

PERSONALISIERTE MEDIZIN

STRATIFIZIERTE ARZNEIMITTEL THERAPIE – BEHANDLUNG
VON MENSCHEN STATT BEHANDLUNG VON KRANKHEITEN

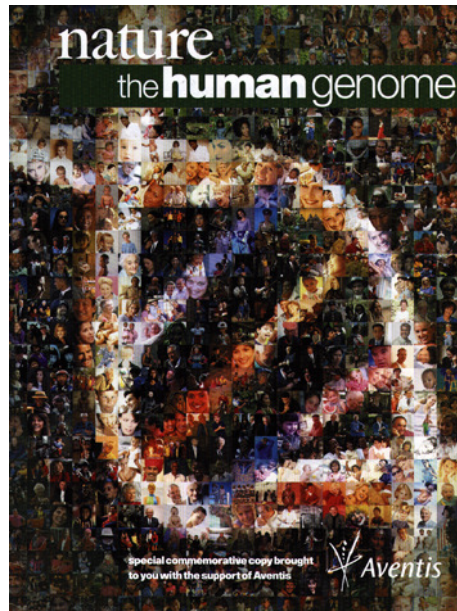
Prof. Dr. Theodor Dingermann
Institut für Pharmazeutische Biologie
Dingermann@em.uni-frankfurt.de

16.03.2013



Konrad
Adenauer
Stiftung

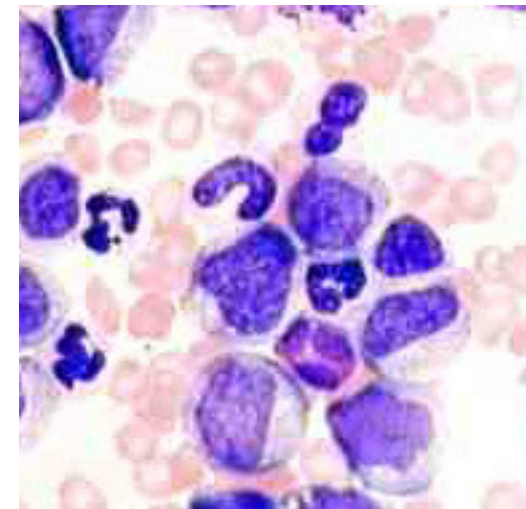
Zwei Entwicklungen treffen mit Macht aufeinander



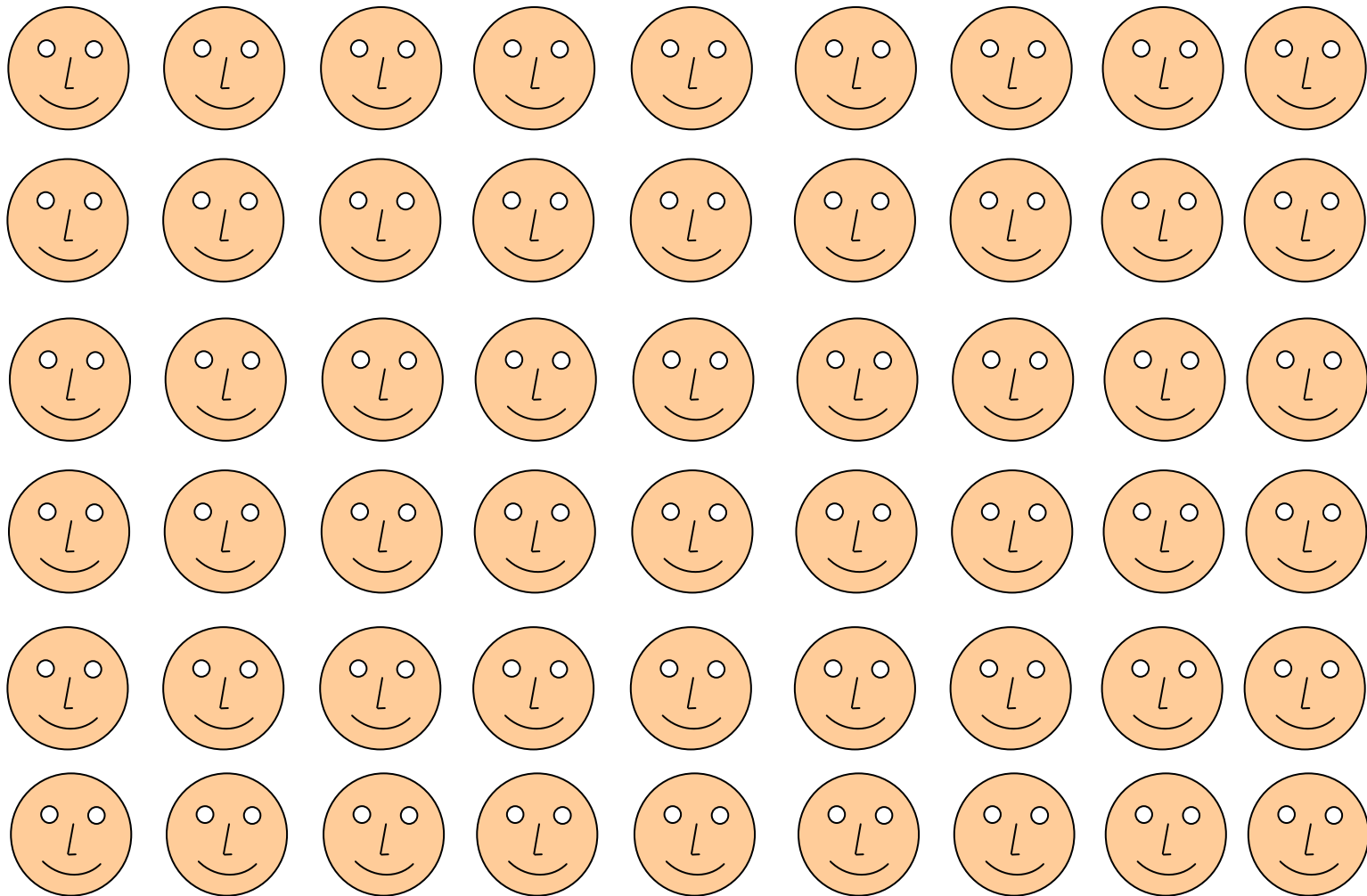
Entschlüsselung des humanen Genoms im Jahre 2001/2003:

- $3,2 \times 10^9$ Buchstaben
- ca. 25.000 Gene

Immer besseres molekulares Verstehen von Krankheiten und damit ein besseres Verständnis der individuellen Wirksamkeit und Verträglichkeit von Arzneimitteln



Es gibt jedoch nicht nur ein humanes Genom ...

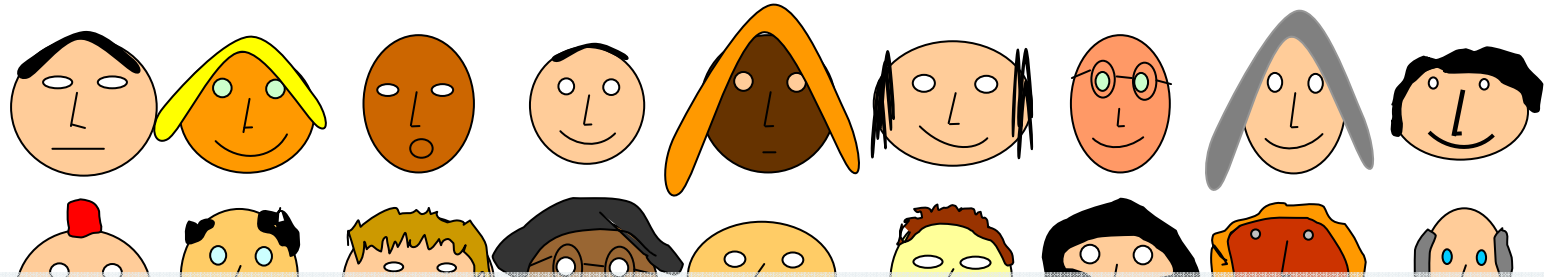


... sondern ca. 7 Milliarden humane Genome



Diese Eigenschaften ergeben sich aus Buchstabenvariationen.
Sie sind ererbt und sind somit in allen Zellen abgespeichert.

... sondern ca. 7 Milliarden humane Genome



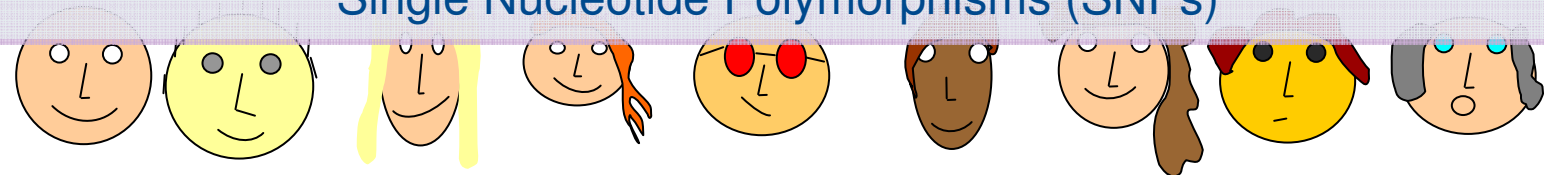
Die unterschiedlichen Phänotypen ergeben sich aus Buchstabenvariationen, die ererbt wurden und somit in allen Zellen abgespeichert sind.



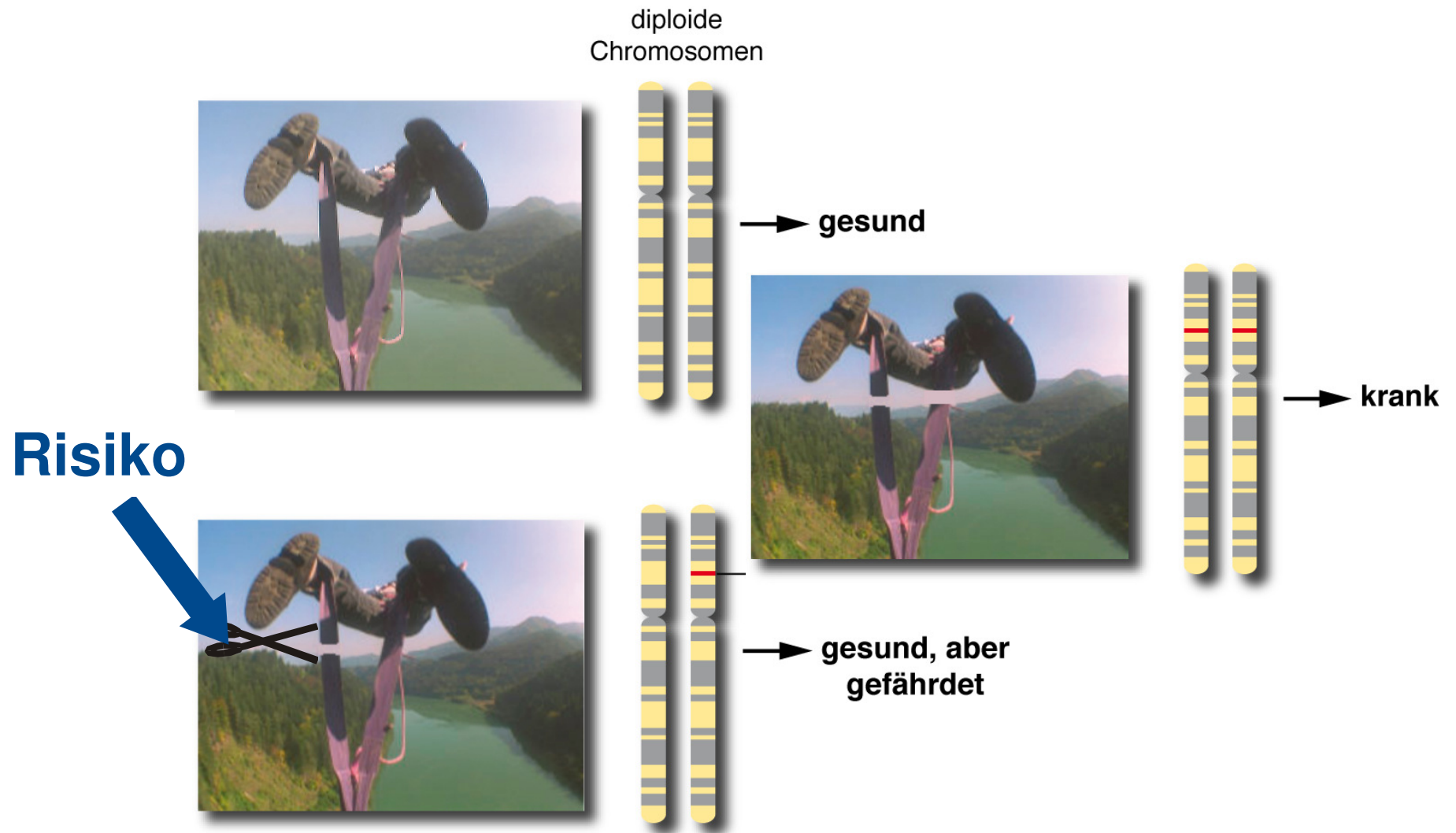
Punktmutationen findet man statistisch an jeder 1.000. Position



