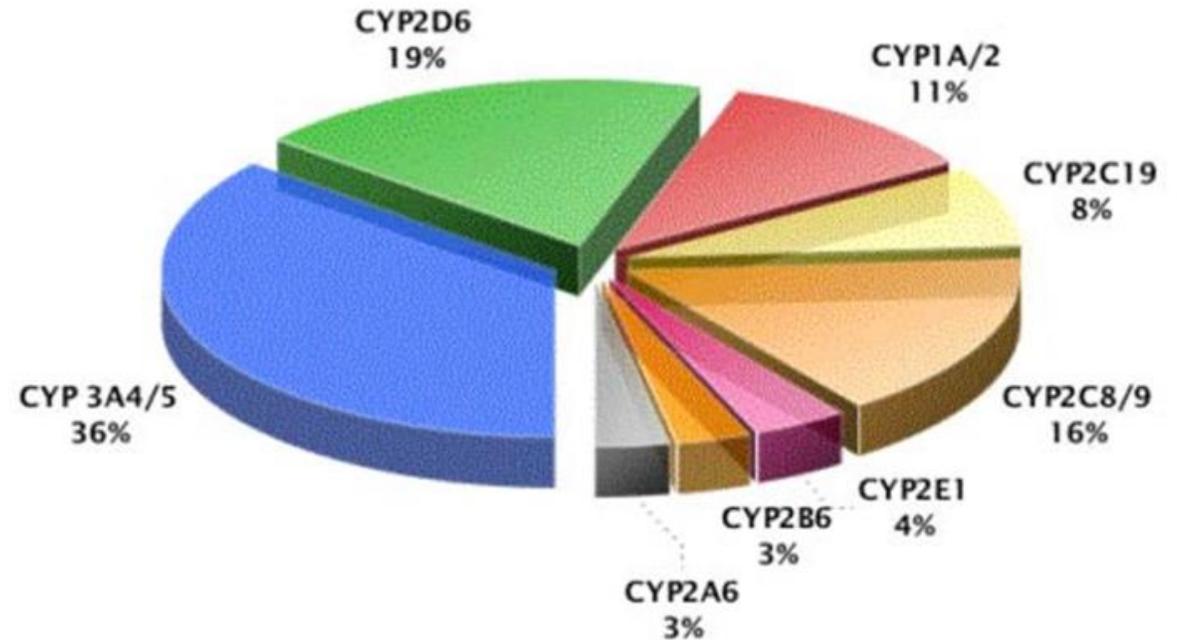
LO BÁSICO, ¿NOMENCLATURA, ISOENZIMAS?

CYTOCHROME P450

ISOENZIMAS

- There are many different genes, and many different enzymes; thus, the various P450s are known as isoforms.
- Six isozymes are responsible for the vast majority of P450-catalyzed reactions: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9/10, CYP2C19, CYP2E1, and CYP1A2. The percentages of currently available drugs that are substrates for these isozymes are 60, 25, 15, 15, 2, and 2 percent, respectively.
- An individual drug may be a substrate for more than one isozyme.

Proportion of Drugs Metabolized by P450 Enzymes



Adapted from: Wrighton SA et al. Crit Review Toxicology 1992;22:1-22.
Kashuba and Bertino. Mechanisms of drug interaction. In Drug Interactions in Infections Diseases. Humana Press. 2001.

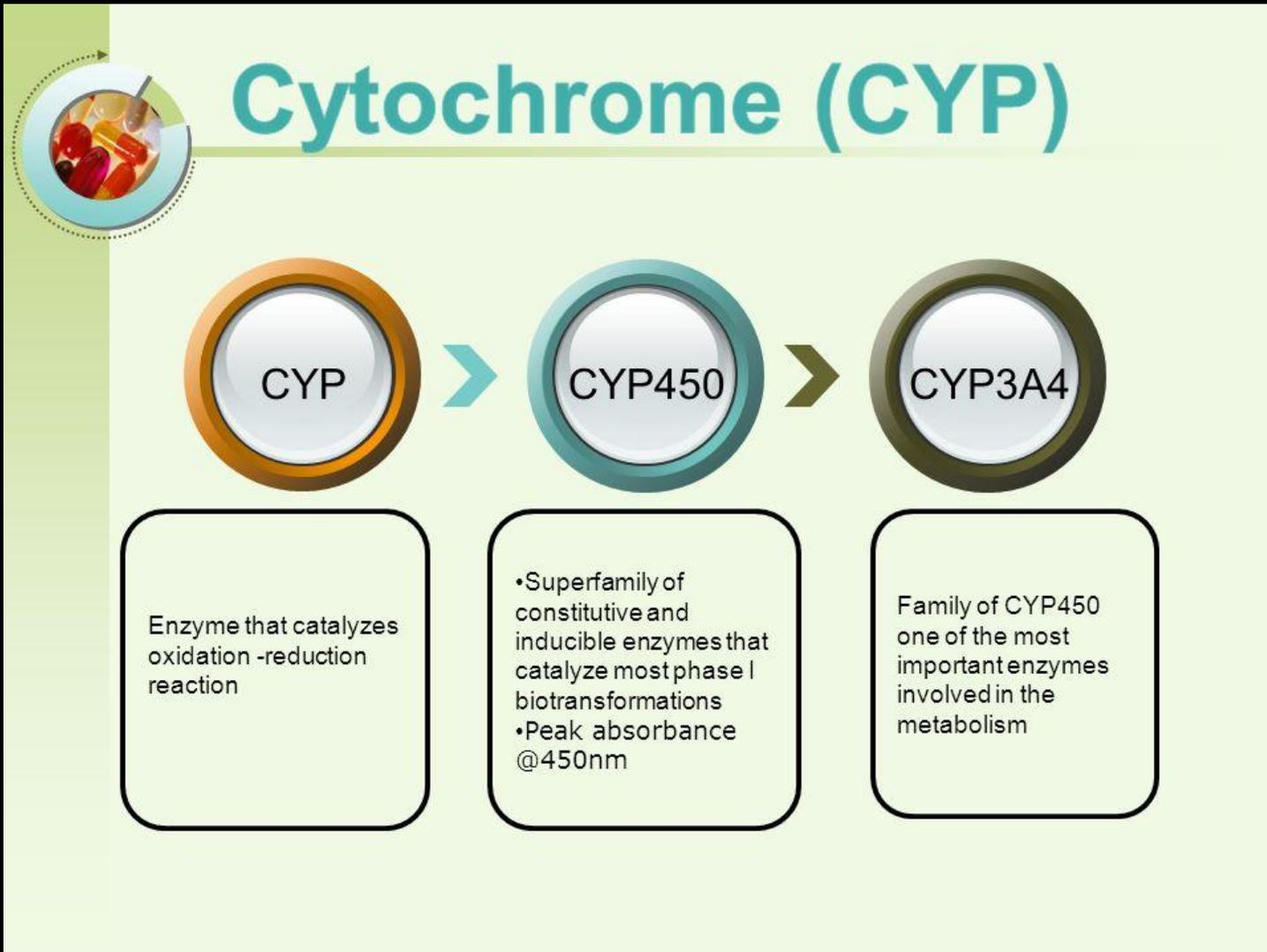
LO BÁSICO, ¿NOMENCLATURA, ISOENZIMAS?

CYTOCHROME P450

ISOENZIMAS

CYP P450

- ▶ Substrates can also be inhibitors (e.g., erythromycin, verapamil, diltiazem)
- ▶ Most inducers and some inhibitors can affect more than one isozyme (e.g., cimetidine, ritonavir, fluoxetine, erythromycin).
- ▶ Inhibitors may affect different isozymes at different doses
 - ▶ fluconazole inhibits CYP2C9 at doses of 100 mg/day or greater
 - ▶ inhibits CYP3A4 at doses of 400 mg/day or greater



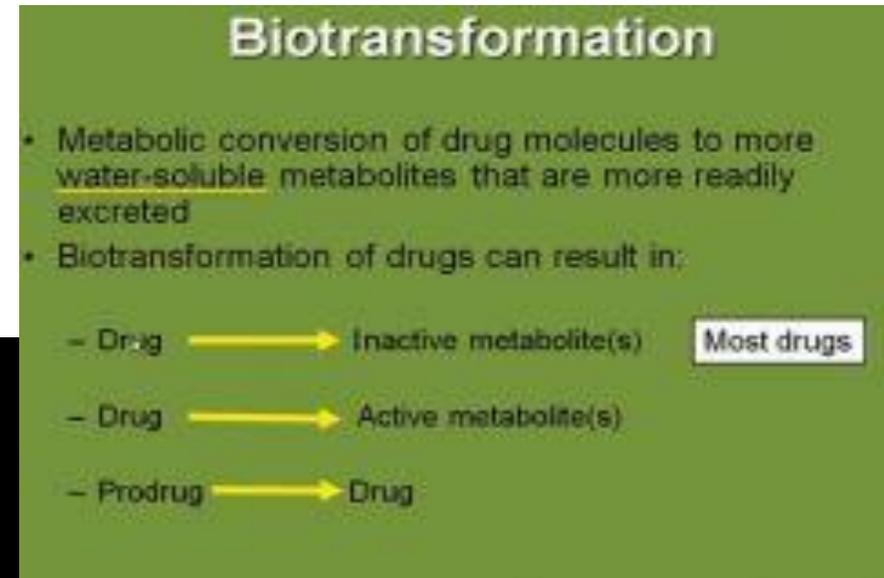
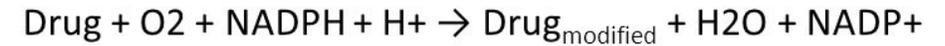
LO BÁSICO, ¿INDUCTORES / INHIBIDORES?

