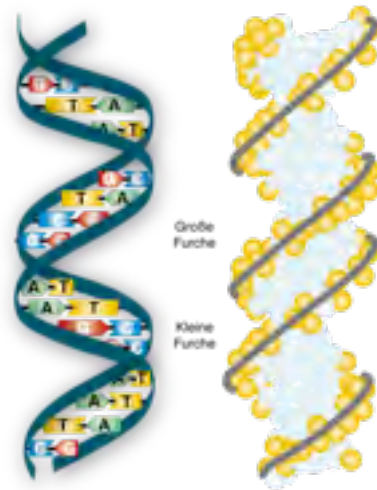


Personalisierte Medizin

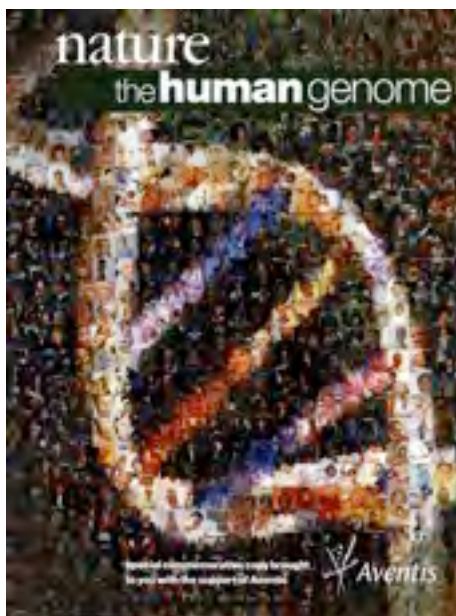
Ein „Starter“ mit Diskussionspotential



Prof. Theo Dingermann
Institut für Pharmazeutische Biologie
Biozentrum
Max-von Laue-Str. 9
60438 Frankfurt am Main
Dingermann@em.uni-frankfurt.de

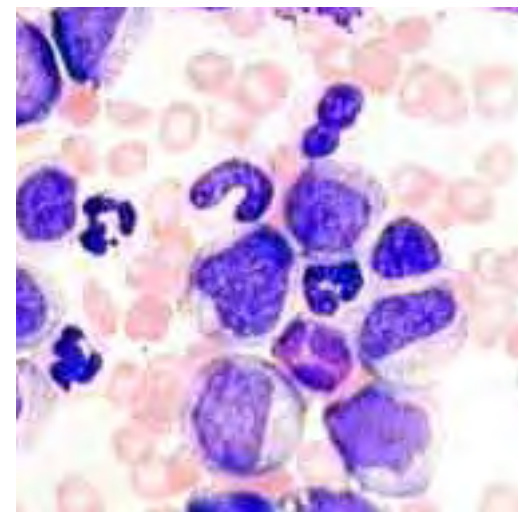
INSIGHTHEALTH

Wissenschaftliche Sensationen



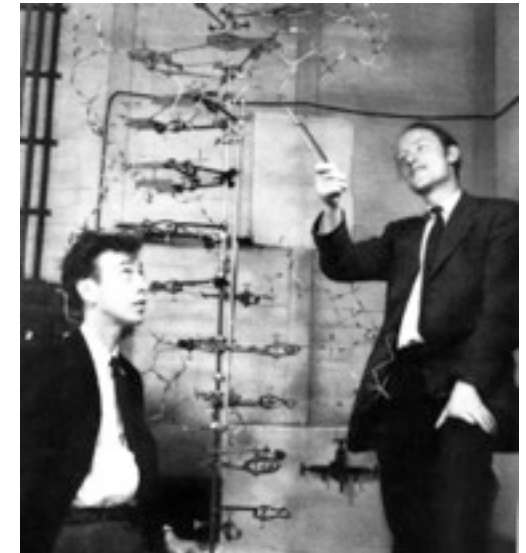
Entschlüsselung des humanen
Genoms im Jahre 2001: $3,2 \times 10^9$
Buchstaben, ca. 25.000 Gene

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



Die Revolution in den Biowissenschaften

Entdeckung der DNA im Jahre 1953



Bob Weinberg (MIT):

„Mit der Entdeckung der DNA-Doppelhelix durch Watson & Crick wurde die Biologie zur exakten Naturwissenschaft“.