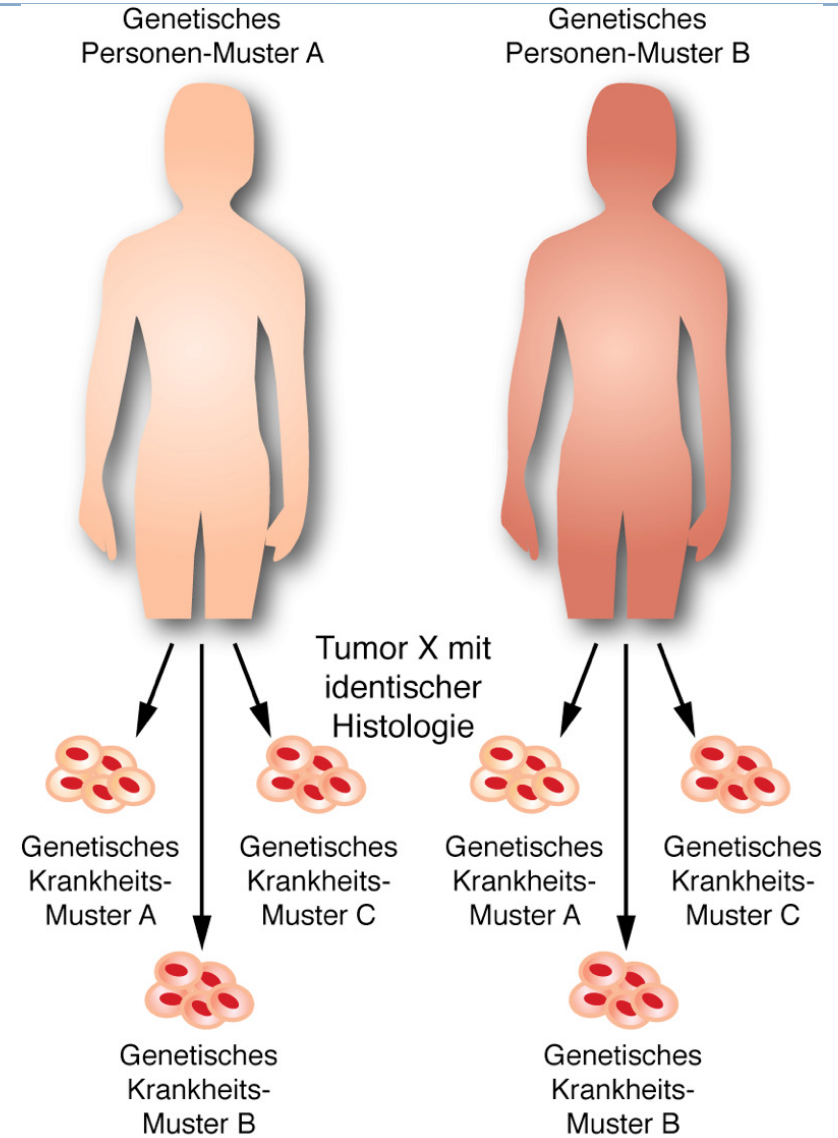
Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)



Das diploide Genom als „Maßnahme“ eines Risiko-Managements

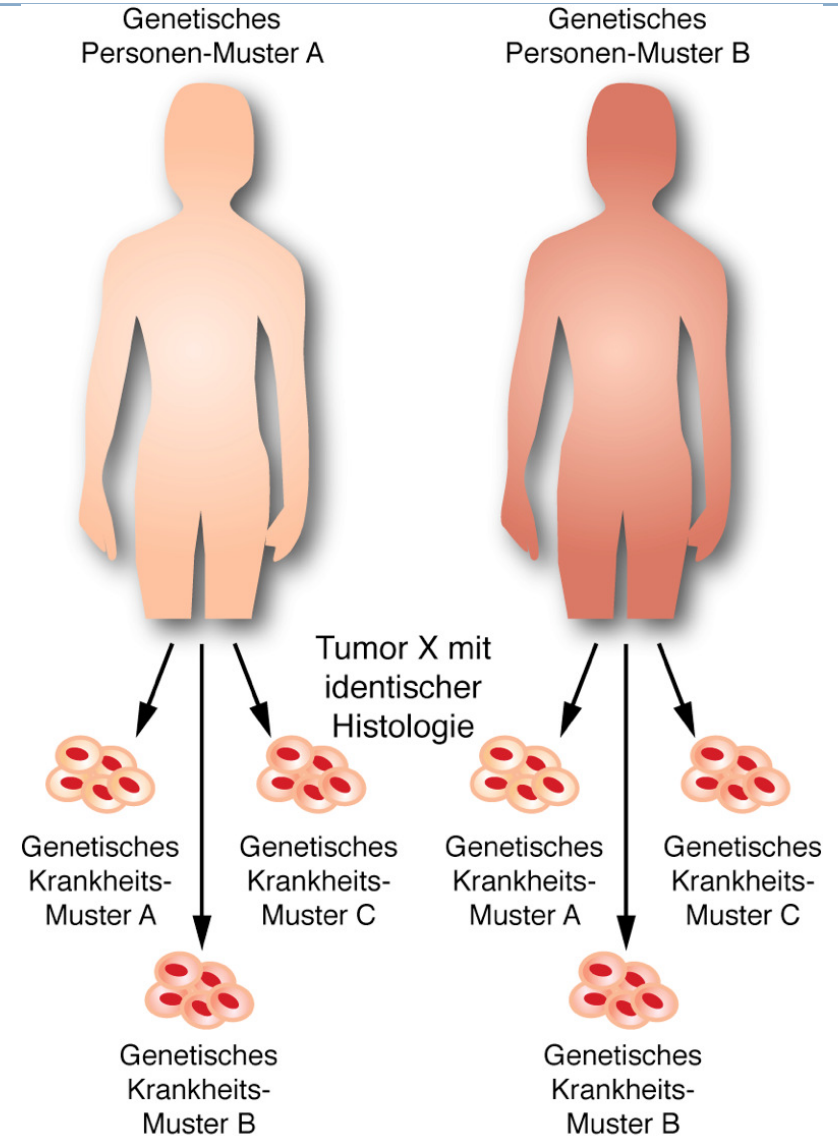


Erbte und erworbene genetische Variationen



Der kranke Patient

Krankheiten resultieren aus der Kombination von ererbten und erworbenen genetischen „Fehlern“



Der kranke Patient

jederzeit
aus jeder beliebigen Zelle

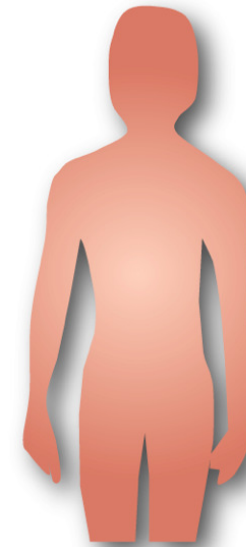
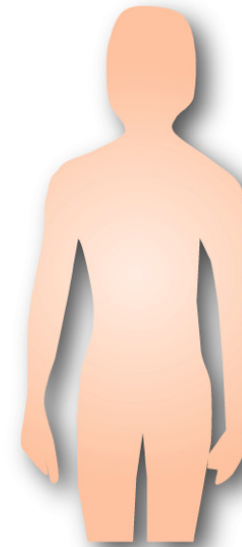