CYT P450 / ISOENZIMAS / METAB. Fase I

- b. **Summary of the P450 system:** The P450 system is important for the metabolism of many endogenous compounds (steroids, lipids, etc.) and for the biotransformation of exogenous substances (xenobiotics).
- **Cytochrome P450, designated as CYP, is composed of many families of heme-containing isozymes that are located in most cells but are primarily found in the liver and GI tract.**
- The family name is indicated by an arabic number followed by a capital letter for the subfamily (for example, CYP3A). Another number is added to indicate the specific isozyme (CYP3A4).

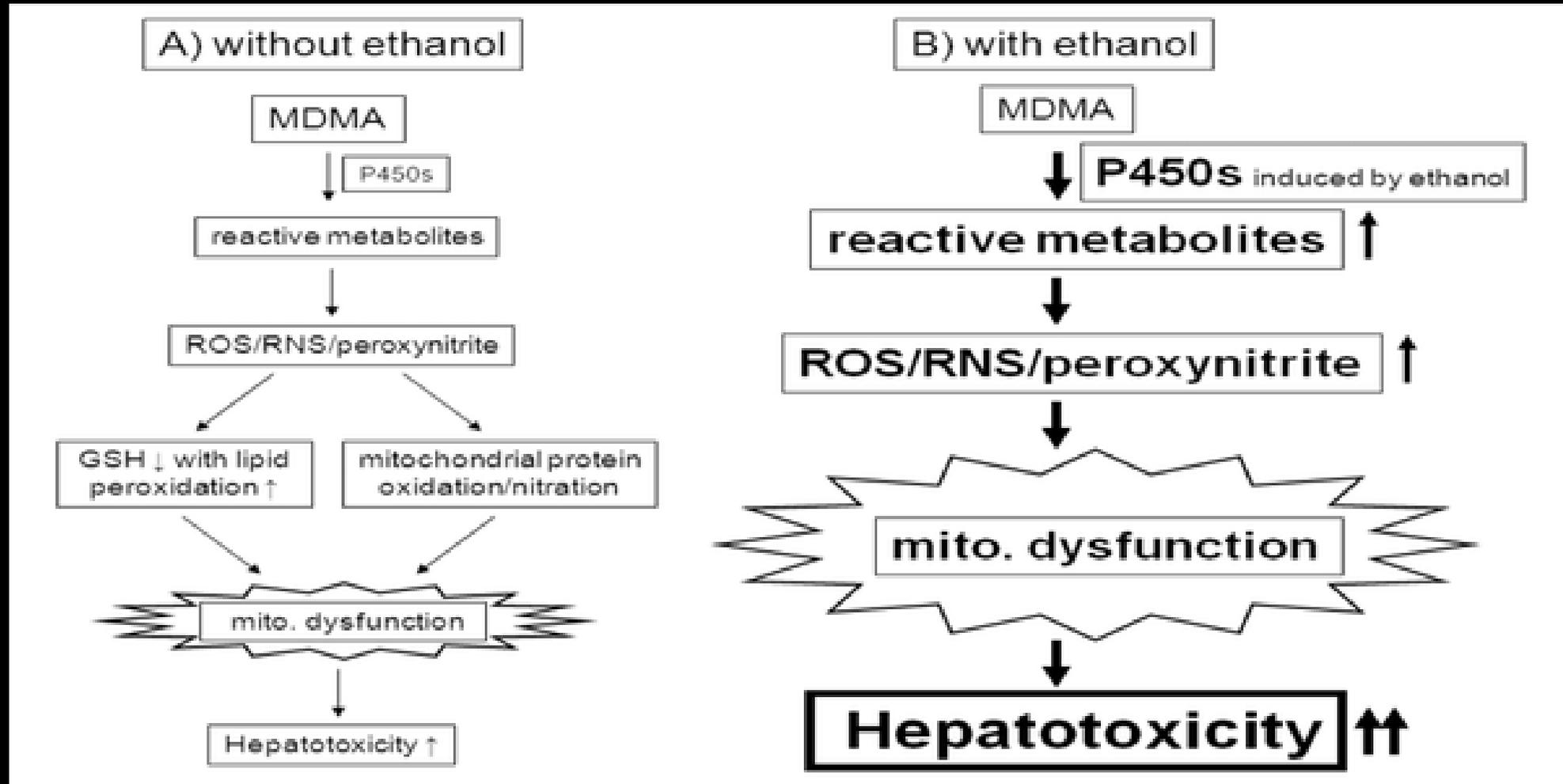
Phase I reactions utilizing the P450 system

- The Phase I reactions most frequently involved in drug metabolism are catalyzed by the cytochrome P450 system (also called microsomal mixed function oxidase):



RESUMEN DEL CONCEPTO CITOCROMO

CYT P450 / ISOENZIMAS: EJ. DE INDUCTOR.



EJEMPLO DE MDMA INDUCIDO POR ALCOHOL

CYT P450 / ISOENZIMAS / VARIABILIDAD GENÉTICA

[3] Genetic variability:

- ↪ P450 enzymes exhibit **considerable genetic variability** among individuals and racial groups.
- ↪ **Variations** in P450 activity **may alter drug efficacy** and the risk of **adverse events**.
- ↪ CYP2D6, in particular, has been shown to **exhibit genetic polymorphism**.
- ↪ CYP2D6 **mutations** result in very **low** capacities to metabolize substrates.
- ↪ **No benefit** from the opioid analgesic codeine due to lack the CYP2D6 enzyme that activates the drug.
- ↪ Clopidogrel (prodrug) in **poor** CYP2C19 metabolizers have a **higher** incidence of cardiovascular events.
- ↪ Although CYP3A4 exhibits a greater than 10 fold variability between individuals, no polymorphisms have been identified so far for this P450 isozyme.

Presented by: Prof.Mirza
Anwar Baig

66

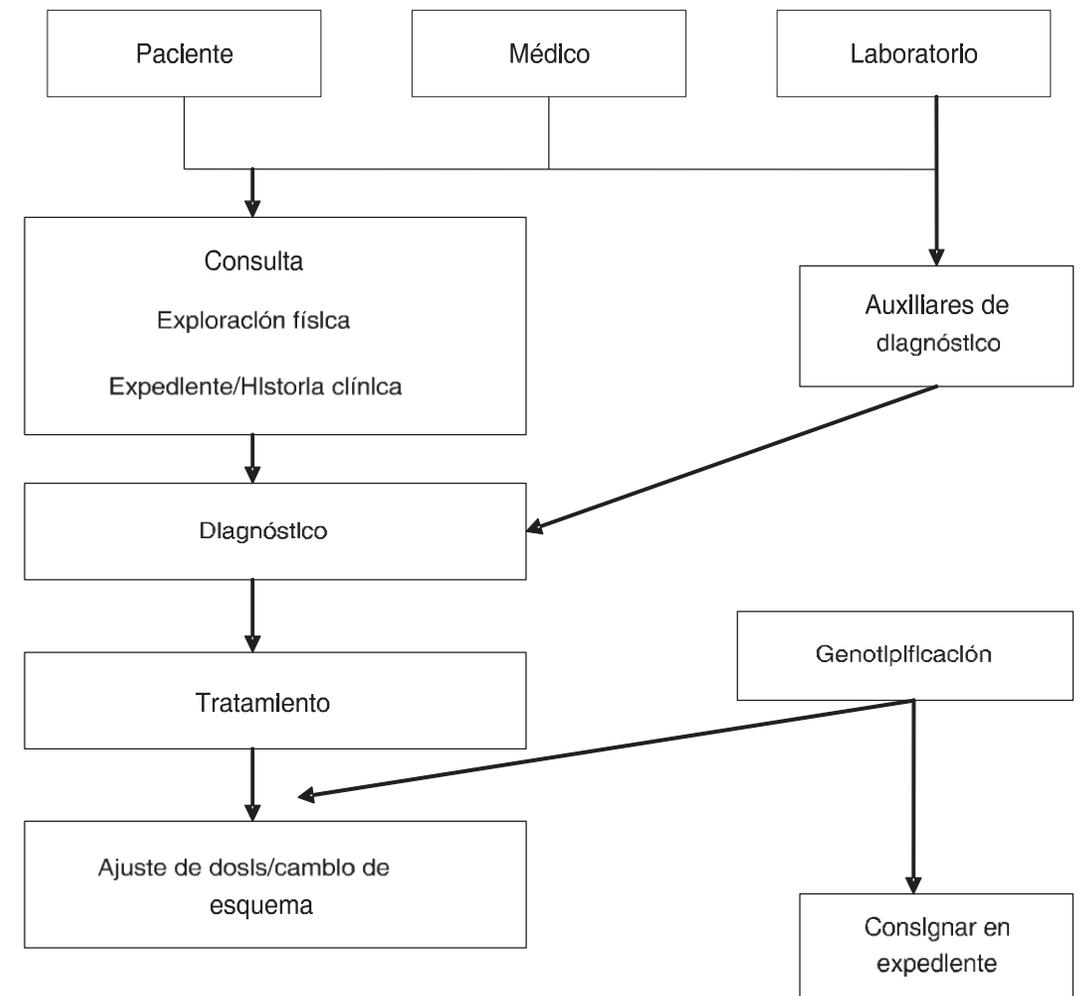
LO BÁSICO, ¿EJEMPLOS DE SNP CYP2D6?