Genomgröße

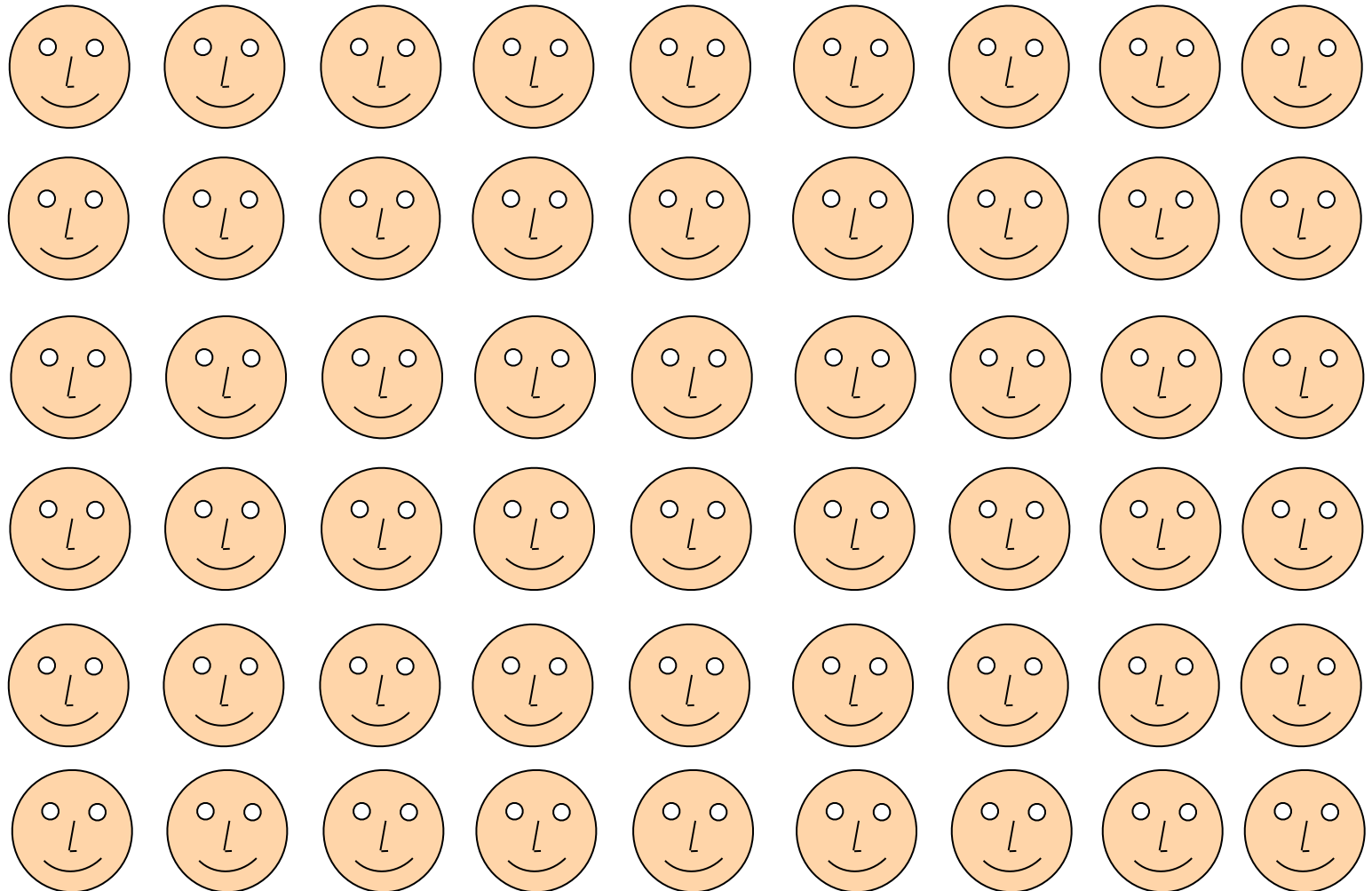
Säuger



$3,2 \times 10^9$ Buchstaben

- 1 Bibliothek mit 1.200 Bänden, á 1.000 Seiten, á 3.000 Buchstaben...
- ...aufgereiht auf 23 langen DNA-Fäden, den 23 Chromosomen

Offensichtlich gibt es nicht nur ein menschliches Genom!



Es gibt derzeit ca. 7 Milliarden menschliche Genome



Diese Eigenschaften ergeben sich aus Buchstabenvariationen.

Sie sind ererbt und sind somit in allen Zellen abgespeichert.

Die Genome der Menschen

6,4 Milliarden Buchstaben

2 Bibliotheken mit

- 2.400 Bänden
- á 1.000 Seiten
- á 3.000 Buchstaben



Nimmt man alle menschlichen Genome zusammen, findet man ca. 12 Millionen variable Positionen. Diese kennt man zwischenzeitlich alle.

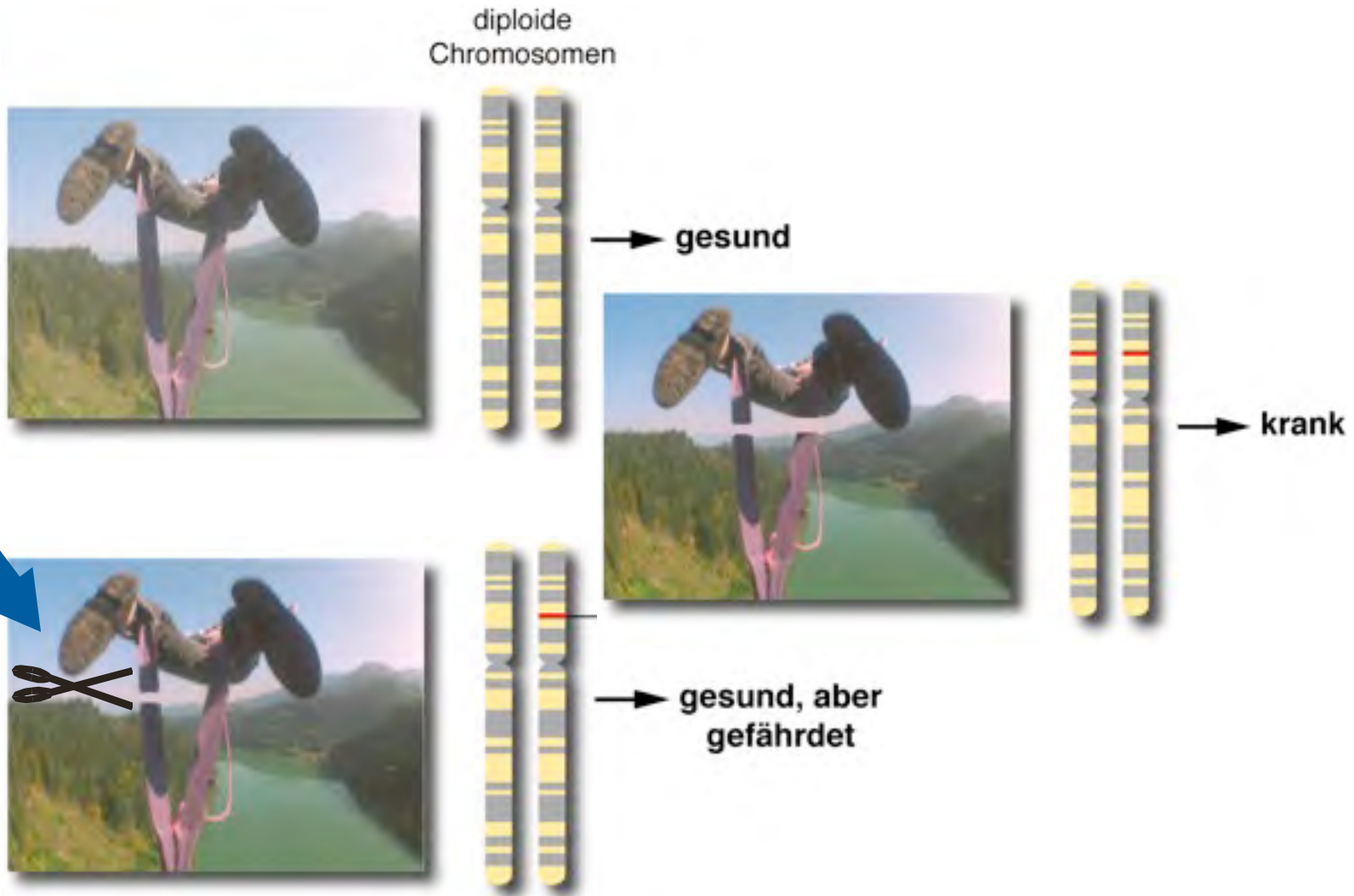
—> ca. 3 Millionen potentielle Unterschied pro Genom.

Im Schnitt ist jede 1000. Position in einem Genom variabel (3 „Fehler“ pro Seite)

Wichtig: Nicht jeder Unterschied ist ein „Fehler“!