im Krankheitsfall
aus der betroffenen Zelle

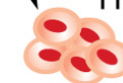


Genetisches
Personen-Muster A

Genetisches
Personen-Muster B



Tumor X mit
identischer
Histologie



Genetisches
Krankheits-
Muster A

Genetisches
Krankheits-
Muster C

Genetisches
Krankheits-
Muster A

Genetisches
Krankheits-
Muster C



Genetisches
Krankheits-
Muster B

Genetisches
Krankheits-
Muster B

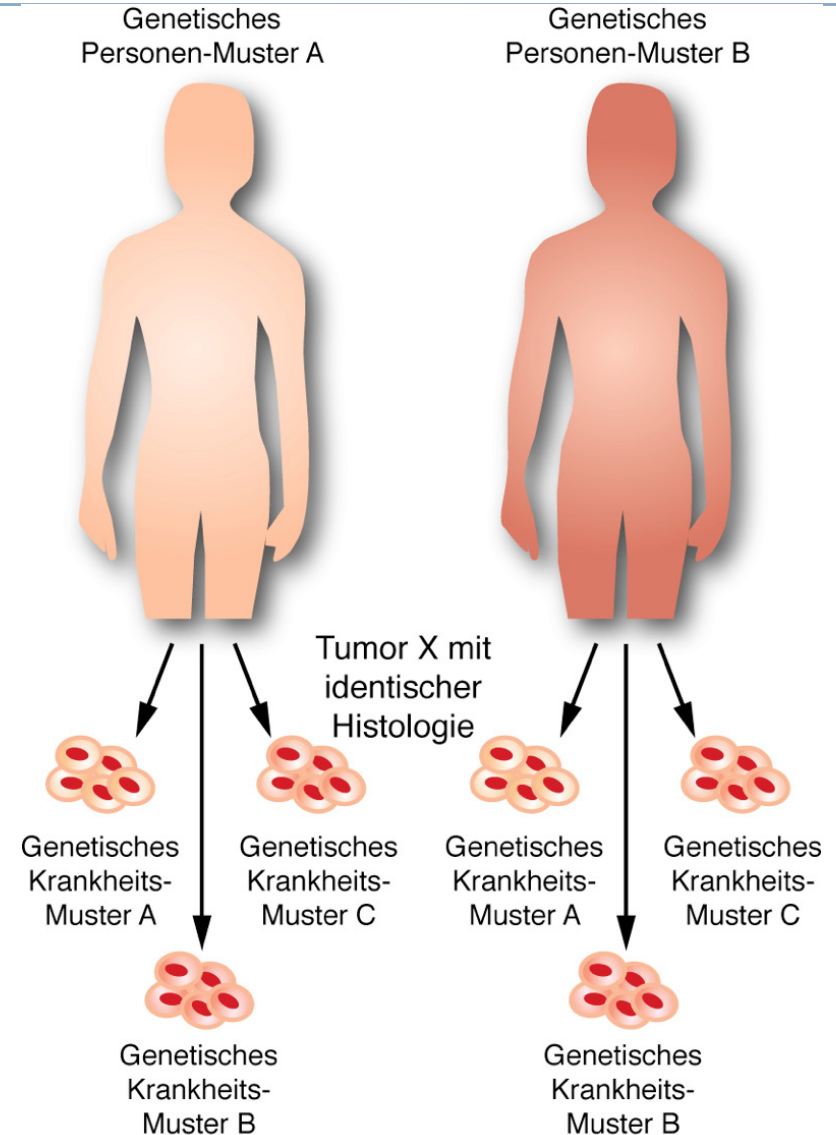
Konsequenz: Ein neues Paradigma

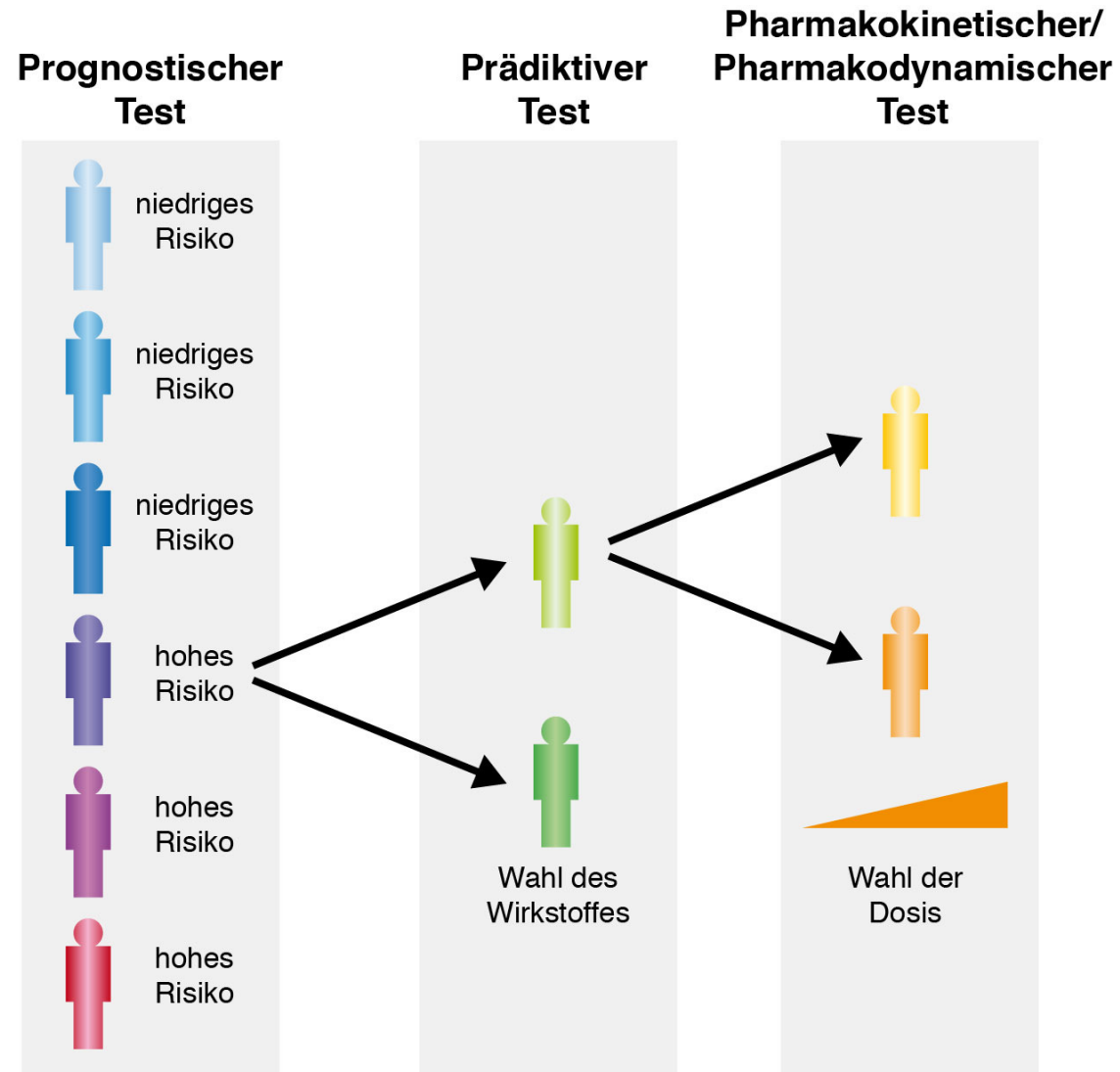
Behandlung einer Krankheit



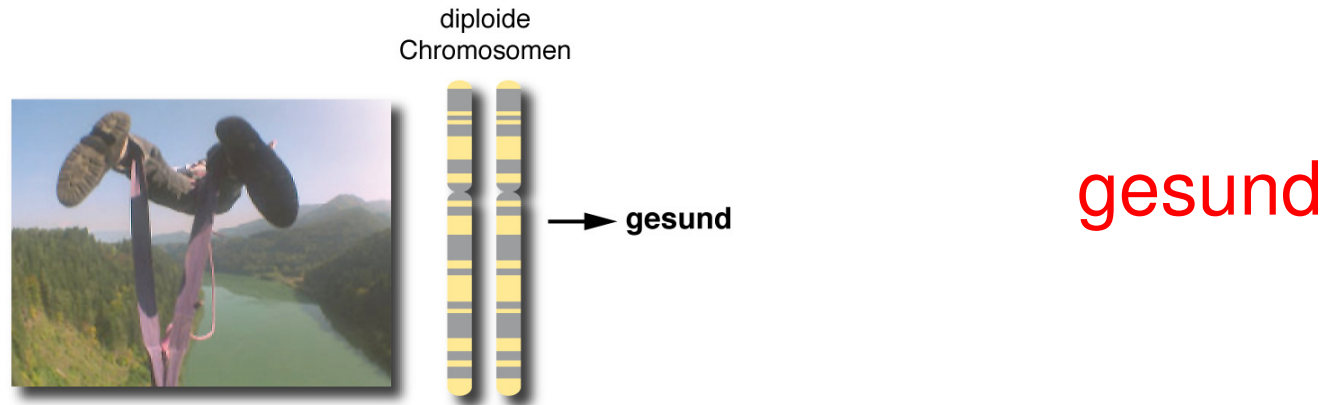
Behandlung eines Patienten

- mit einer ganz bestimmten genetischen Ausstattung,
- auf deren Basis sich eine Krankheit entwickelt hat,
- die ihrerseits ganz typische genetische Charakteristika aufweist