CYT P450 METAB. Fase II

Drug Metabolism - Phase II

- Conjugation reactions

- **Glucuronidation** by UDP-Glucuronosyltransferase:
(on -OH, -COOH, -NH₂, -SH groups)
- **Sulfation** by Sulfotransferase:
(on -NH₂, -SO₂NH₂, -OH groups)
- **Acetylation** by acetyltransferase:
(on -NH₂, -SO₂NH₂, -OH groups)
- **Amino acid conjugation**
(on -COOH groups)
- **Glutathione conjugation** by Glutathione-S-transferase:
(to epoxides or organic halides)
- **Fatty acid conjugation**
(on -OH groups)
- **Condensation reactions**



LO BÁSICO, ¿RESUMEN DE FASE I?

POLIMORFISMO (SNP)

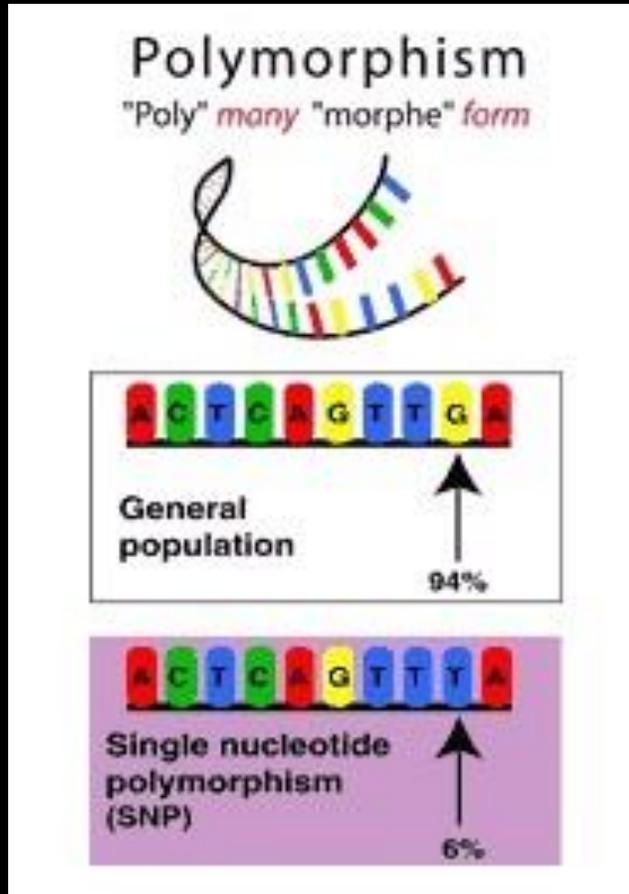
Aproximadamente cada 1000 pares de bases leídas para sintetizar una proteína, se produce un “error de ortografía” genético, cambiándose el par de bases (bp) original-POLIMORFIMO DE UN SOLO NUCLEOTIDO, o SNP.

Si se repite un triplete de bases lo denominaremos POLIMORFISMO DE LONGITUD.

AL TOMAR UN MEDICAMENTO: EN TODOS LOS PROCESOS INTERVIENEN PROTEINAS CUYA SÍNTESIS VIENE REGULADA POR UN GEN

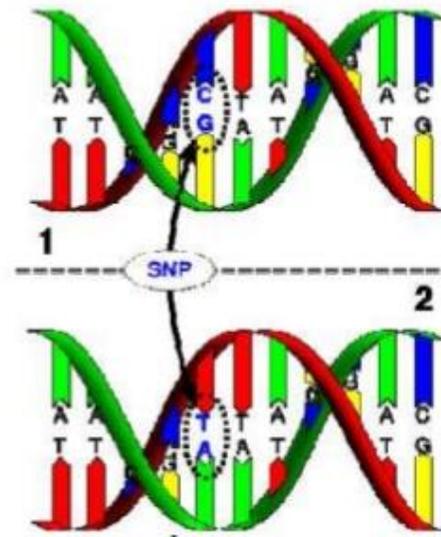
SNP LA LLAVE PARA LA MEDICINA PERSONALIZADA

Con base en polimorfismos y metabolismo se obtienen variaciones en el fenotipo del individuo



Marcadores derivados de secuencias

expressas: SNP

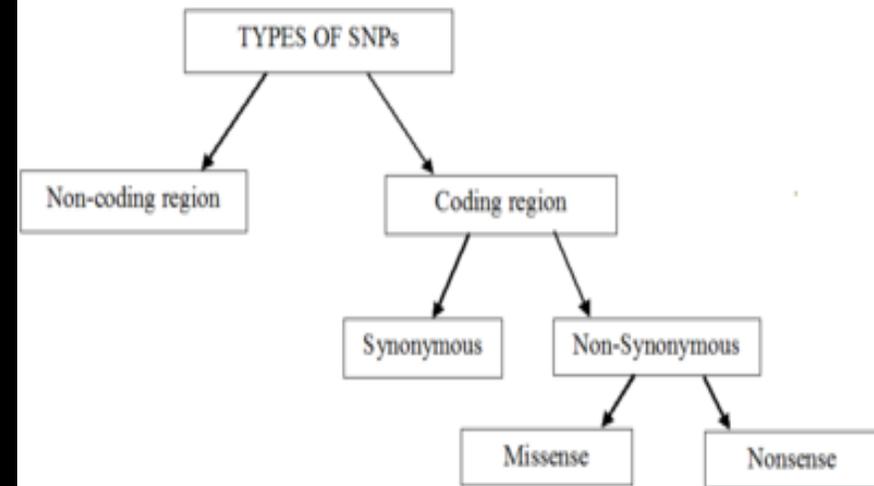
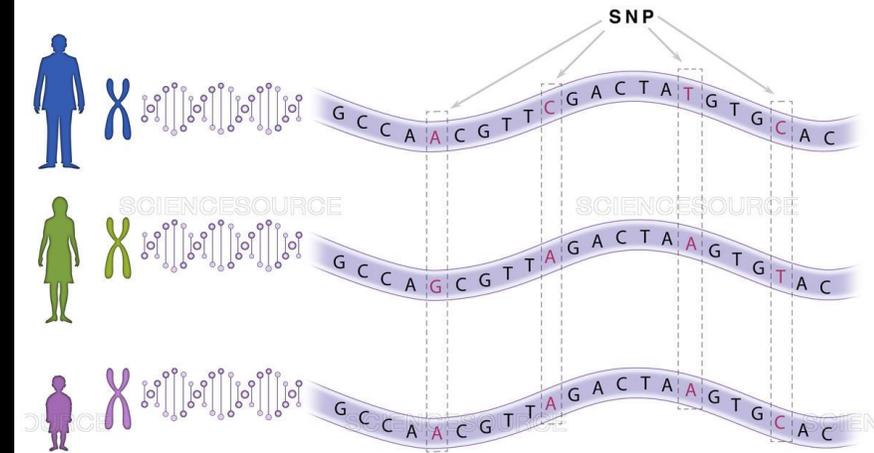
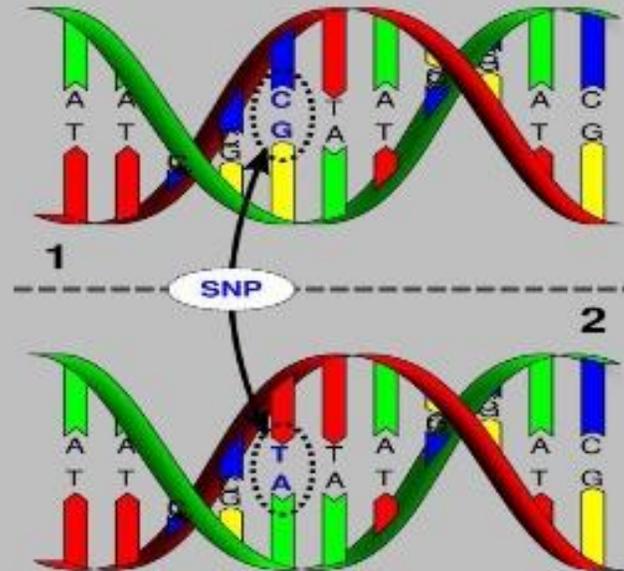


- Tipos mais comuns de SNPs:
 - Transição: base púrica é substituída por outra púrica A-T, G-C.
 - Transversão: púrica substituída por pirimídica ou vice-versa : A-C, G-T, A-C e C-T.
- SNP: variação >1%
- Mutação: variação <1%

NUESTRA HERRAMIENTA: SNPs

Single Nucleotide Polymorphism

- Single nucleotide polymorphism (SNP) refers to a single base change in a DNA sequence
- SNP: Commonly biallelic
- Two types (Based on presence in genome)
 - Synonymous
 - Non-synonymous
- SNPs have largely replaced simple sequence repeats (SSRs)