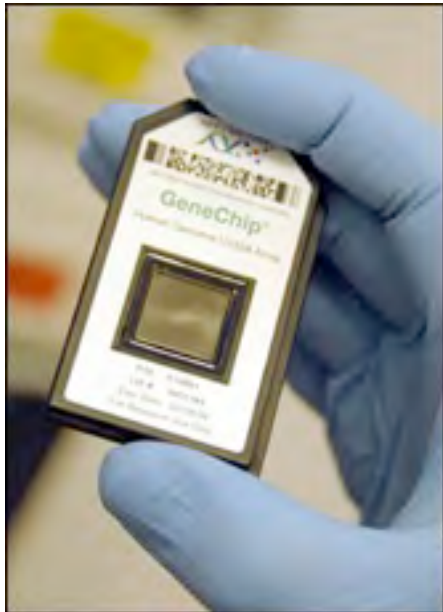
Alle Information ist doppelt vorhanden, weil das sehr viel sicherer ist!

Risiko



Wir kennen nicht nur alle Buchstaben. Wir kennen auch die wichtigsten Variationen.

Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs)



...TGGCTAGACCTAGACATT...

■ C



...TGGCTAGACCTAGACATT...

■ C



...TGGCTAGACCTAGACATT...

■ C

...TGGCTAGATTAGACATT...

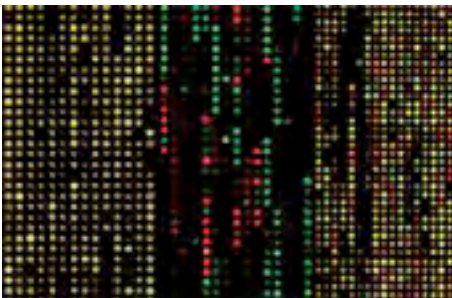
■ T

...TGGCTAGATTAGACATT...

■ T

...TGGCTAGATTAGACATT...