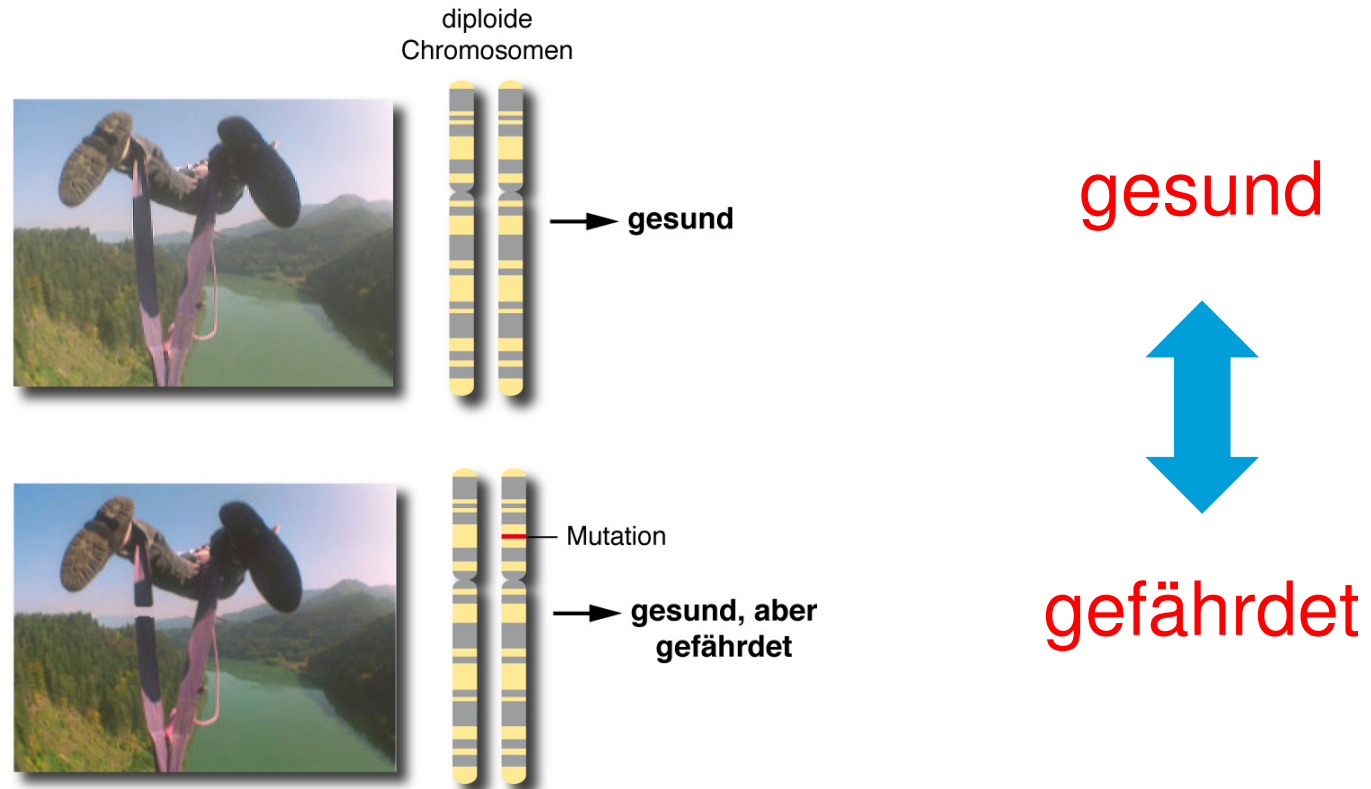




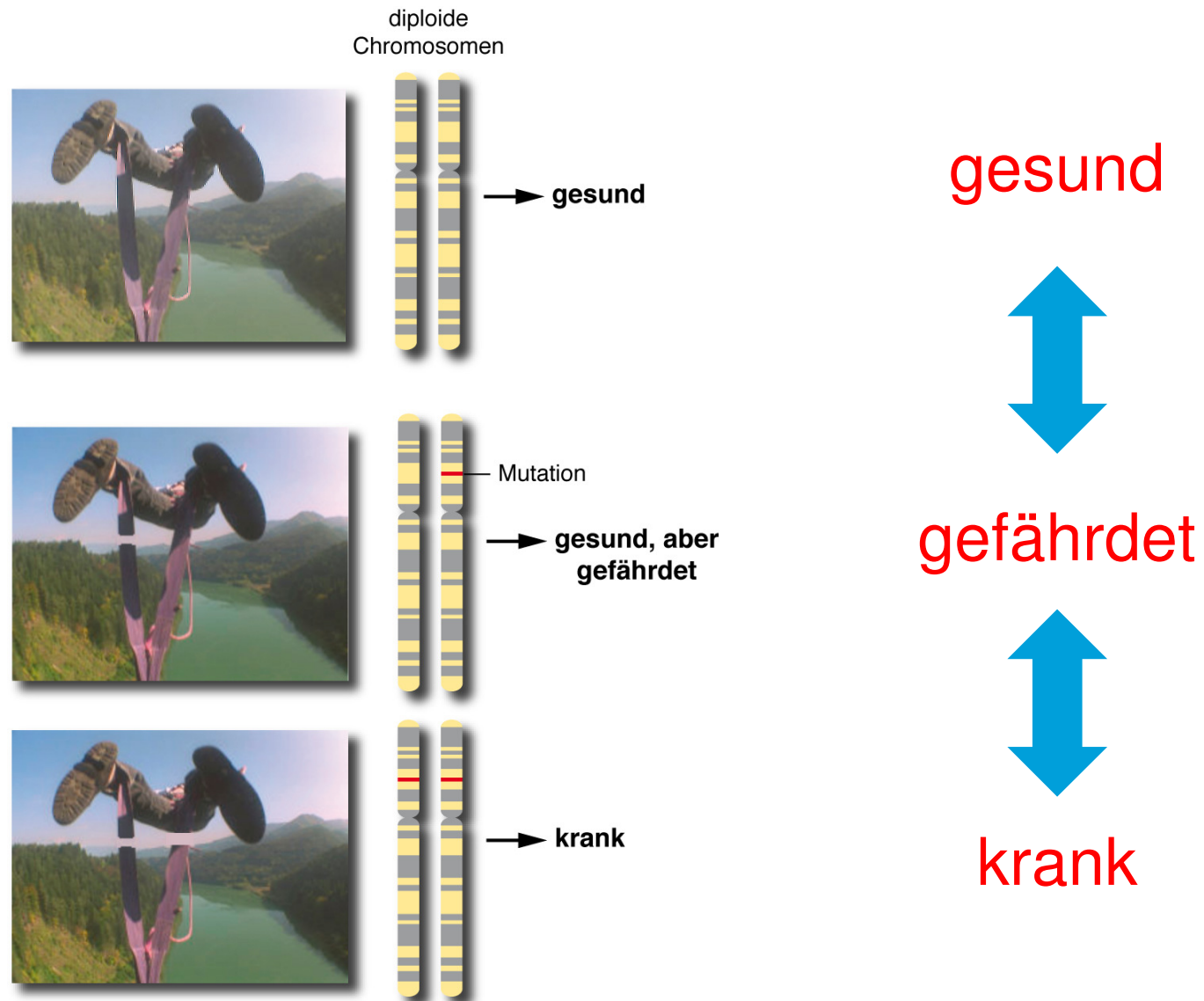
SNPs und Krankheiten



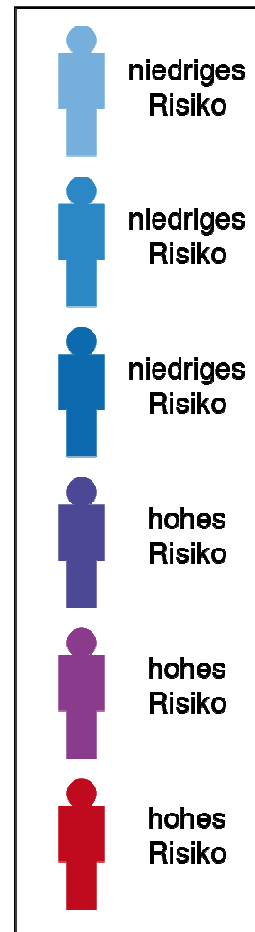
SNPs und Krankheiten



SNPs und Krankheiten

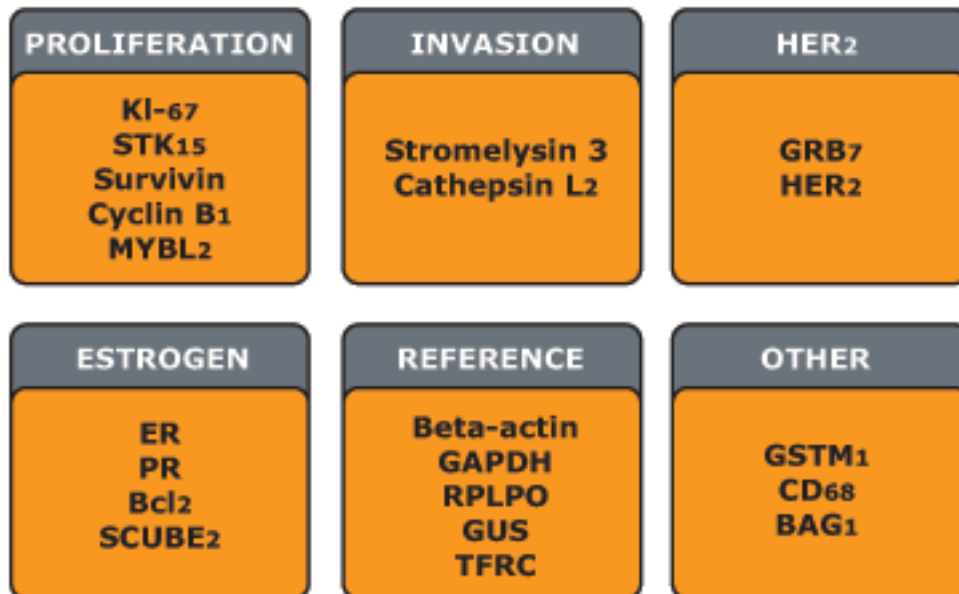


Prognostischer Test



Prognostische Biomarker

Beispiel: Oncotype DX[®] – ein Prognostischer Test zur Beurteilung der Verlaufsprognose bei Brustkrebs



$$\begin{aligned} \text{Recurrence Score} = & +0.47 \times \text{HER2 Group Score} \\ & - 0.34 \times \text{ER Group Score} \\ & +1.04 \times \text{Proliferation group Score} \\ & +0.10 \times \text{Invasion Group Score} \\ & +0.05 \times \text{CD68} \\ & - 0.08 \times \text{GSTM1} \\ & - 0.07 \times \text{BAG1} \end{aligned}$$

16 Krebs-Gene
5 Referenz-Gene

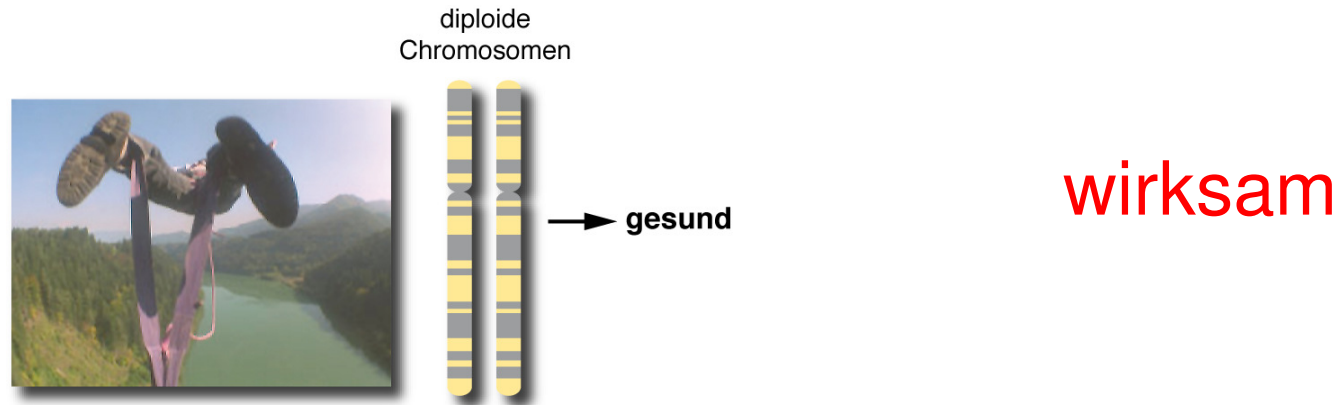
Prognostische Biomarker

Beispiel: MammaPrint® – ein Prognostischer Test zur Beurteilung der Verlaufsprognose bei Brustkrebs