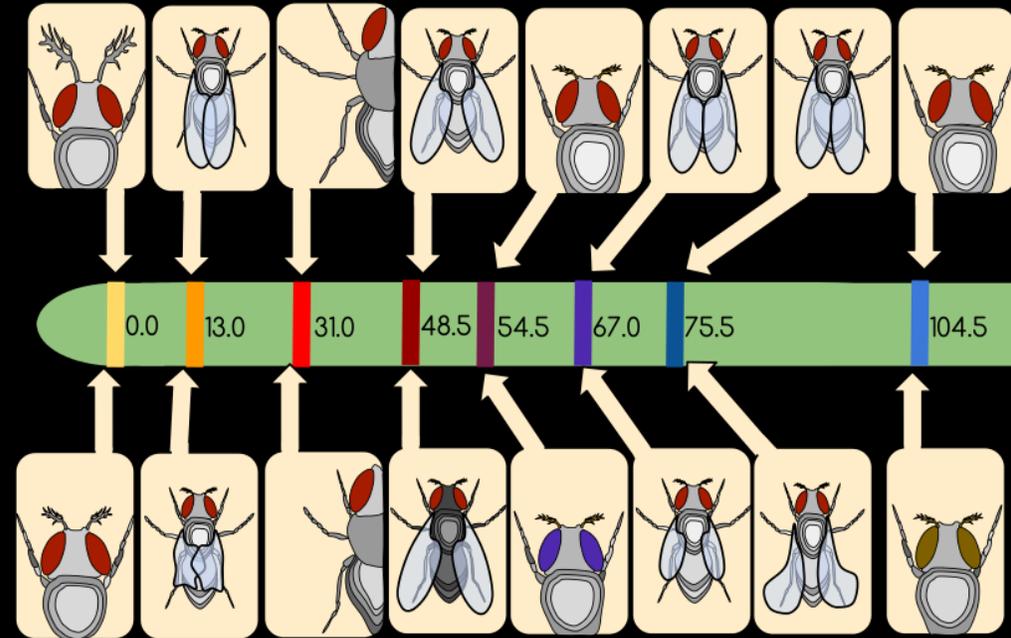
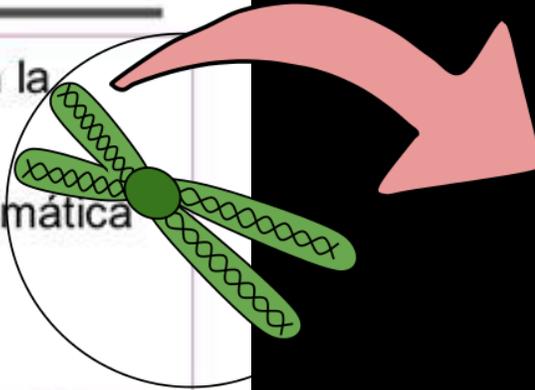
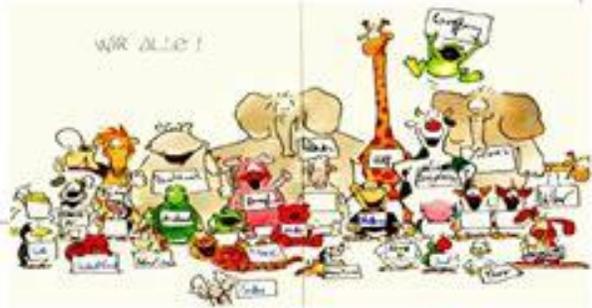


NUESTRA HERRAMIENTA: TIPOS DE SNPs

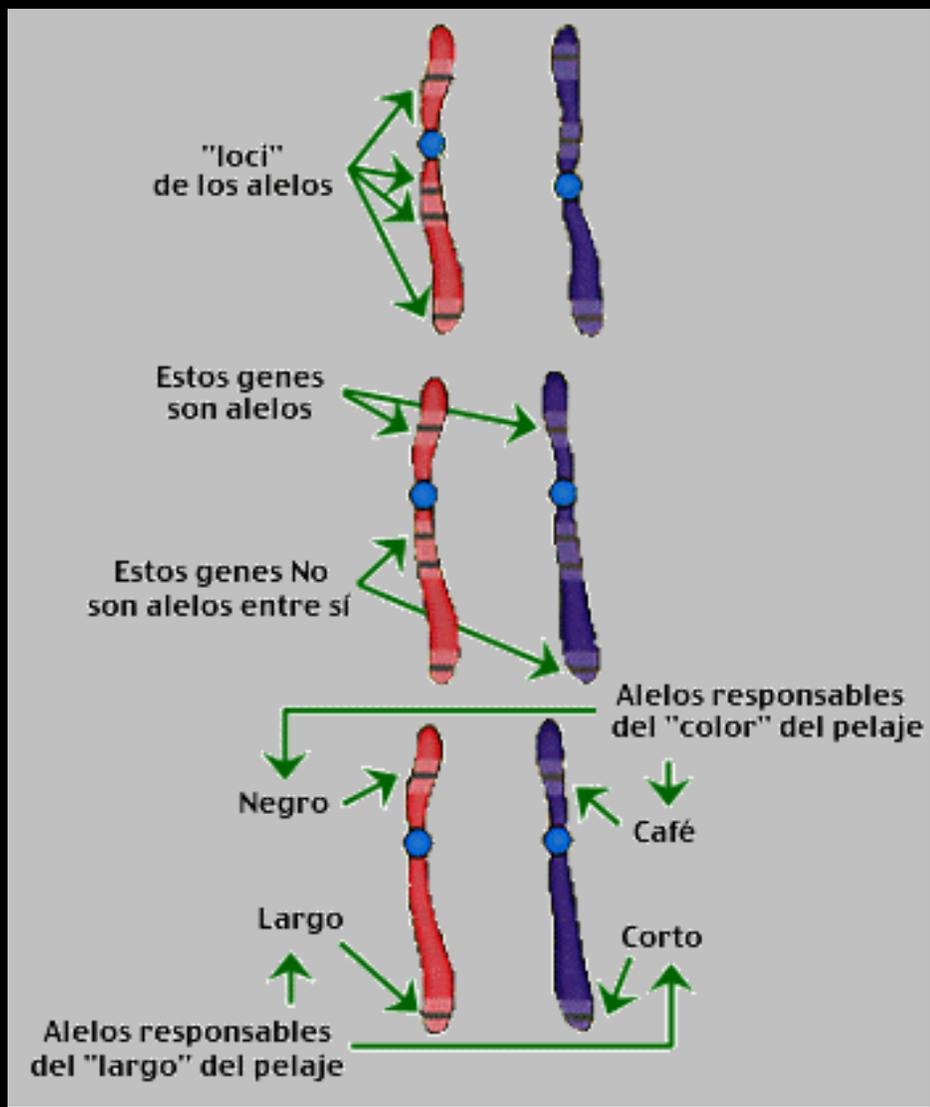
Con base en polimorfismos y metabolismo se obtienen variaciones en el fenotipo del individuo

Los Polimorfismos

- Son **variantes alélicas** que ocurren en la población con una frecuencia $\geq 1\%$.
- El alelo más común o con actividad enzimática mayor se denomina "wild type".
- Las variantes con actividad más baja o inexistente son las "mutaciones"