■ T



© David Kessner

Die neue Relevanz der Diagnostik

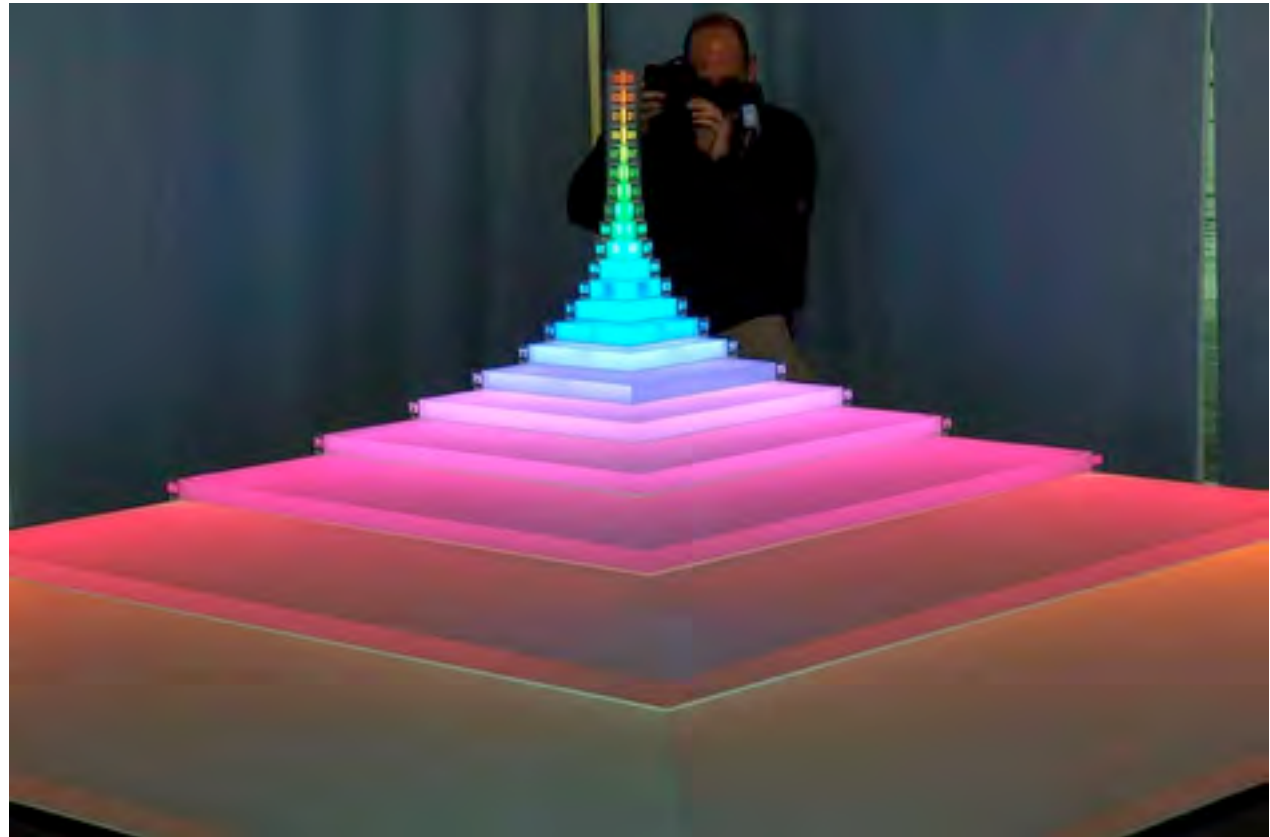
Molekulare Diagnostik



Andere Kosten
im Gesundheitssystem

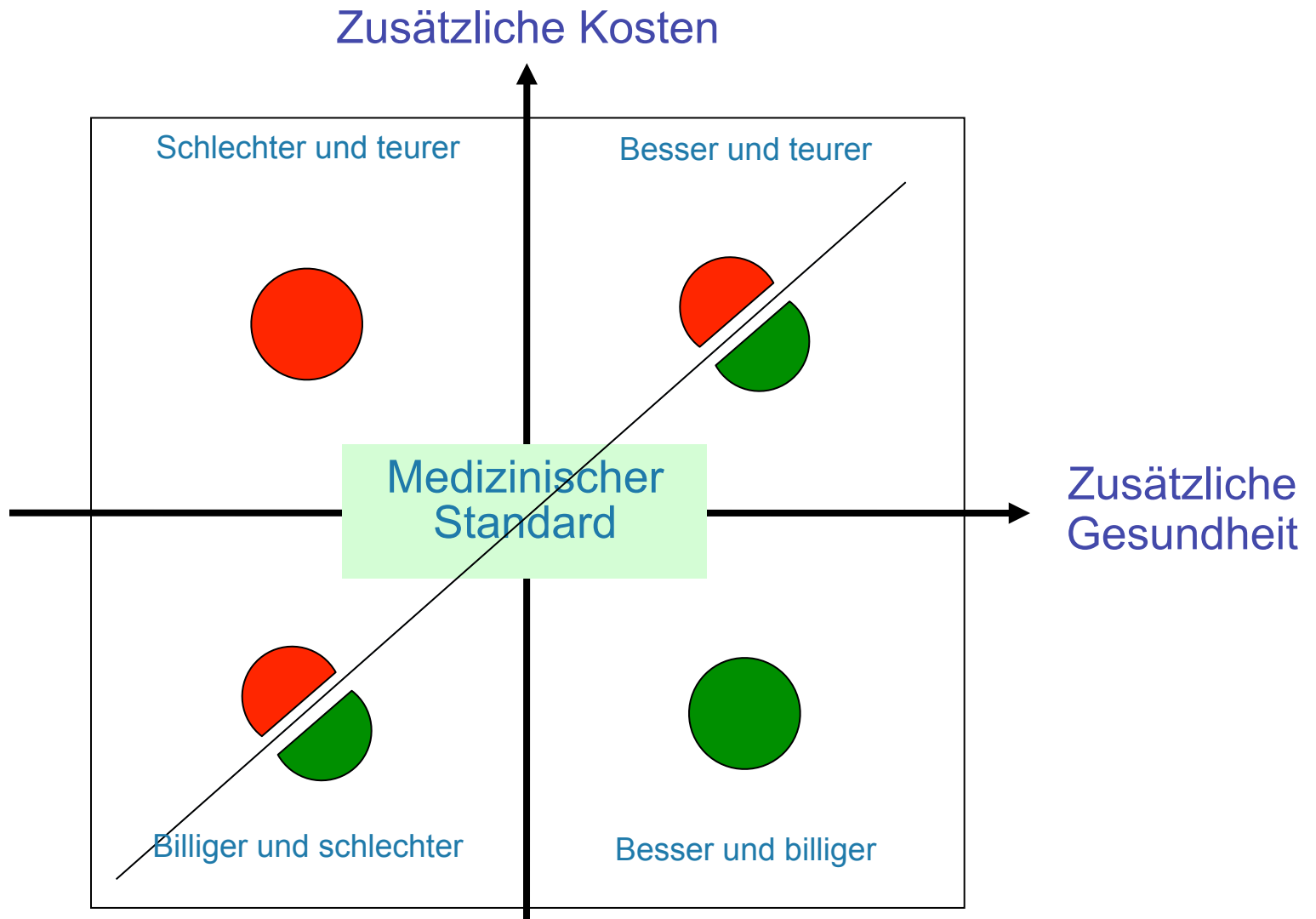
1. Zwingend für den Einsatz zielspezifischer Wirkstoffe
2. Change für eine Kosten-Konsolidierung für das Gesundheitssystem

Das Moore'sche Gesetz

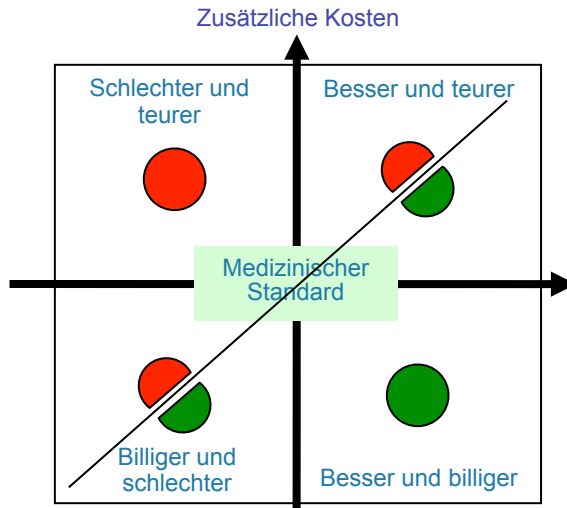


Alle 24 Monate verdoppelt sich die Anzahl der Transistoren auf einem Chip. Gleichzeitig halbiert sich die Grundfläche

Wann ist eine medizinische Leistung wirtschaftlich?