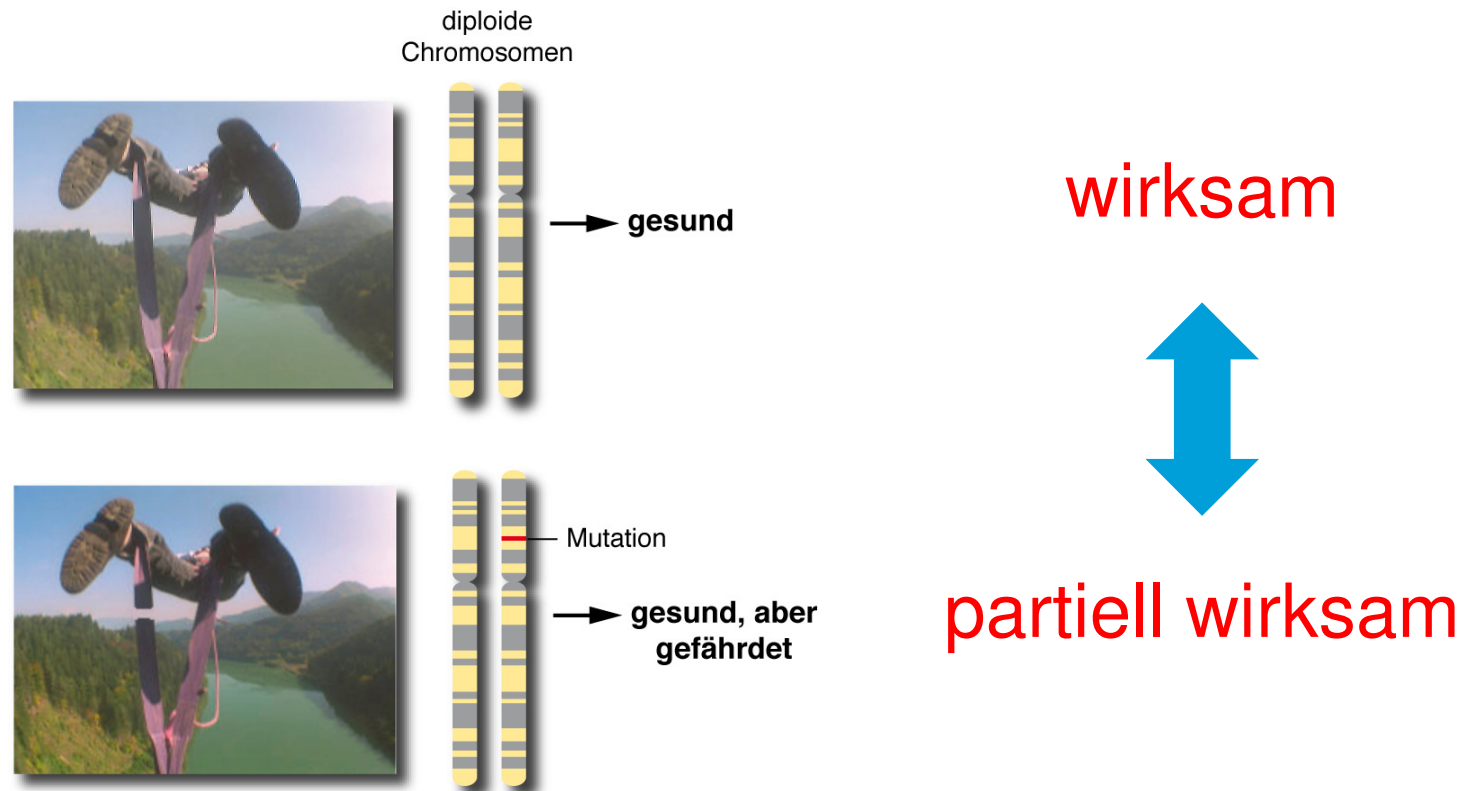


70 Gene

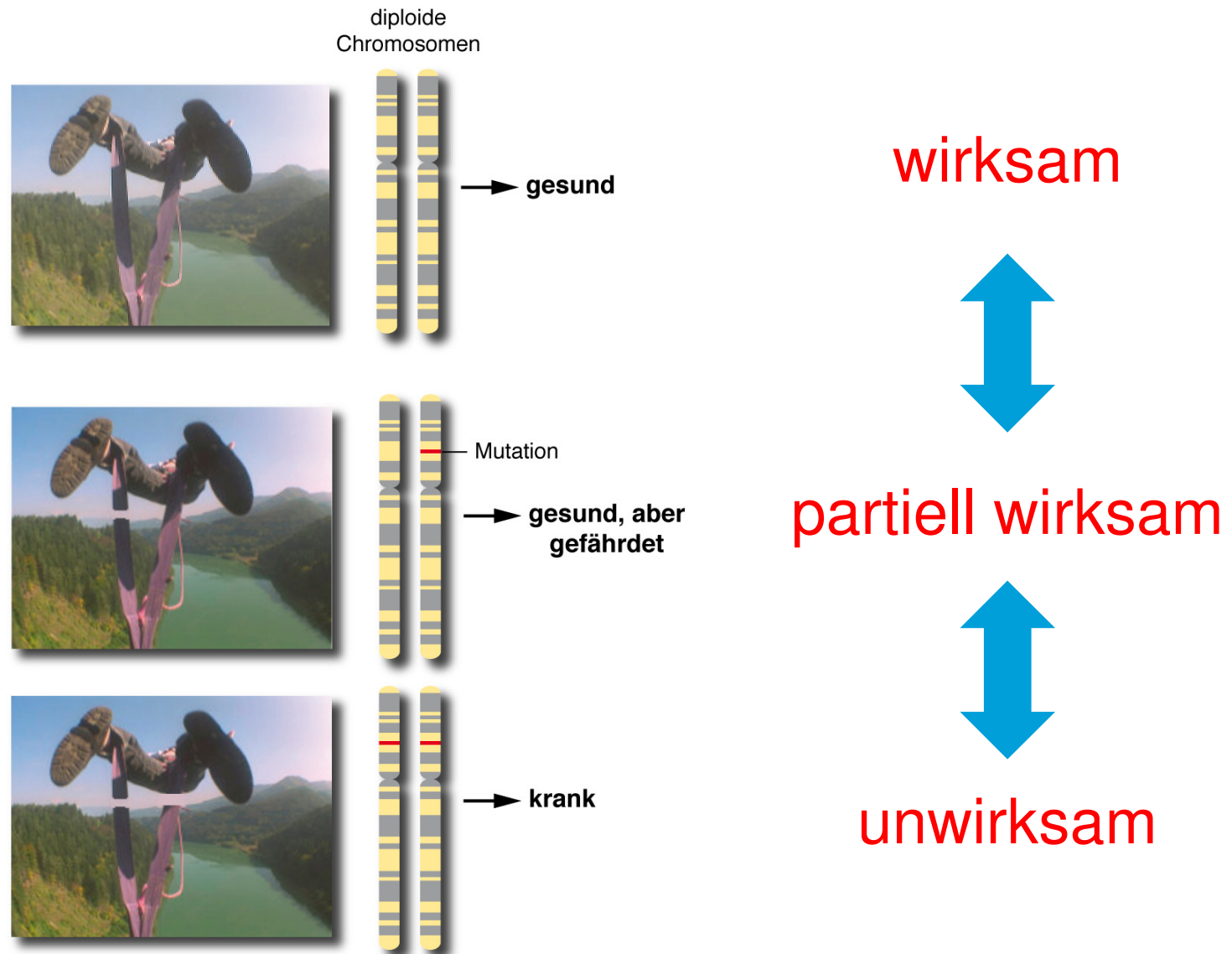
SNPs und Arzneimittelwirksamkeit



SNPs und Arzneimittelwirksamkeit

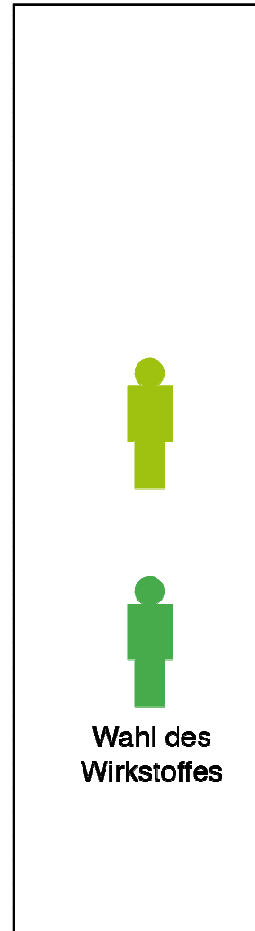


SNPs und Arzneimittelwirksamkeit

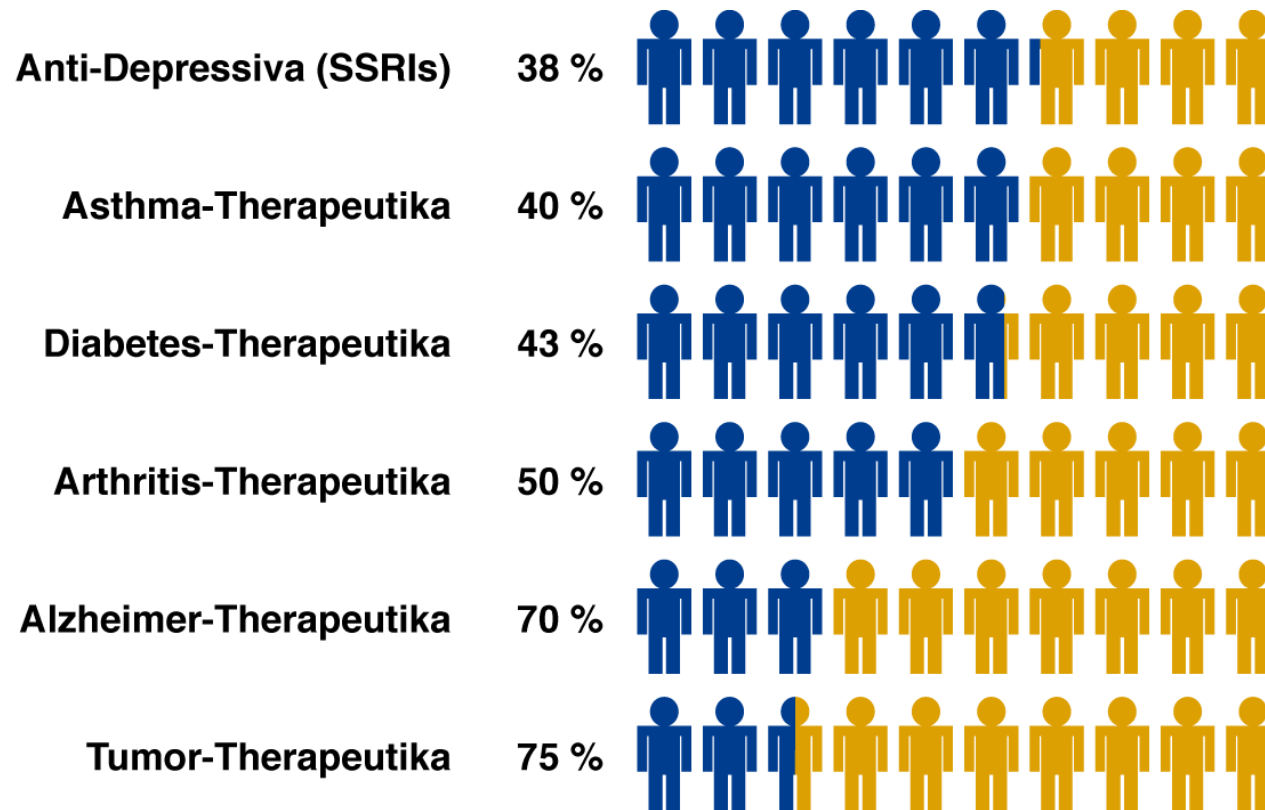


Prädiktiver Biomarker

**Prädiktiver
(Pharmako-
dynamischer)
Test**

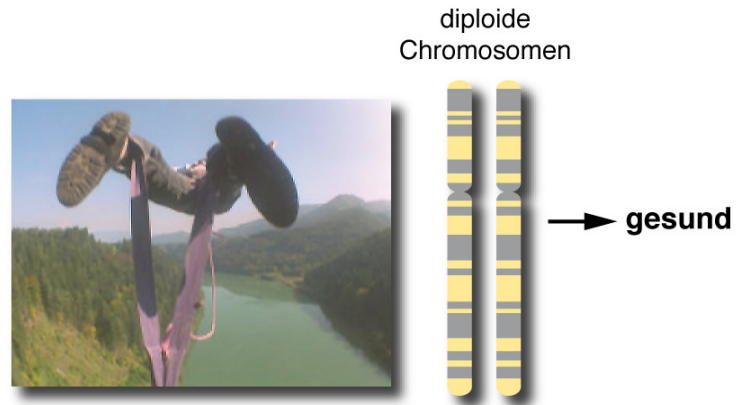


Responder vs. Non-Responder



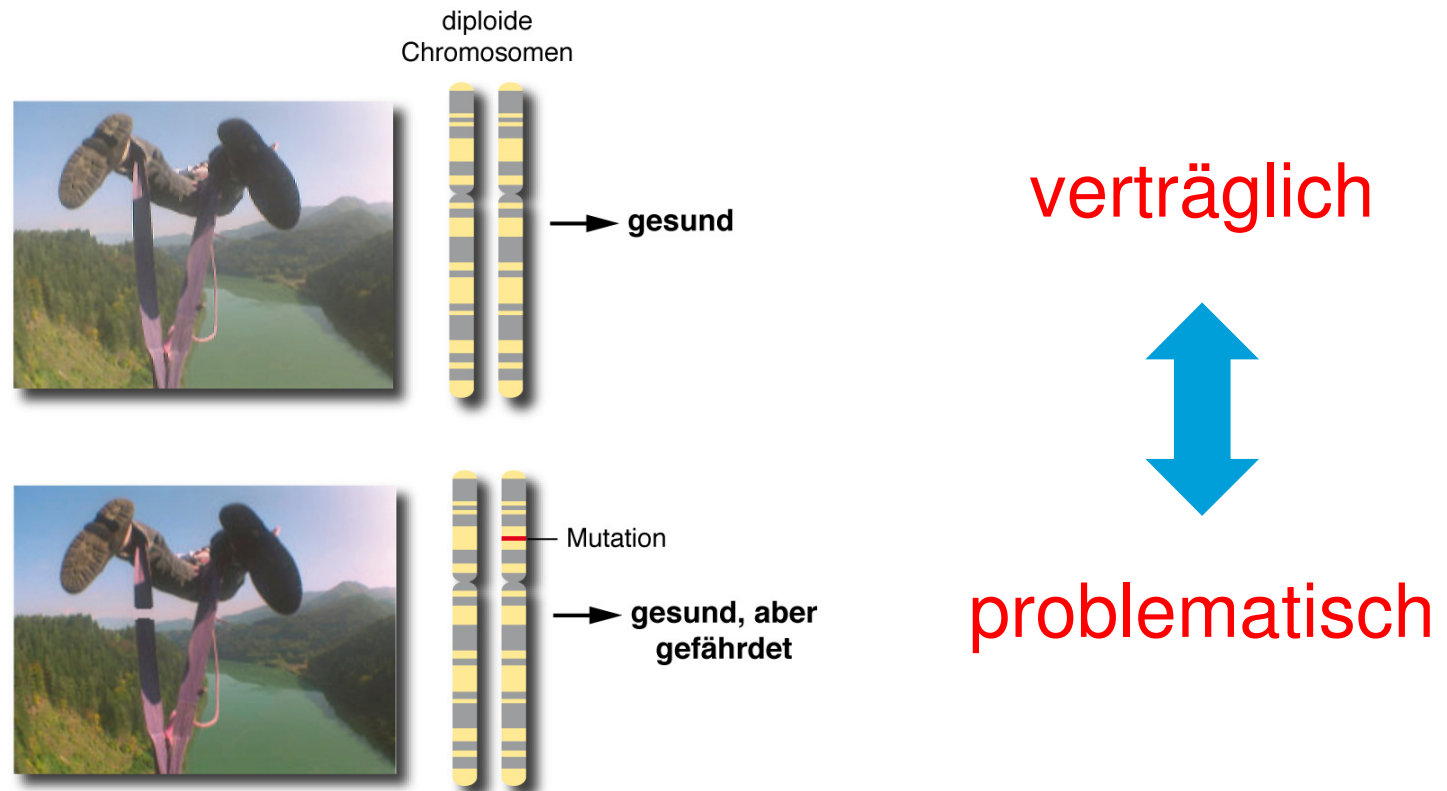
Anteil der Patienten, die im Mittel nicht von einer bestimmten Arzneimittelklasse profitieren.