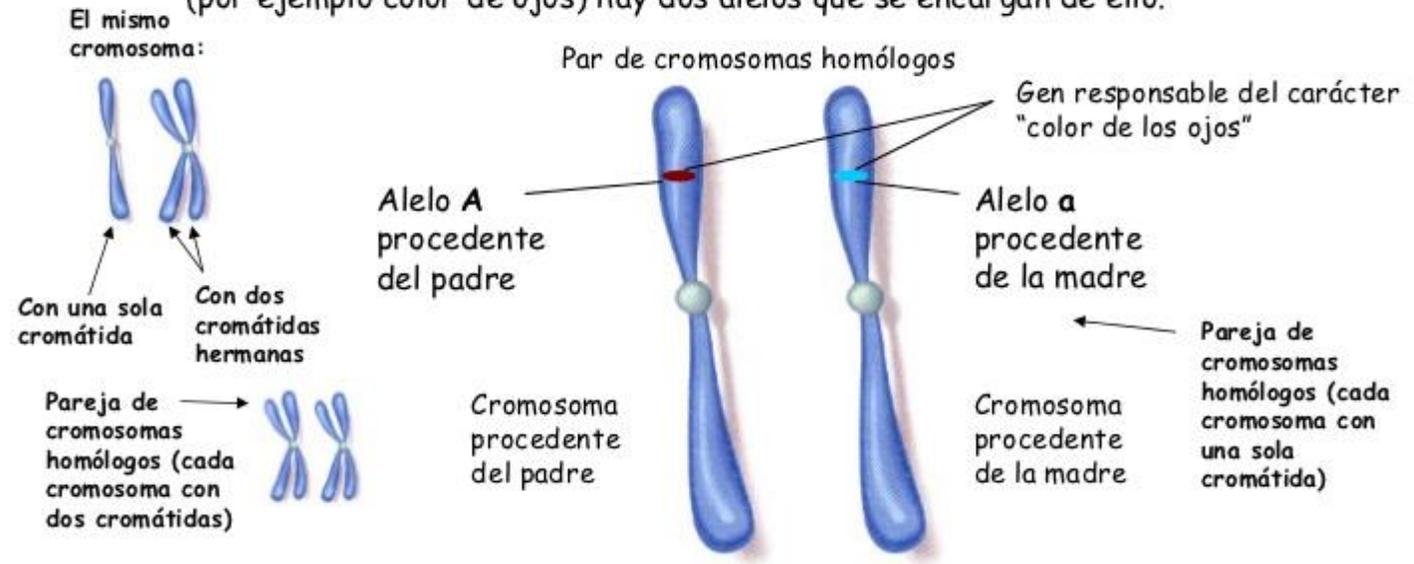


CONCEPTOS BÁSICOS: CROMOSOMAS, GENES, ALELOS



Cromosomas homólogos y genes alelos

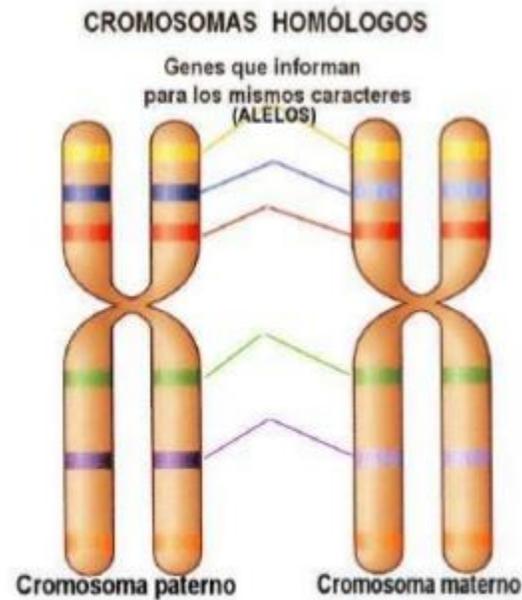
Los genes trabajan por parejas, ya que para un mismo carácter (por ejemplo color de ojos) hay dos alelos que se encargan de ello.



Si lo piensas, sólo podrá haber tres tipos de personas: AA, Aa y aa

- AA } Los individuos con el mismo tipo de alelo se denominan **HOMOCIGOTOS** para ese carácter
- aa }
- Aa } Los individuos con los dos alelos diferentes se denominan **HETEROCIGOTOS** para ese carácter

CONCEPTOS BÁSICOS: CROMOSOMAS, GENES ALELOS



- Los alelos: la pareja de genes localizados en el mismo locus de cromosomas homólogos.

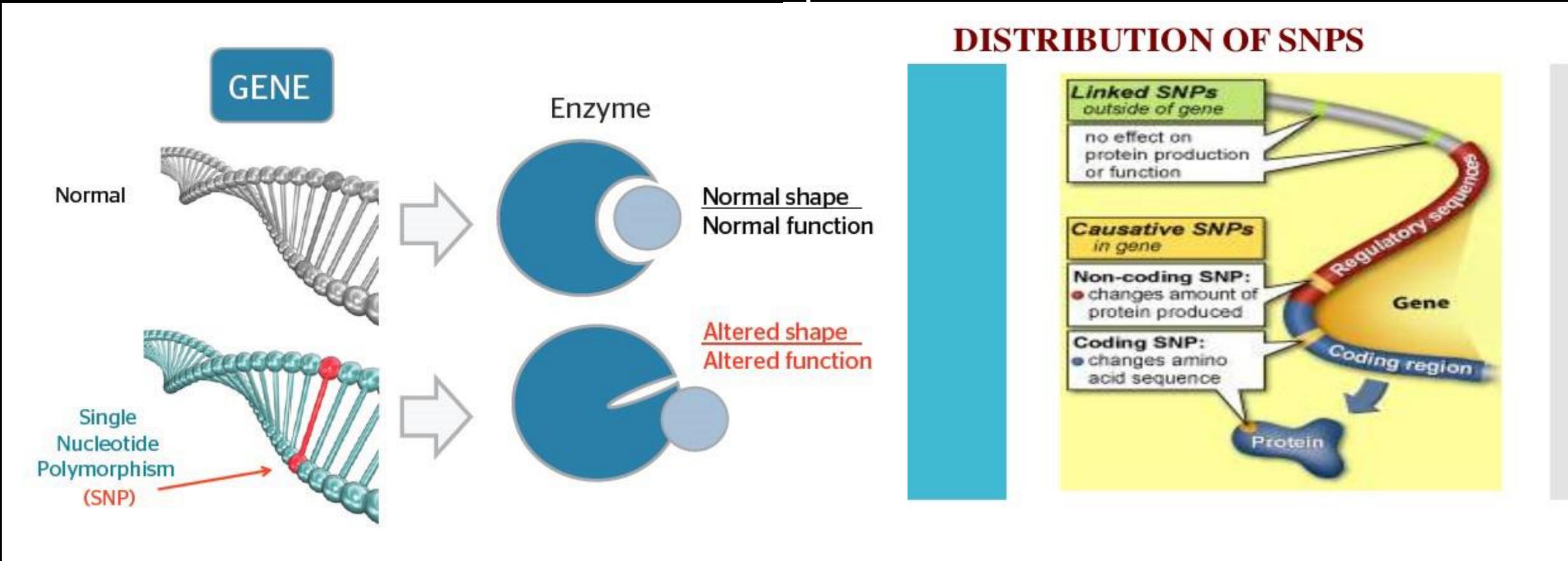
- Los alelos pueden poseer información igual o información diferente sobre la característica que controlan.



Diferentes secuencias de nucleótidos

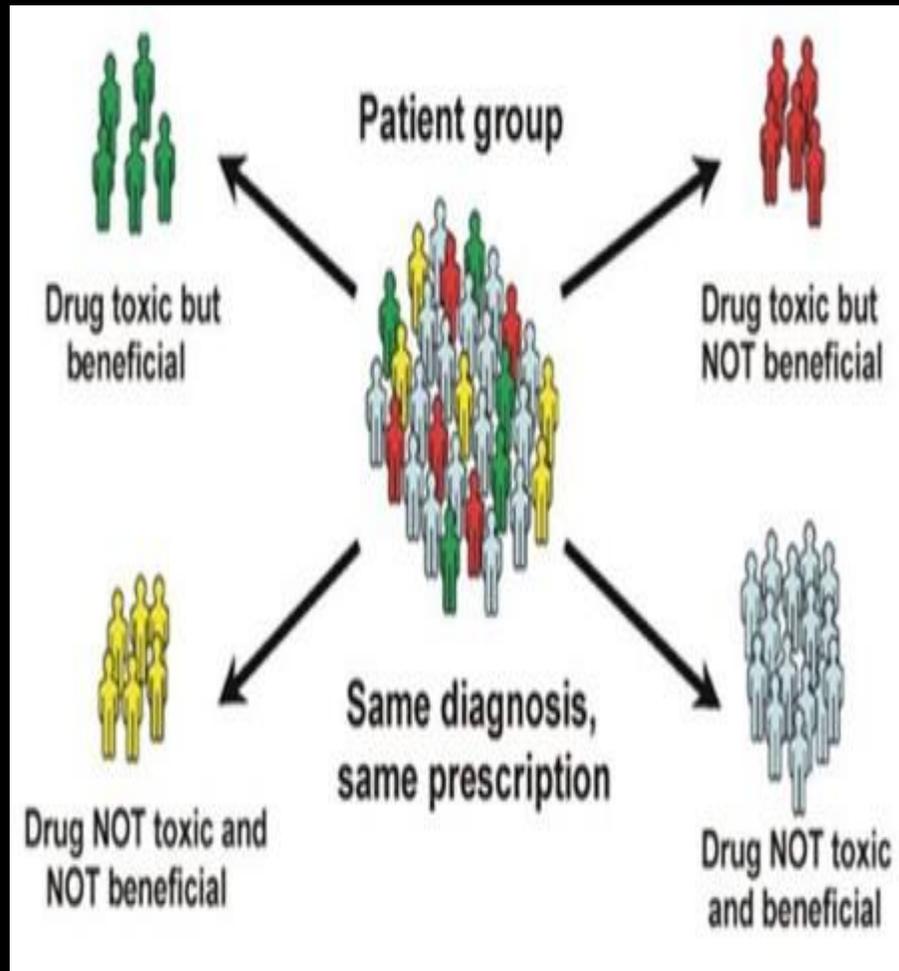
CONCEPTOS BÁSICOS: CROMOSOMAS, GENES, ALELOS

Con base en polimorfismos y metabolismo se obtienen variaciones en el fenotipo del individuo



SNPs, REGIÓN AFECTADA

Con base en polimorfismos y metabolismo se obtienen variaciones en el fenotipo del individuo