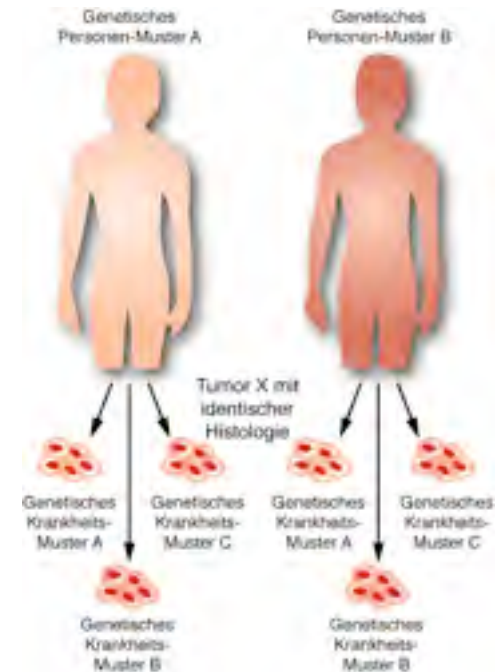


Wir brauchen ein neues Paradigma

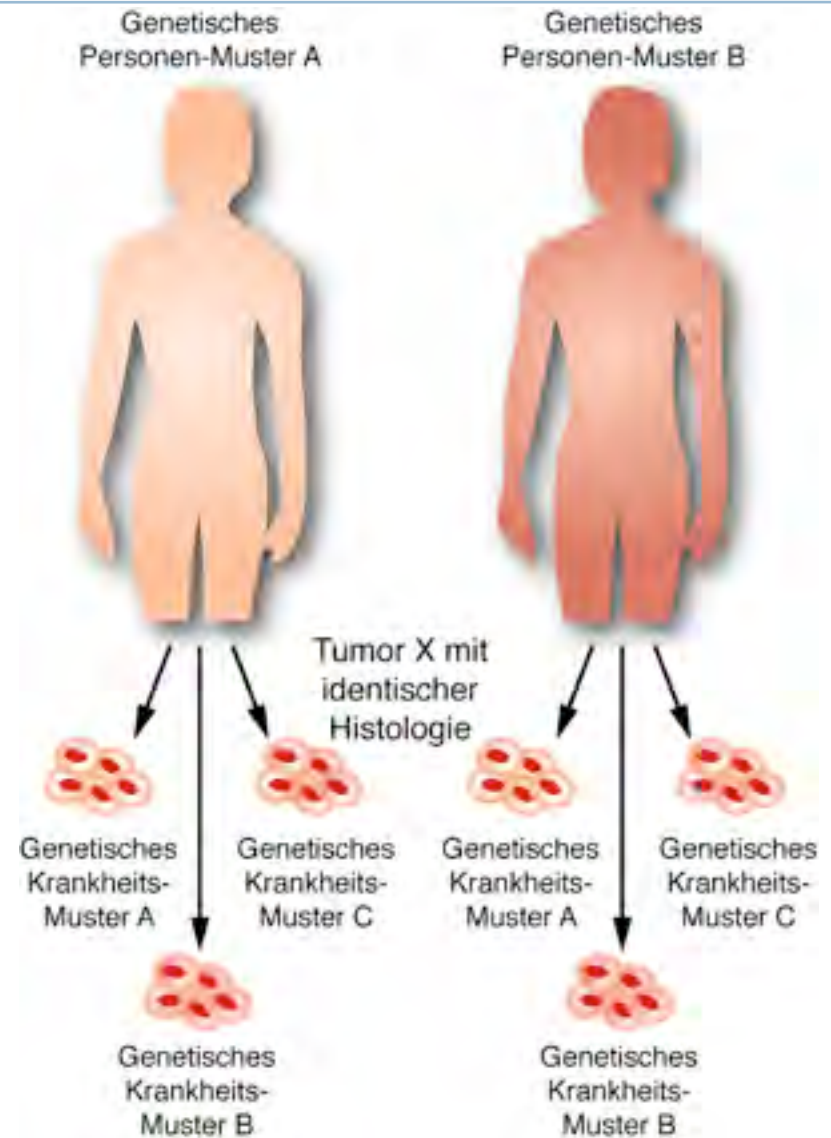


Ökonomisch ermittelte Wirtschaftlichkeit

Rationale Leistungspriorisierung auf der Basis des individuellen Nutzens

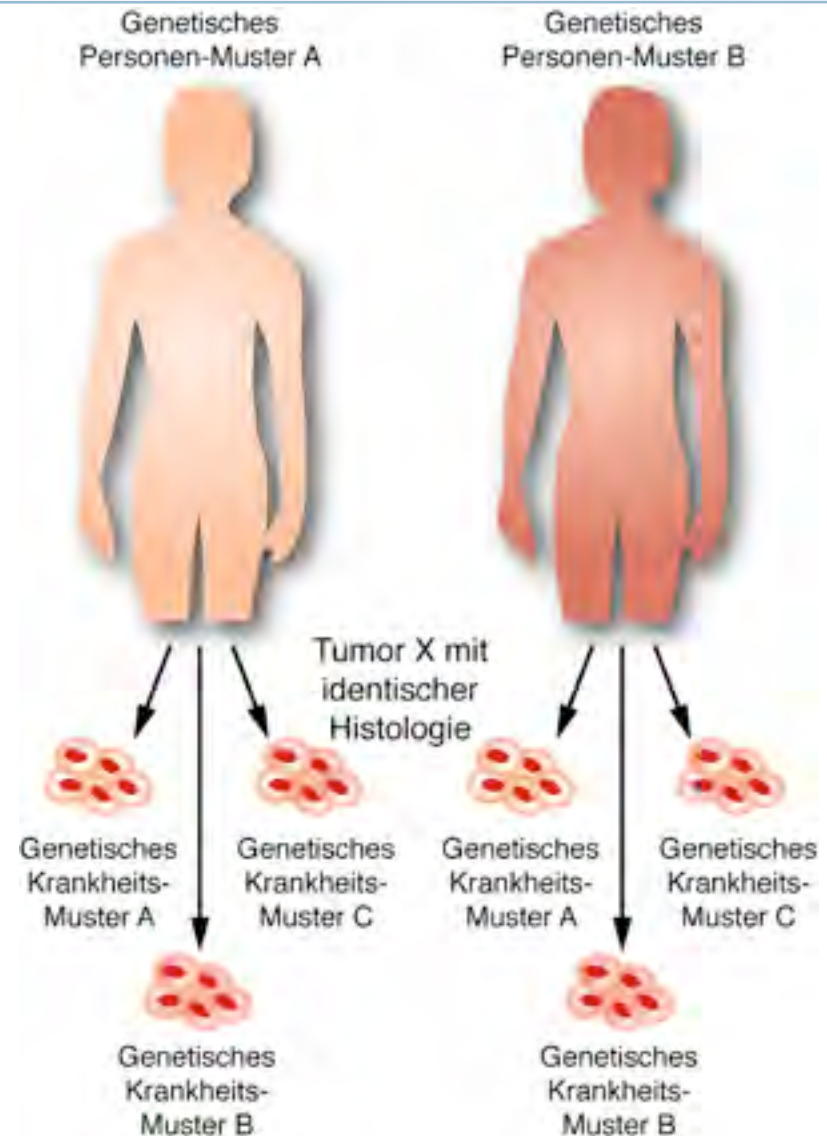


Der kranke Patient



Der kranke Patient

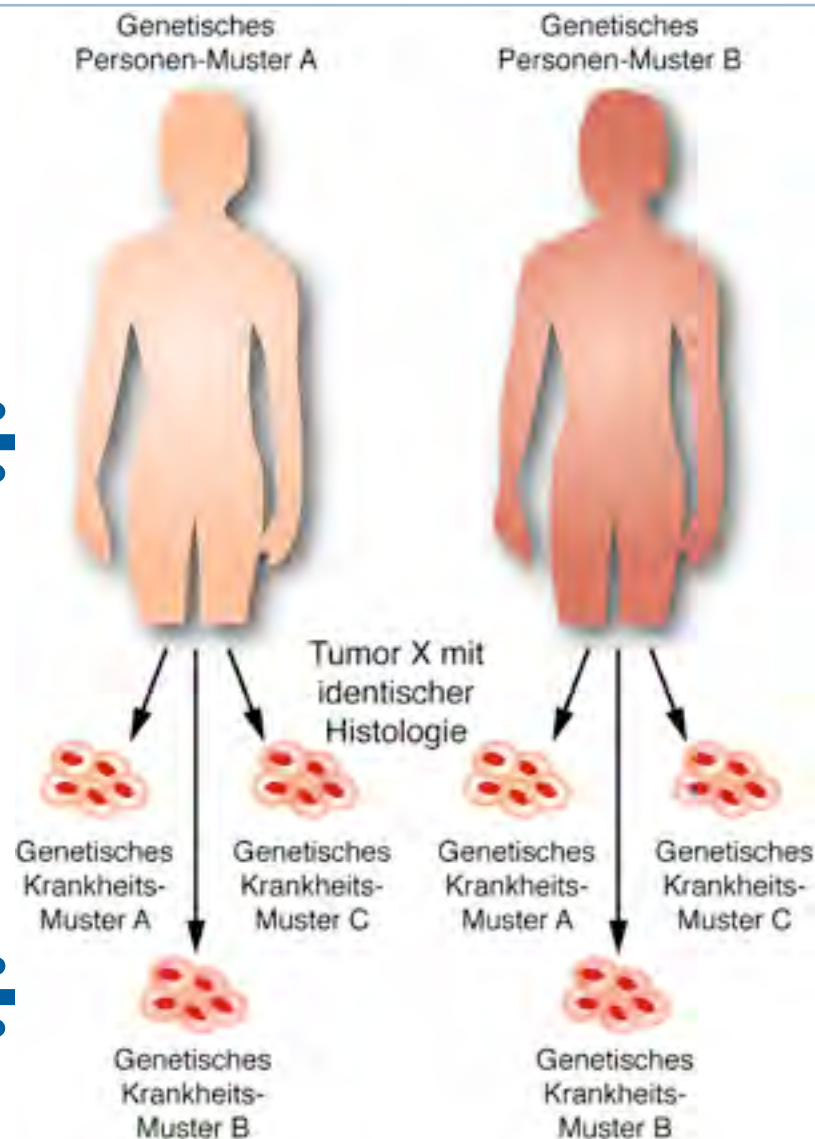
Krankheiten resultieren aus der Kombination von ererbten und erworbenen genetischen „Fehlern“