Quelle: Brian B. Spear, Margo Heath-Chiozzi, Jeffrey Huff; Clinical Trends in Molecular Medicine 7 (2001), 201-204.

SNPs und Arzneimittelwirksamkeit

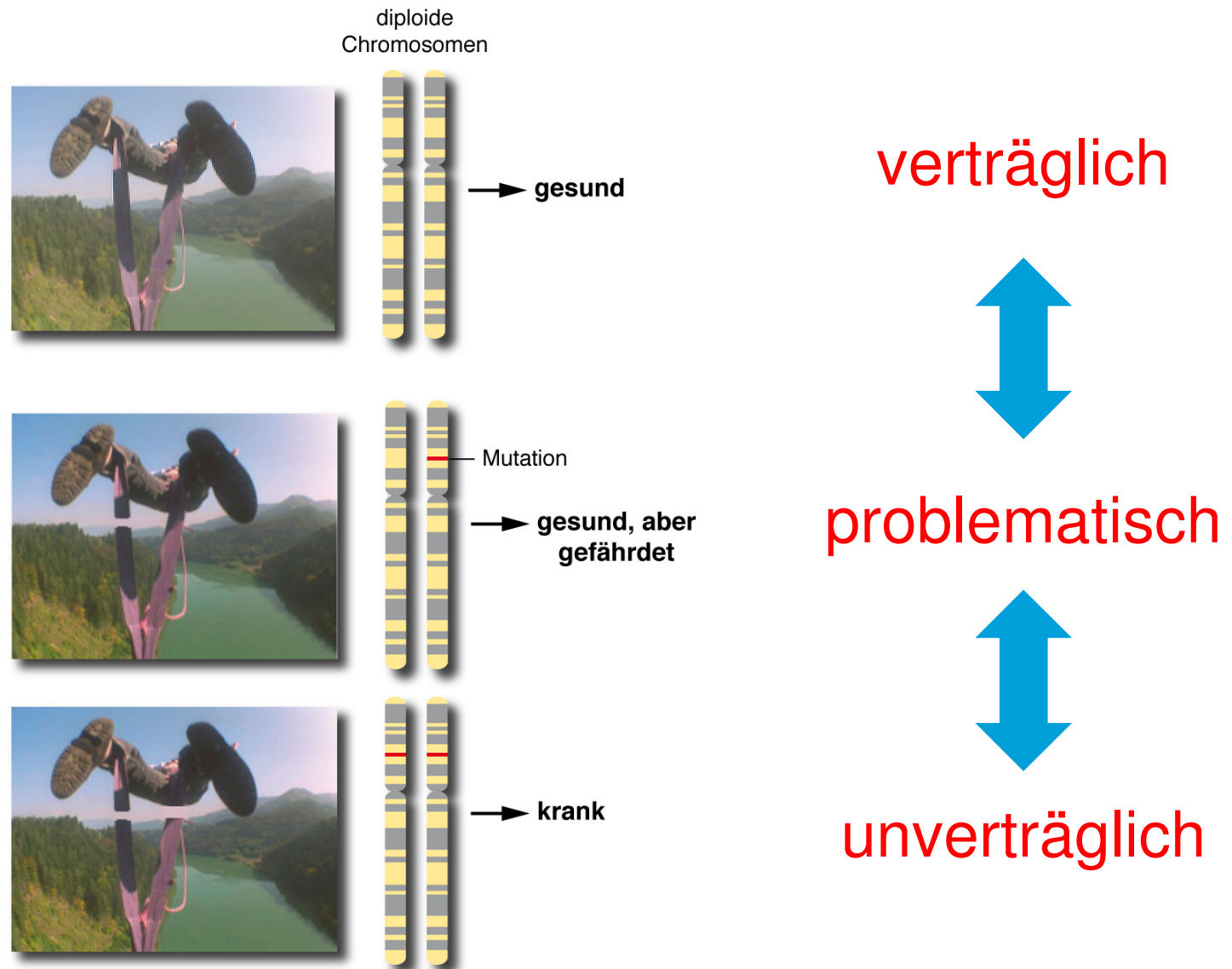


verträglich

SNPs und Arzneimittelwirksamkeit

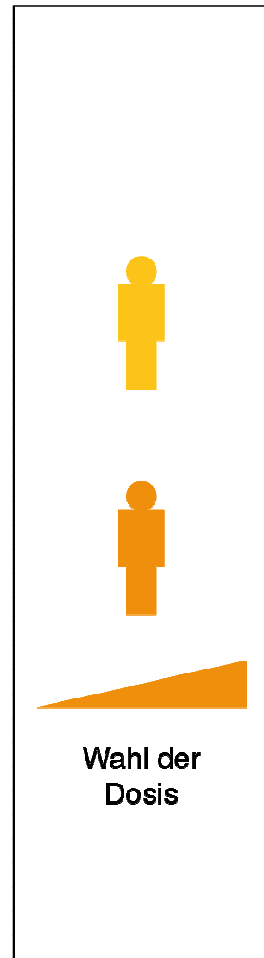


SNPs und Arzneimittelwirksamkeit



Pharmakokinetischer Biomarker

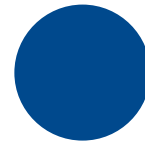
Pharmako- kinetischer Test



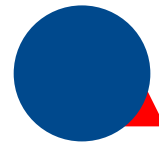
CYP2D6: Tamoxifen



Tamoxifen ist nur eine
Vorstufe



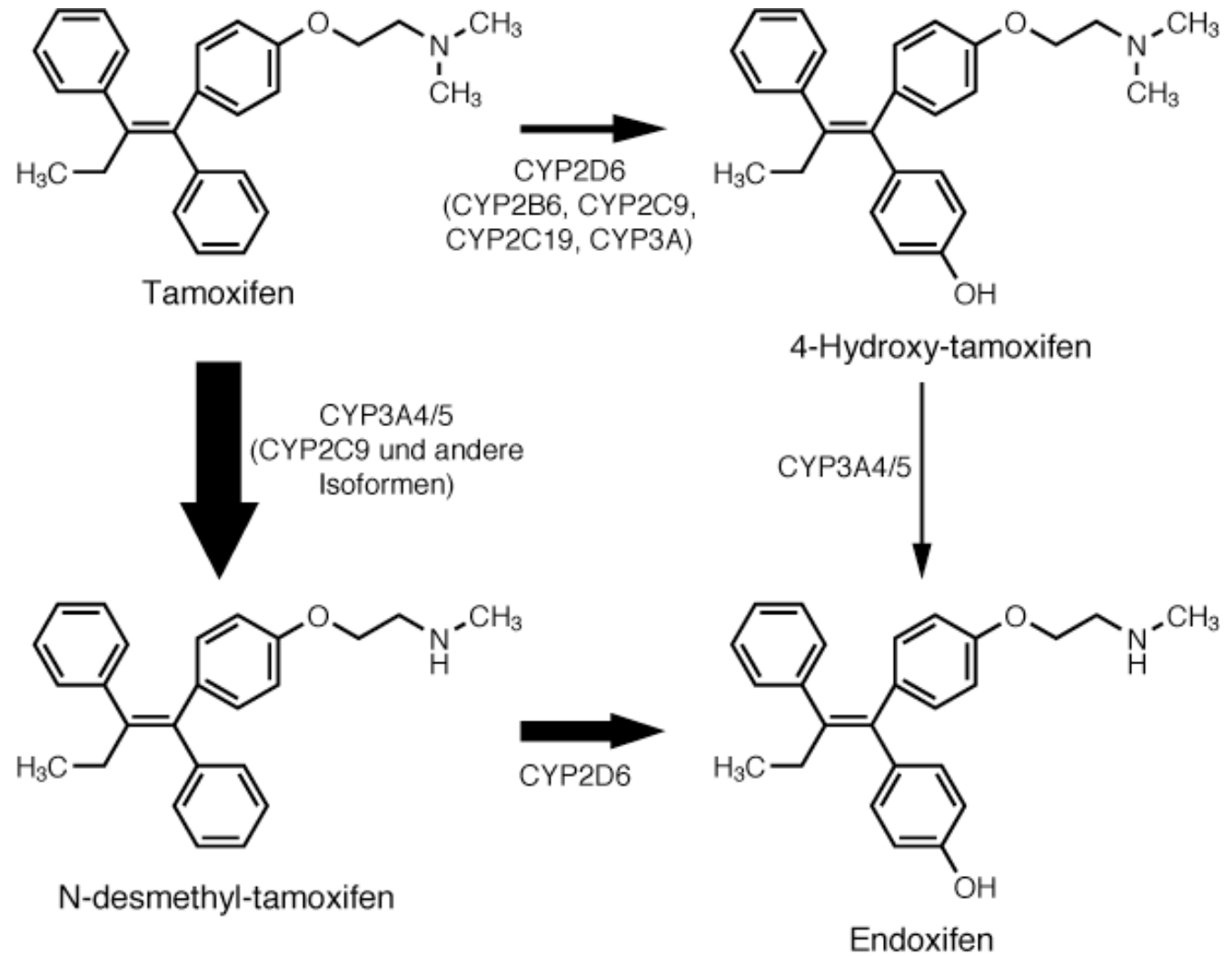
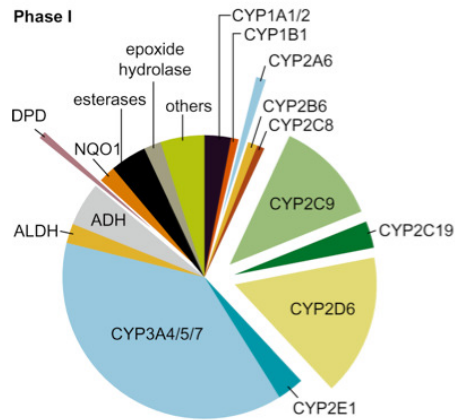
Das Enzym CYP2D6
katalysiert diese Umwandlung