Common pharmacogenetic polymorphisms

Cytochrome P450	Phenotype	Frequency in ethnic groups	Total # drugs	Examples
CYP2D6	Poor metabolizer	White 6% AA 2% Asian 1%	>100	codeine, nortriptyline, dextro- methorphan fluoxetine propranolol
	Ultra-rapid	Ethiopian 20%, Spanish 7%, Scand 1.5%		
CYP2C9	Reduced activity		>60	tolbutamide, diazepam, ibuprofen, warfarin
CYP2C19	Poor metabolizer	Asian 23% White 4%	>50	omeprazole, plaquenil,
N-Acetyl transferase	Poor metabolizer	White 60% AA 60% Asian 20% Intuit 5%	>15	isoniazid, procainamide, hydralazine
Thiopurine methyltransferase	Poor metabolizer	Low in all populations	<10	6-mercaptopurine,

GENÉTICA Y VARIABILIDAD - FENOTIPO

TIPOS DE METABOLIZADORES

Implications for Family History

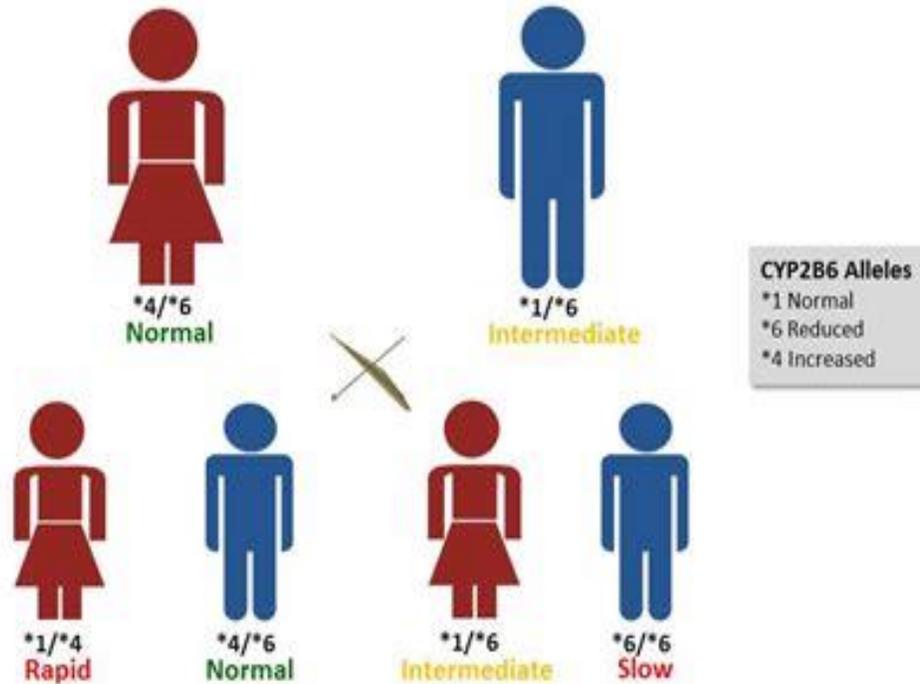


Table 1. Metabolizer Status and Selected CYP2D6 Genotypes

Metabolizer Status	Examples of Allele Combinations
Ultra-rapid (UM)	CYP2D6 $*1/*1$ XN, CYP2D6 $*1/*2$ XN
Extensive (EM)	CYP2D6 $*1/*1$, CYP2D6 $*2/*3$
Intermediate (IM)	CYP2D6 $*4/*10$, CYP2D6 $*9/*10$
Poor (PM)	CYP2D6 $*3/*6$, CYP2D6 $*19/*38$

** Denotes allele number. 1 is usually normal version of allele. Each individual has at least 2 copies for a gene, in multiple combinations. XN denotes more than two copies of alleles.*

Source: Reference 4.

GENÉTICA Y VARIABILIDAD – ALELO NORMAL / WILD

TIPOS DE METABOLIZADORES

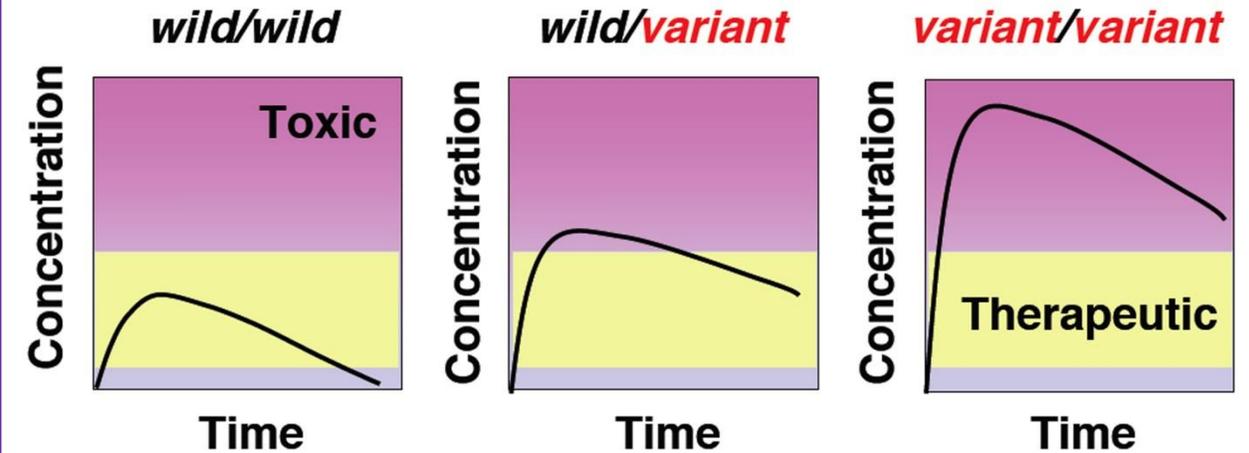
Table 1. **Metabolizer Status and Selected CYP2D6 Genotypes**

Metabolizer Status	Examples of Allele Combinations
Ultra-rapid (UM)	CYP2D6*1/*1XN, CYP2D6*1/*2XN
Extensive (EM)	CYP2D6*1/*1, CYP2D6*2/*3
Intermediate (IM)	CYP2D6*4/*10, CYP2D6*9/*10
Poor (PM)	CYP2D6*3/*6, CYP2D6*19/*38

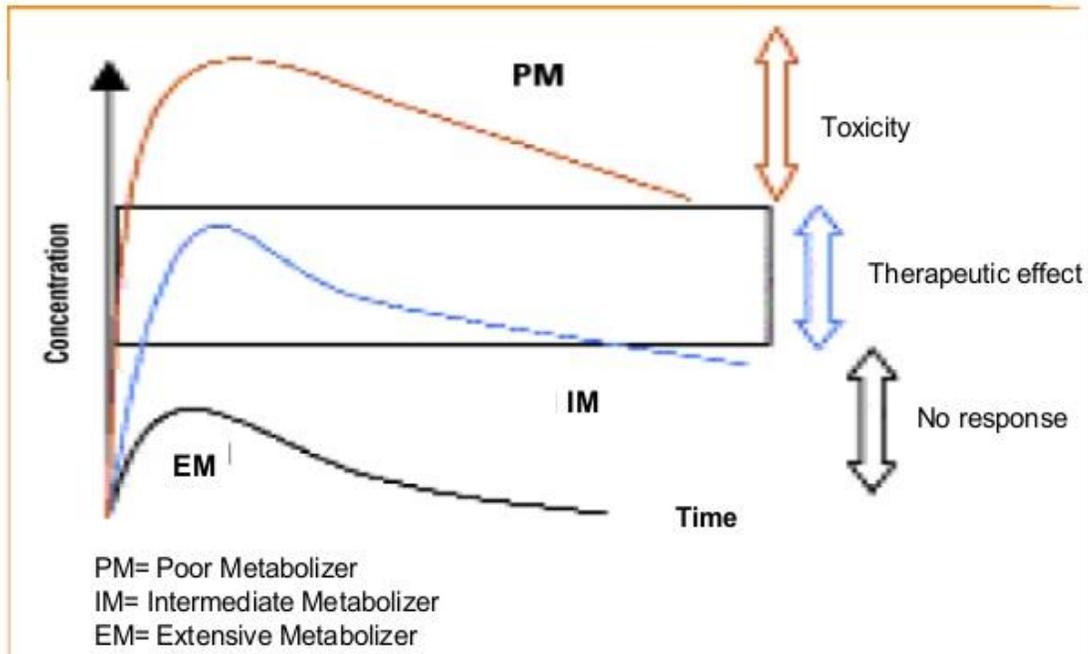
* Denotes allele number. 1 is usually normal version of allele. Each individual has at least 2 copies for a gene, in multiple combinations. XN denotes more than two copies of alleles.

Source: Reference 4.

Effects of Polymorphisms of Drug-Metabolizing Enzymes on Plasma Concentration

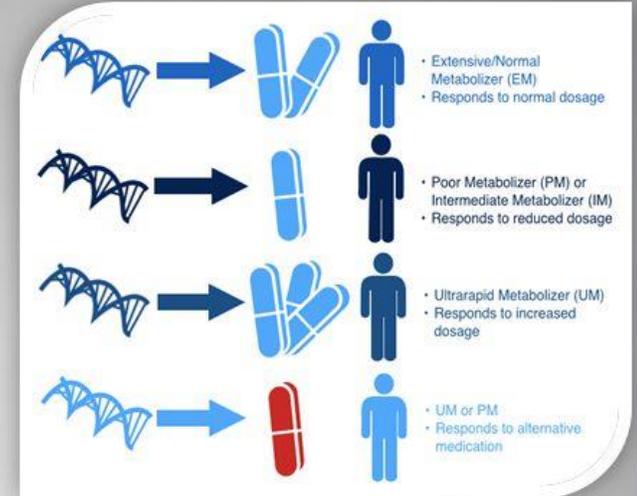


TIPOS DE METABOLIZADORES



Types of Metabolizers

- Rapid metabolizer
- Normal metabolizer
- Intermediate metabolizer
- Poor metabolizer



How is the metabolizing function determined?