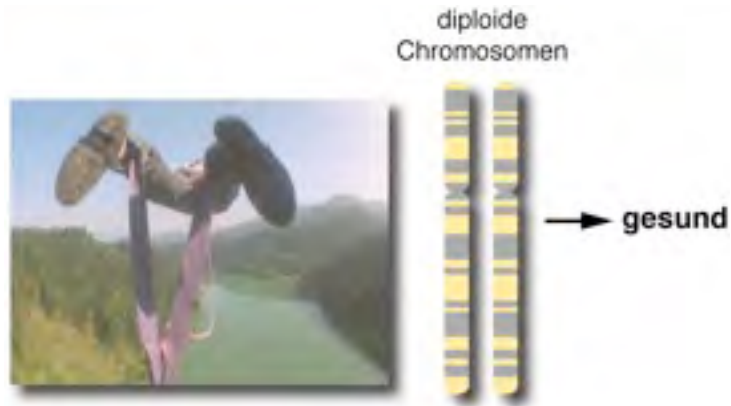
Nachweis der „genetischen Individualität“

jederzeit
aus jeder beliebigen Zelle

im Krankheitsfall
aus der betroffenen Zelle

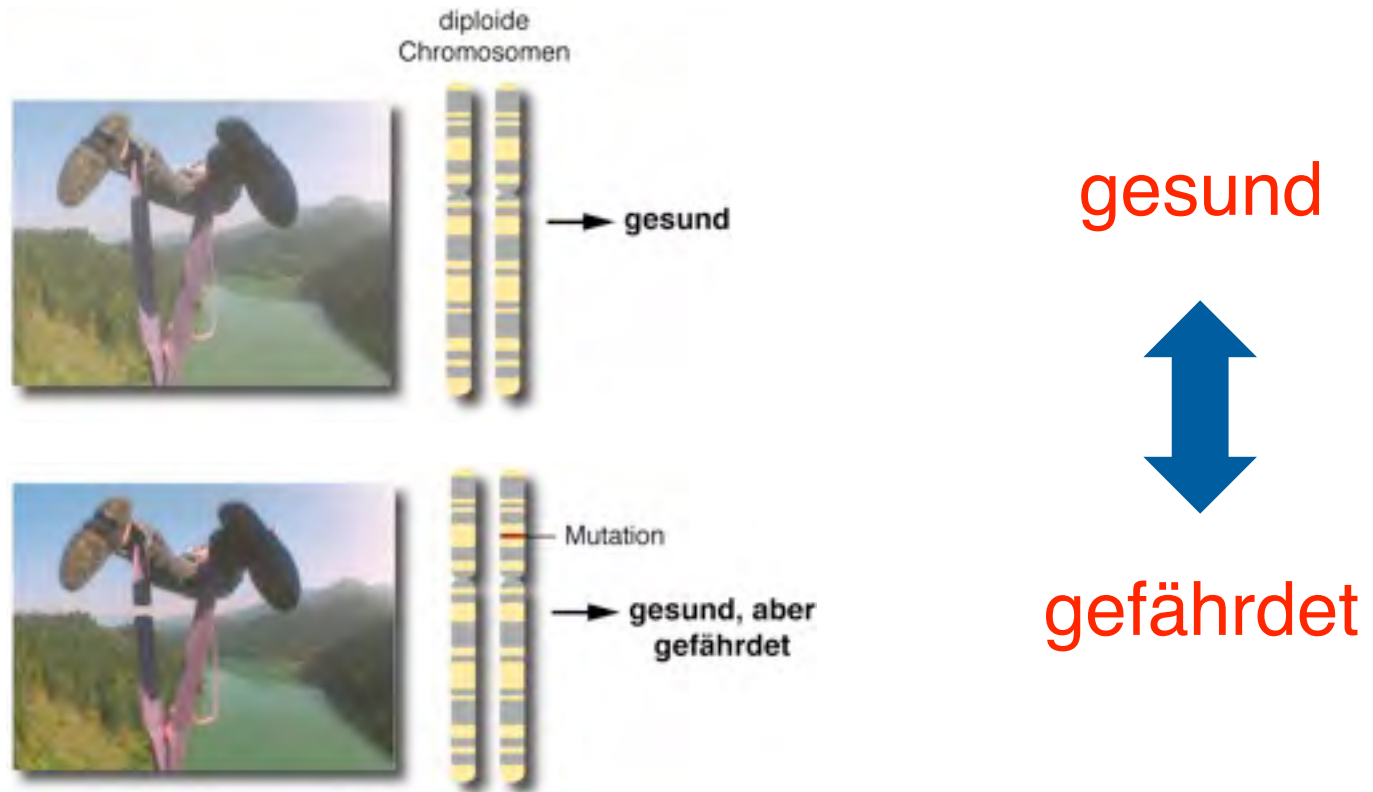


Alle Information ist doppelt vorhanden, weil das sehr viel sicherer ist!