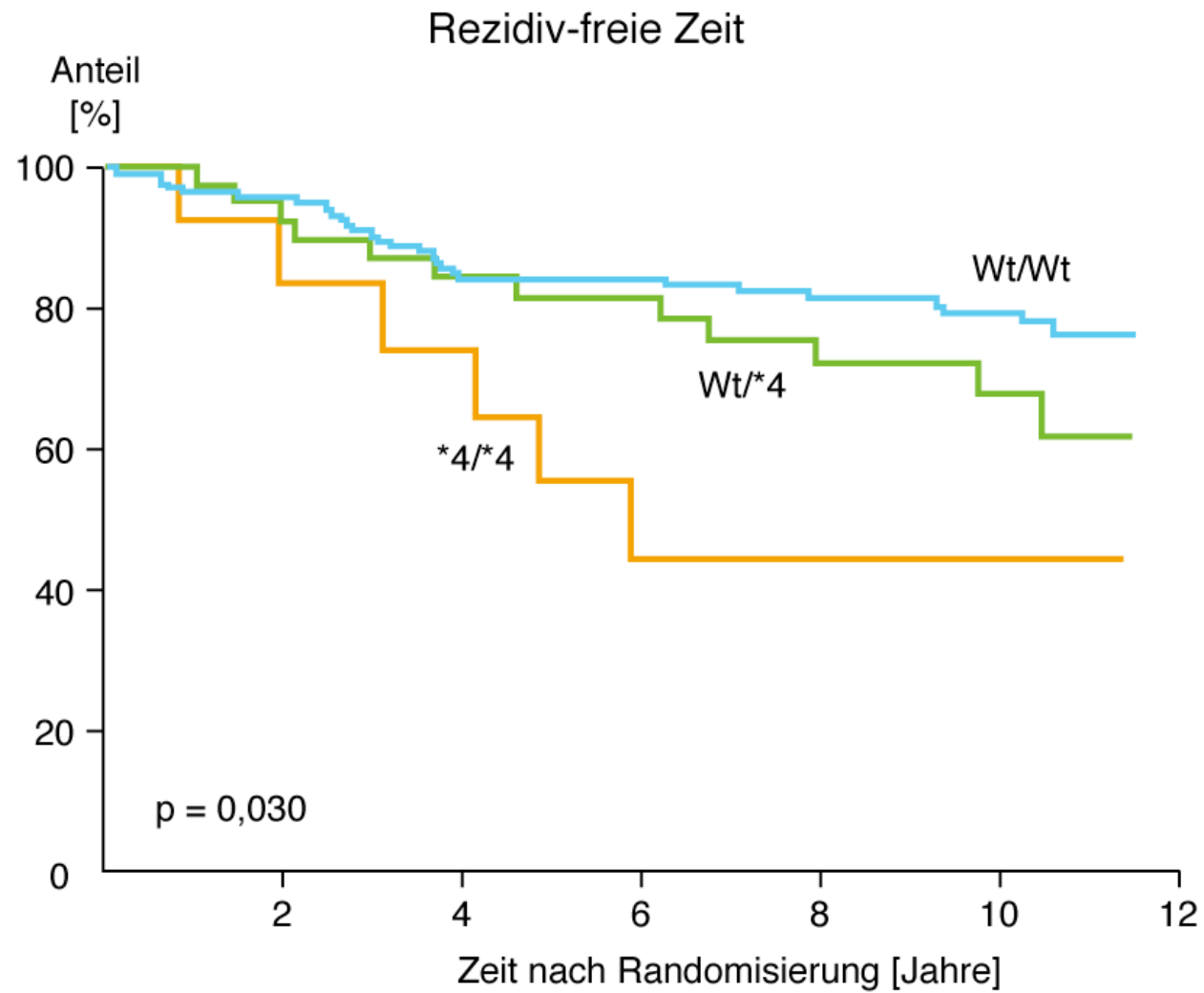
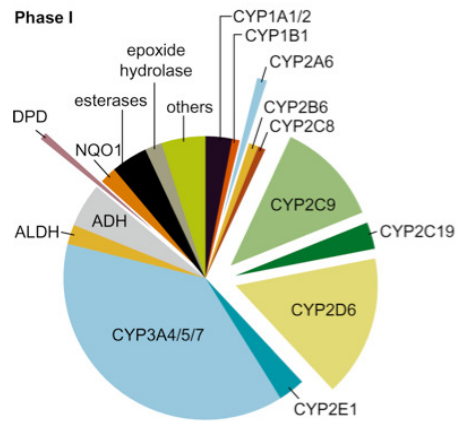
der Wirkstoff heißt Endoxifen

Patientinnen, die das Enzym
CYP2D6 nicht in einer
funktionsfähigen Form besitzen,
werden praktisch nicht behandelt,
obwohl sie jeden Tag ein
Medikament einnehmen!

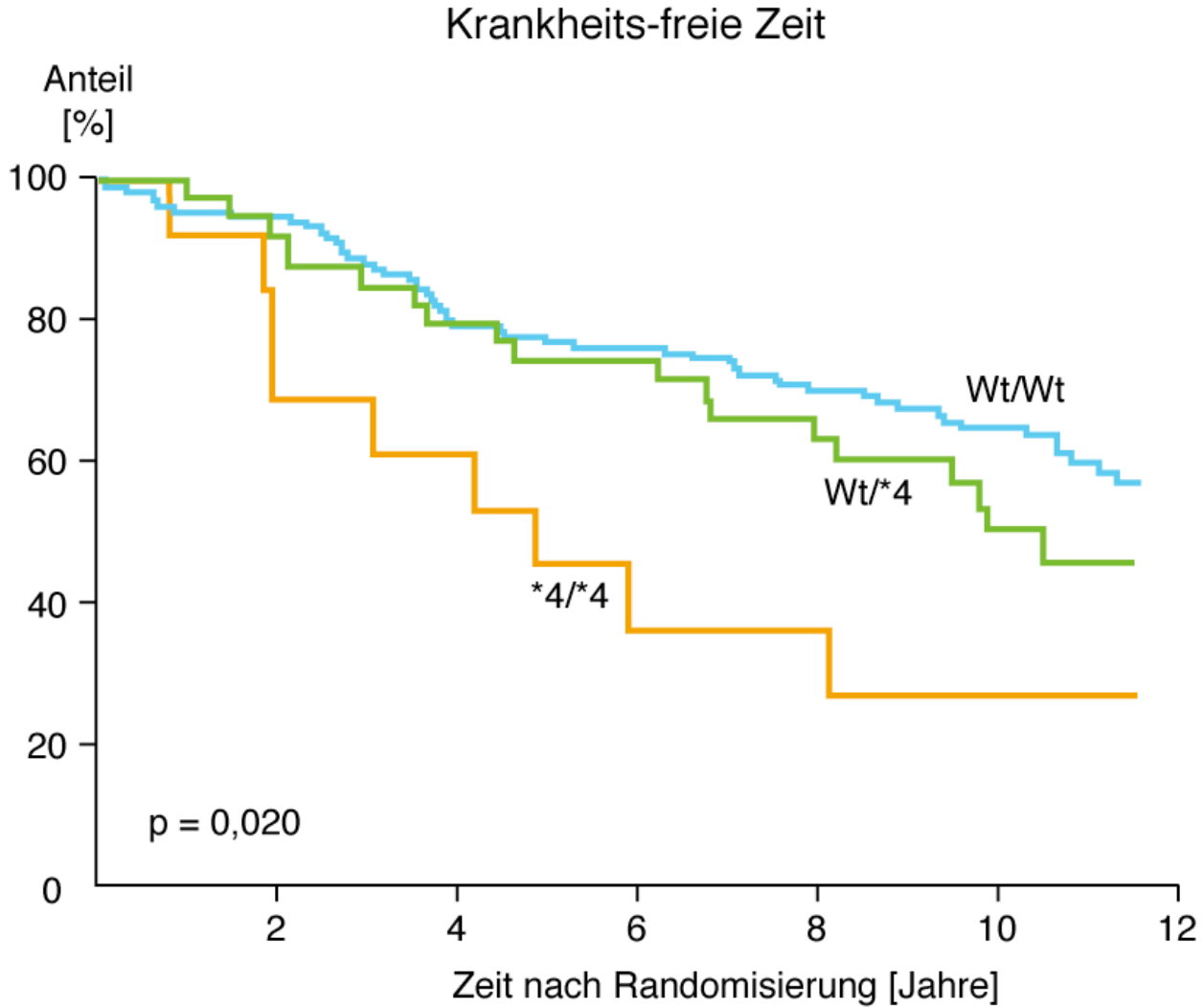
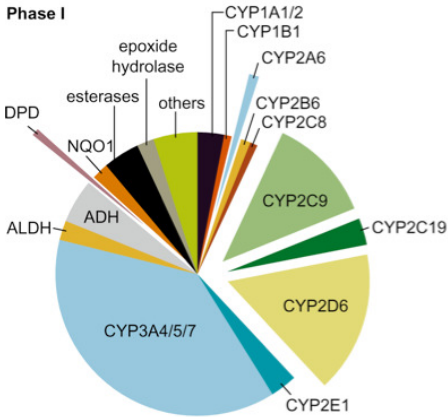
Problemwirkstoff Tamoxifen