Based on variations with in the gene called **SNP's (Single Nucleotide Polymorphism)**

GENÉTICA Y VARIABILIDAD – METABOLIZACIÓN

TABLAS DE TIPOS DE METABOLIZADORES

Table 1. **Metabolizer Status and Selected CYP2D6 Genotypes**

Metabolizer Status	Examples of Allele Combinations
Ultra-rapid (UM)	CYP2D6*1/*1XN, CYP2D6*1/*2XN
Extensive (EM)	CYP2D6*1/*1, CYP2D6*2/*3
Intermediate (IM)	CYP2D6*4/*10, CYP2D6*9/*10
Poor (PM)	CYP2D6*3/*6, CYP2D6*19/*38

* Denotes allele number. 1 is usually normal version of allele. Each individual has at least 2 copies for a gene, in multiple combinations. XN denotes more than two copies of alleles.

Source: Reference 4.

CYP2D6 Diplotype Determines Drug Metabolism

Likely phenotype	Activity score	Genotypes	Examples of diplotypes
Ultrarapid metabolizer	>2.0	more than two copies of functional alleles	*1/*1x2, *1/*2x2
Extensive metabolizer	1.0-2.0	two full or reduced function alleles or one full function allele plus either one nonfunctional or one reduced function allele	*1/*1, *1/*2, *10/*10, *1/*4, *10/*5
Intermediate metabolizer	0.5	one reduced and one nonfunctional allele	*4/*10, *5/*17
Poor metabolizer	0	no functional alleles	*4/*4, *4/*5, *5/*5, *4/*6

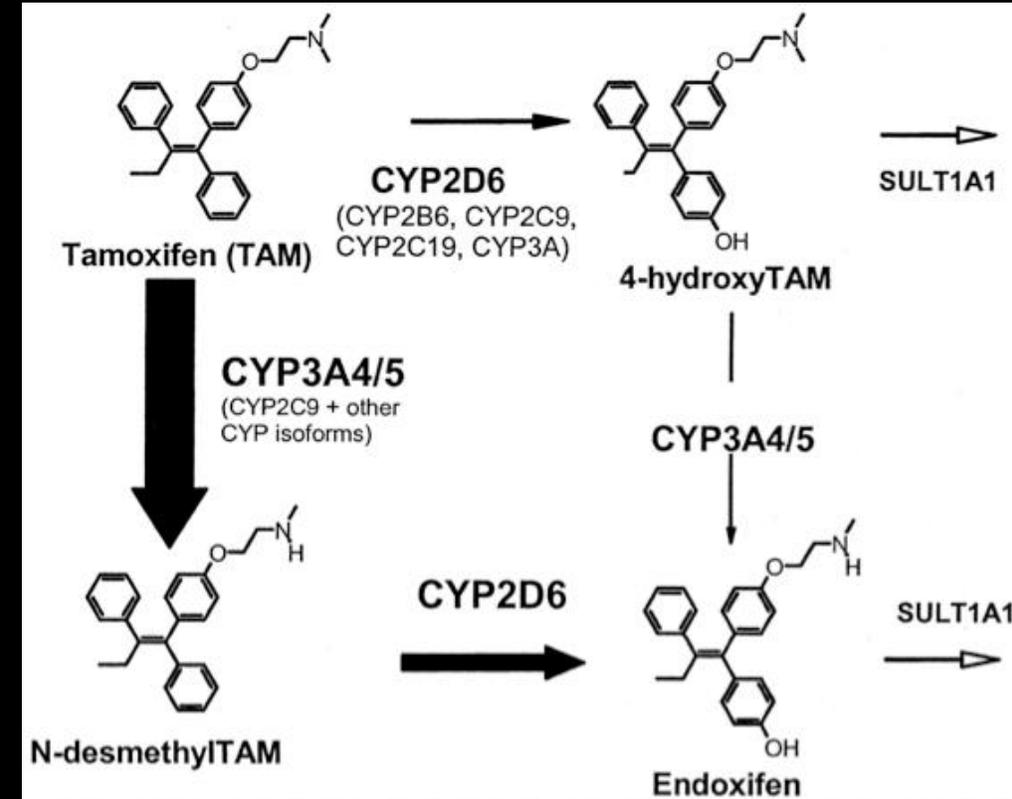
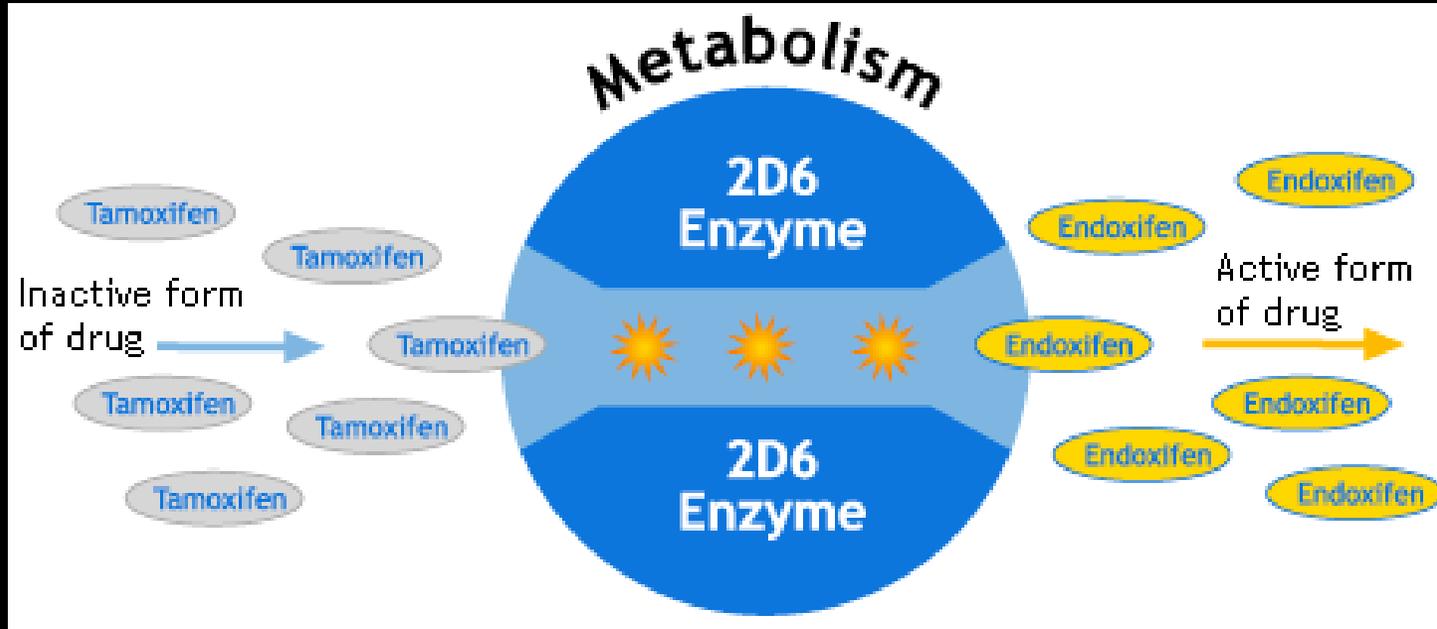
Predicted metabolizer phenotype is used to determine starting drug dosages.

E.g., this chart is relevant to the metabolism of codeine to morphine by CYP2D6:

- **Ultrarapid metabolizers** avoid codeine use due to potentially toxic morphine levels.
- **Poor metabolizers** avoid codeine use due to lack of efficacy.
- **Extensive & Intermediate metabolizers** use age- & weight-specific dosing
 - Intermediate metabolizers may not respond as well as extensive metabolizers