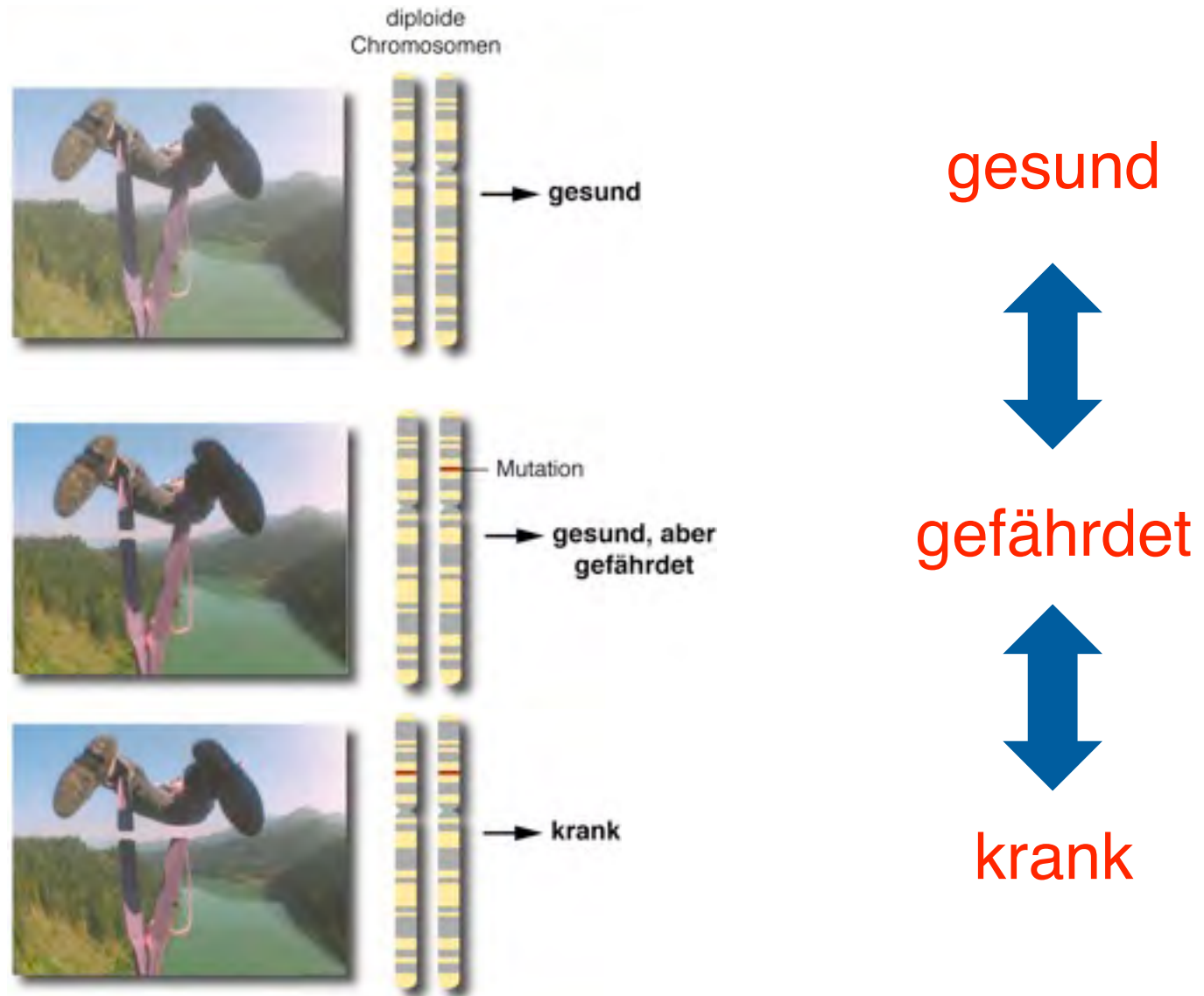


gesund

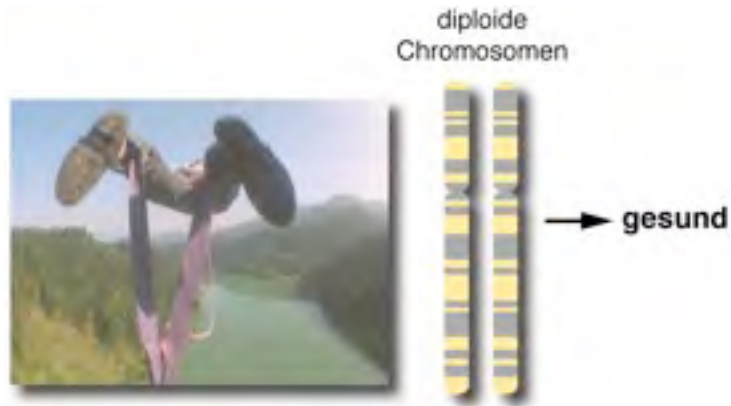
Alle Information ist doppelt vorhanden, weil das sehr viel sicherer ist!



Alle Information ist doppelt vorhanden, weil das sehr viel sicherer ist!