Problemwirkstoff Tamoxifen

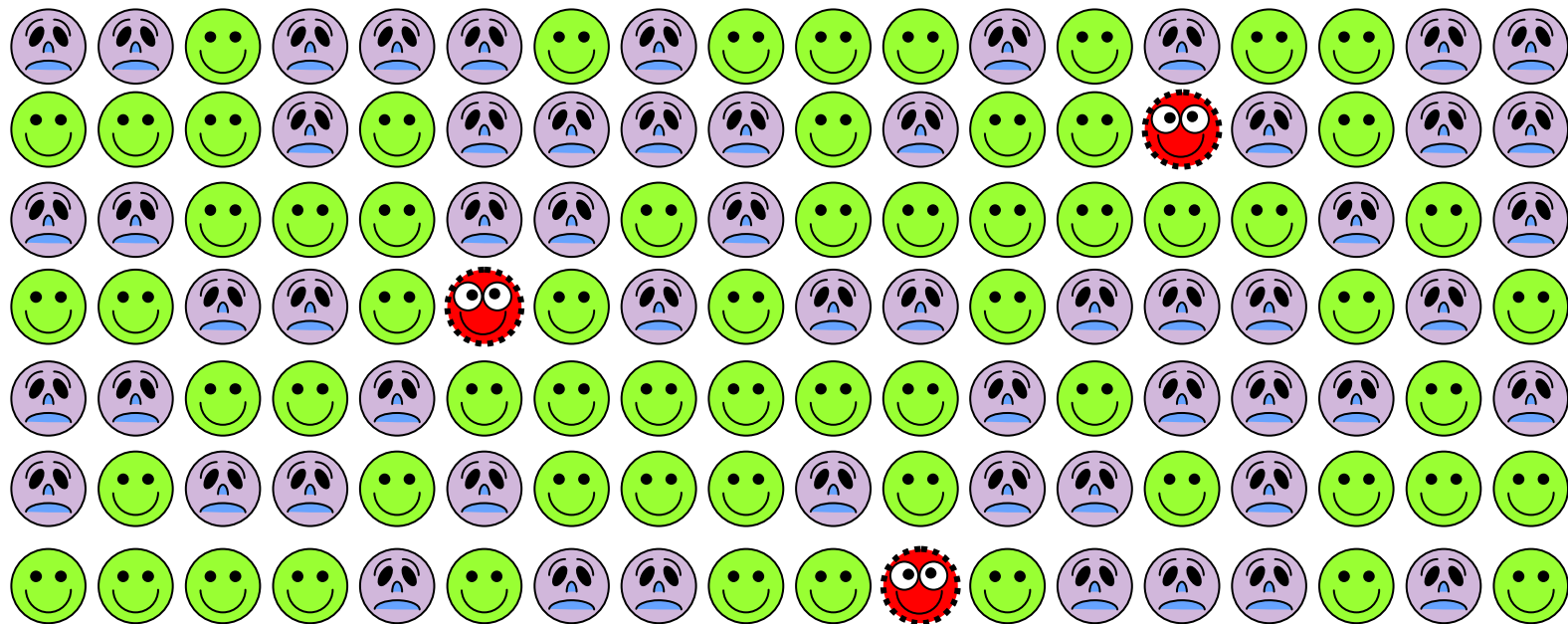


Problemwirkstoff Tamoxifen



Stratifizierte Pharmakotherapie = Effizienz & Effektivität

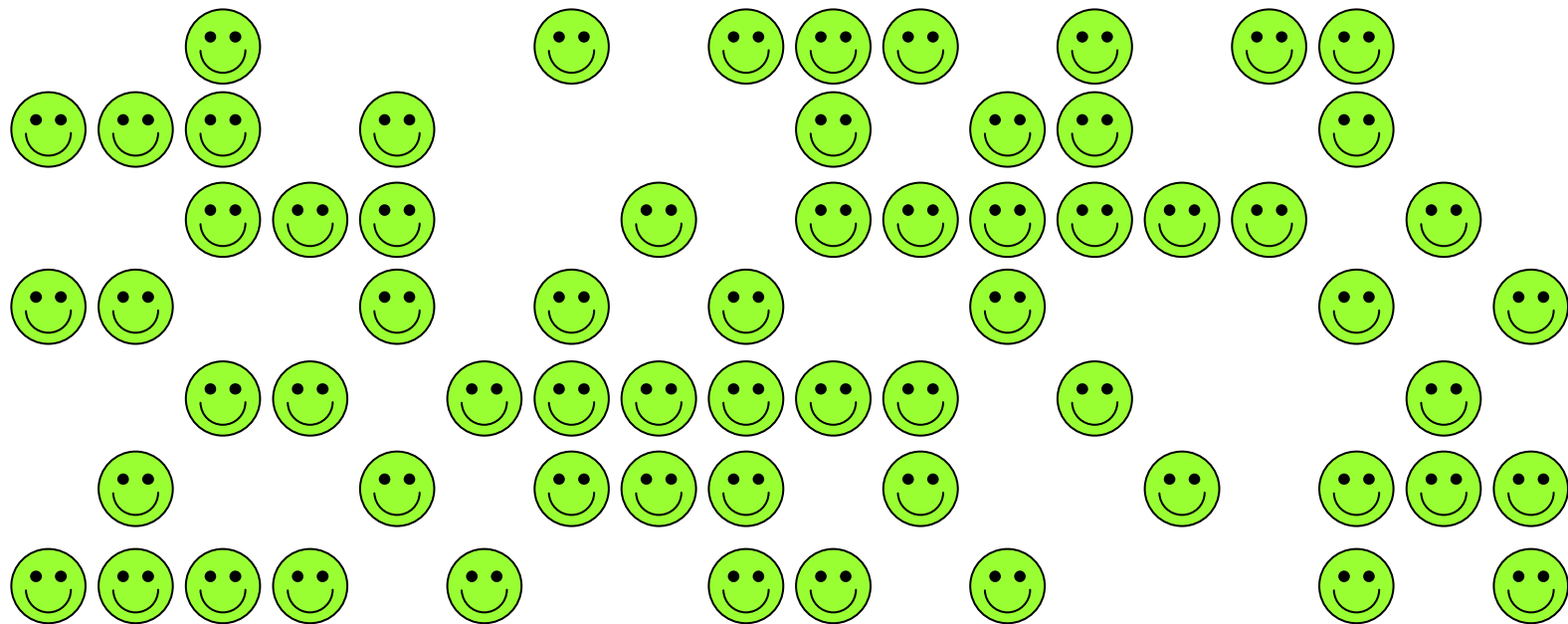
Nicht „Krankheiten“ ...



Molekulare Diagnostik wird die Ratio für eine stratifizierte Therapie bilden und wird den medizinischen Fortschritt skalierbar machen.

Stratifizierte Pharmakotherapie = Effizienz & Effektivität

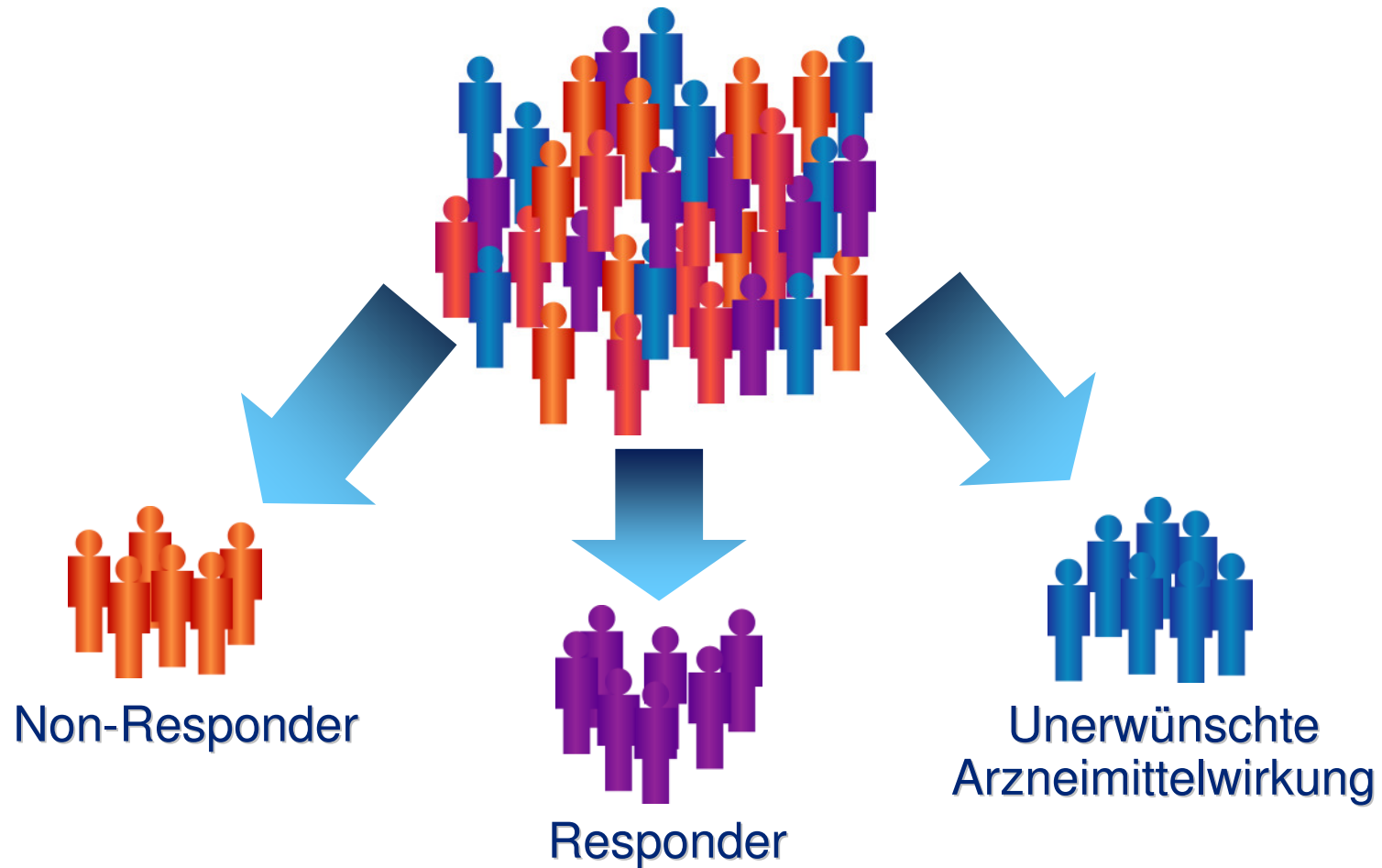
... sondern „kranke Menschen“ behandeln



Molekulare Diagnostik wird die Ratio für eine stratifizierte Therapie bilden und wird den medizinischen Fortschritt skalierbar machen.

Stratifizierte Medizin: Herausforderung und Chance

Optimale Therapie für jeden individuellen Patienten



Das Problem ist kein „Nischen-Problem“

Beispiele für den potentiellen Patienten T.D.

ABCB1	ABCB1 c.3435T/T
COMT	COMT*1/*1
CYP1A2	CYP1A2 c.-9-154C>A im homozygoten Status
CYP2A6	CYP2A6*1/*1
CYP2B6	CYP2B6*1/*6
CYP2C19	CYP2C19*2/*17
CYP2D6	CYP2D6*2A/*4
CYP3A4	CYP3A4*1A/*1A
CYP3A5	CYP3A5*3/*3
NAT2	NAT2*4/*5D
SLC19A1	SLC19A1 c.80A/G (Reduced Folate Carrier 1)
SOD2	SOD2 c.47T/T (reduzierte Aktivität der Superoxid-Dismutase 2)
UGT1A1	UGT1A1*1/*1
VKORC1	VKORC1*3/*3