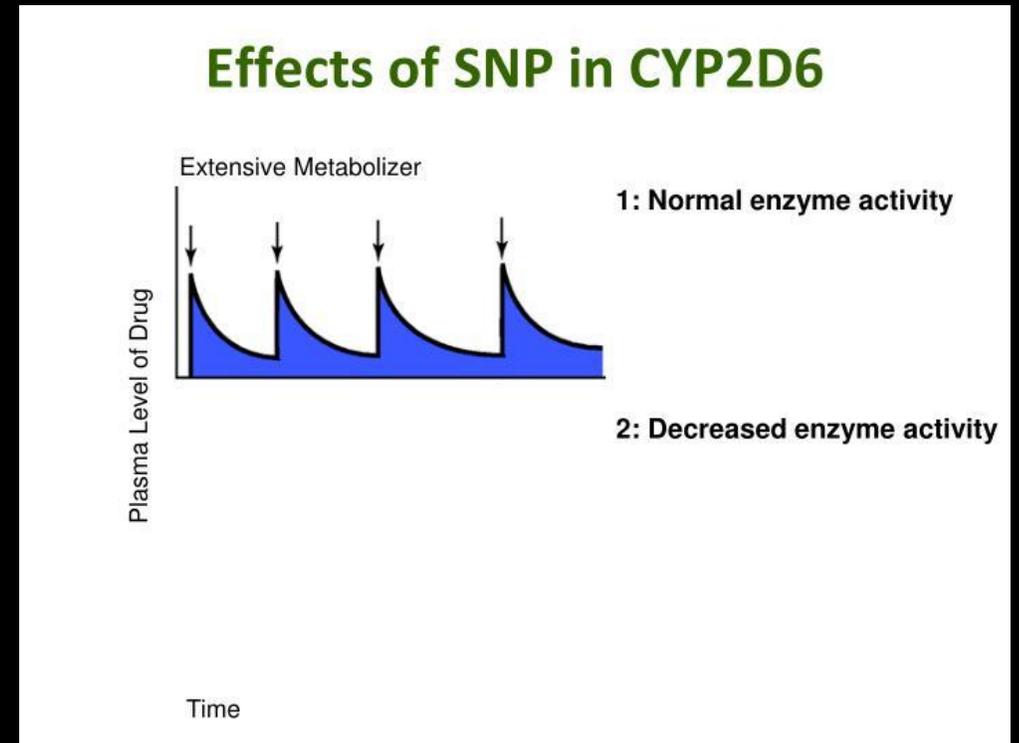
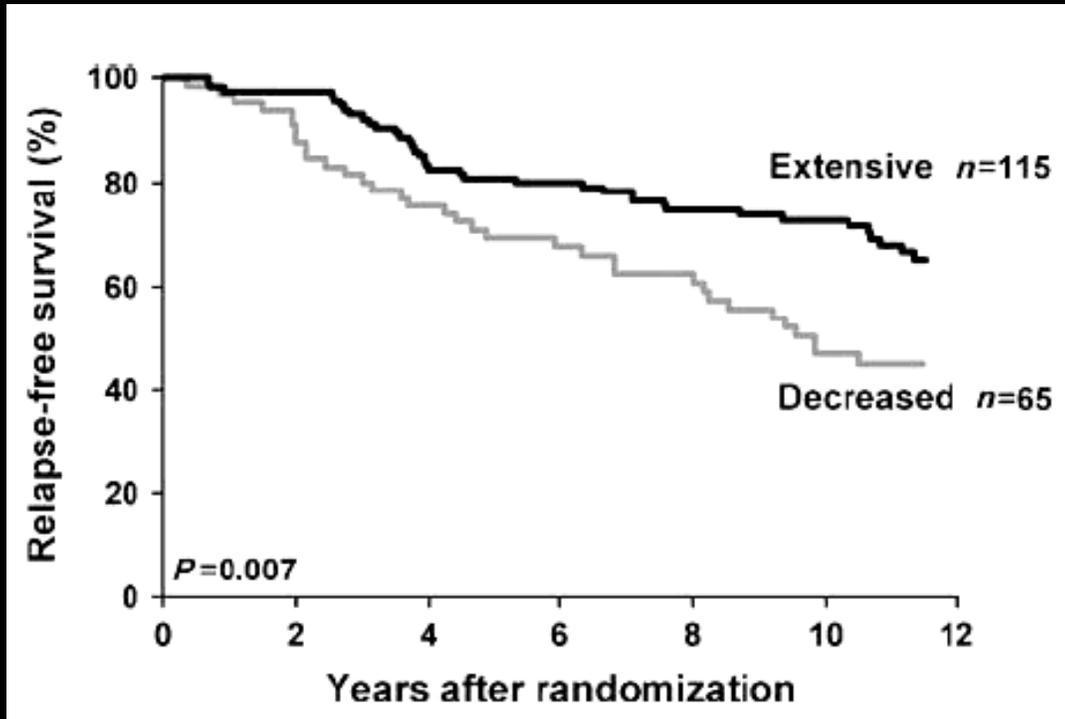
TAMOXIFENO



PROFÁRMACO: ACTIVACIÓN POR METABOLISMO

CYP2D6 -EJ. PROFÁRMACO- TAMOXIFENO

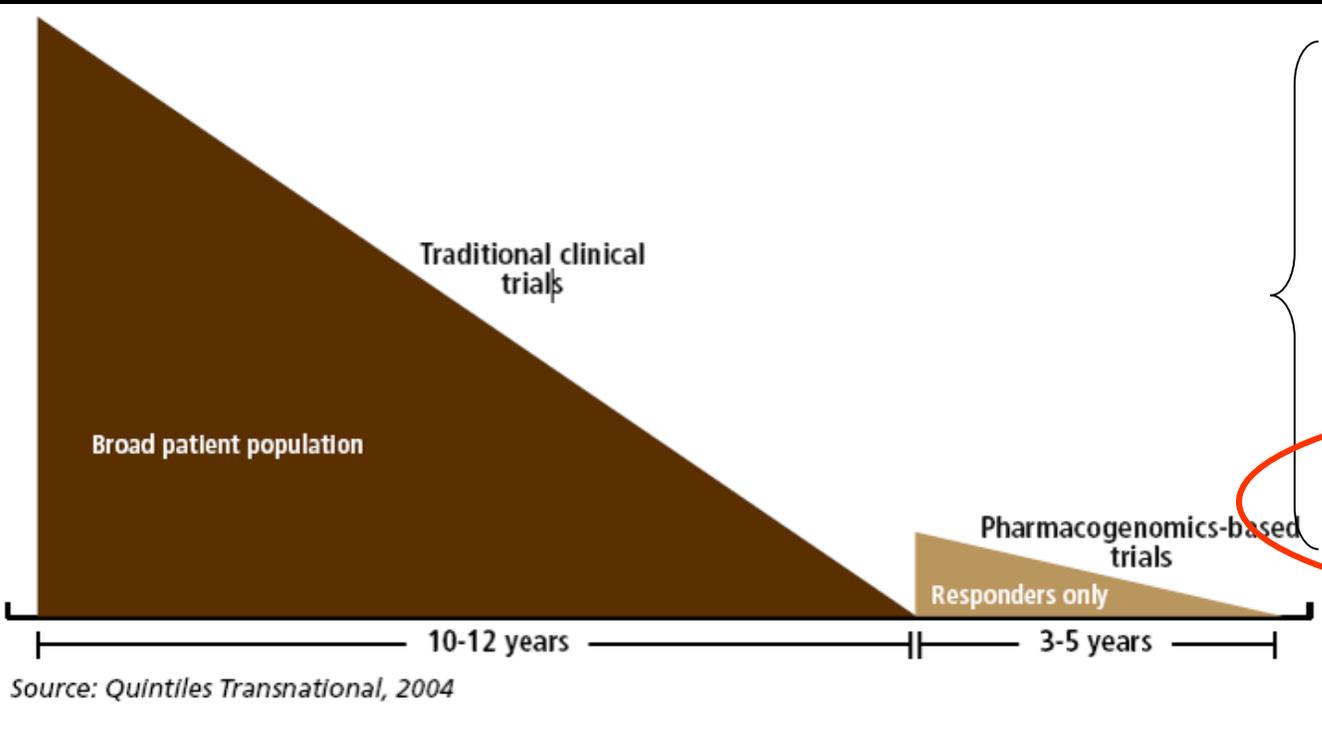
TAMOXIFENO REVISIÓN CON CYP2D6



SI CONOCEMOS EL CYP2D6 DEL PACIENTE, PODEMOS REVISAR TRATAMIENTO A LOS 5 AÑOS, SI VEMOS QUE LA CONC. DE TAMOXIFENO NO ES LA ESPERADA Y OPTAR POR CIRUGÍA O QUIMIOTERAPIA PARA EVITAR RECURRENCIAS.

CYP2D6 –CONCENTRACIÓN FORMAS ACTIVAS– TAMOXIFENO

LA MEDICINA QUE YA TENEMOS



- Drug 1 → No response
- Drug 2 → Adverse side effect
- Drug 3 → Weak response
- Drug 4 → Strong response

YA HEMOS CAMBIADO EL MÉTODO DE PRUEBA Y ERROR

Maximiliano Hernández Sahuquillo

Farmacéutico especializado en Parasitología clínica y Análisis clínico.
Postgrado de Especialista universitario Homeópata.
Especialista universitario en Ortopedia.
Experto en Farmacogenética y Farmacogenómica.



Docente de Química Orgánica y Físico Química combinándolo durante más de 10 años con la síntesis y desarrollo de moléculas para la industria farmacéutica.
Profesor titular Universidad San Jorge (USJ) de los másteres propios de especialización médico-farmacéuticos.
Farmacéutico comunitario e investigador farmacéutico.
Presidente de FARMAX GROUP.
Colaborador de Farma Química Sur, liderando su departamento de I+D+i.
Desarrollador de líneas propias para farmacias y distribuidoras farmacéuticas.
Desarrollo, modificación y venta de máquinas para laboratorio, y marketing cosmético de farmacias, así como implementación y montaje de nuevos laboratorios.
Member of the Pharmacogenomics Research Network (in tramit)
Hernandez.Maximiliano@gmail.com

MUCHAS GRACIAS POR HABER ASISTIDO