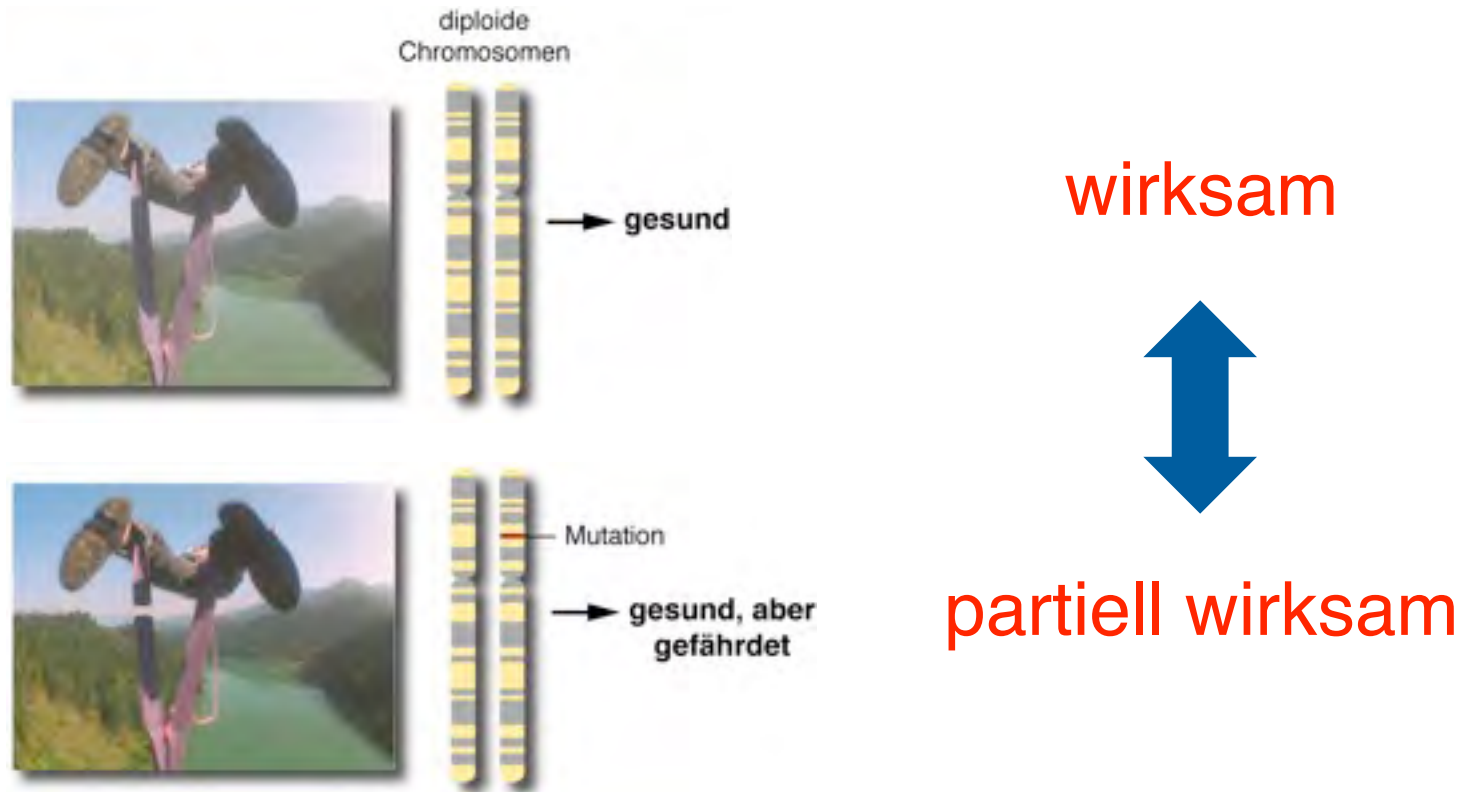


Alle Information ist doppelt vorhanden, weil das sehr viel sicherer ist!

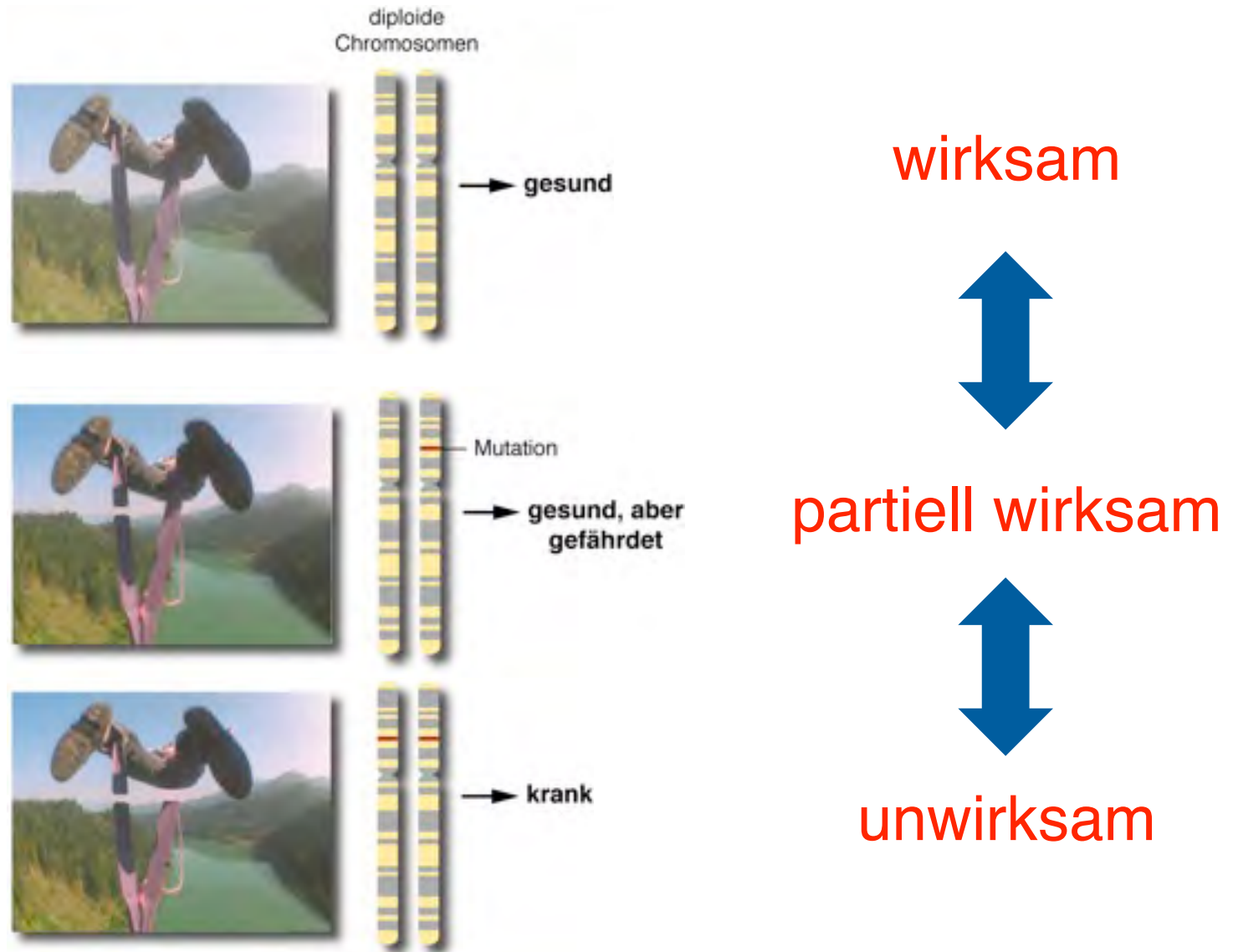


wirksam

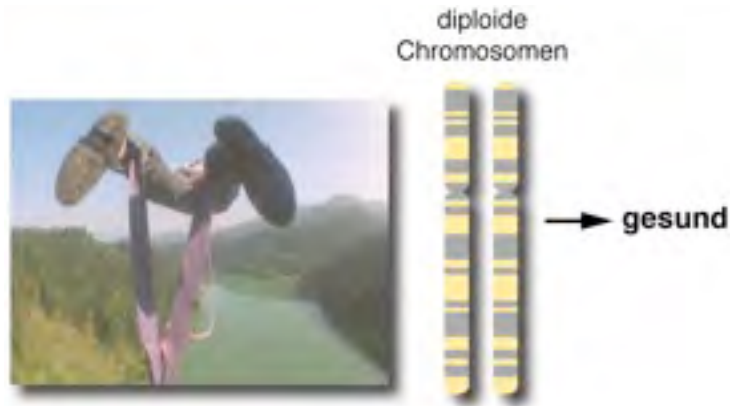
Alle Information ist doppelt vorhanden, weil das sehr viel sicherer ist!



Alle Information ist doppelt vorhanden, weil das sehr viel sicherer ist!

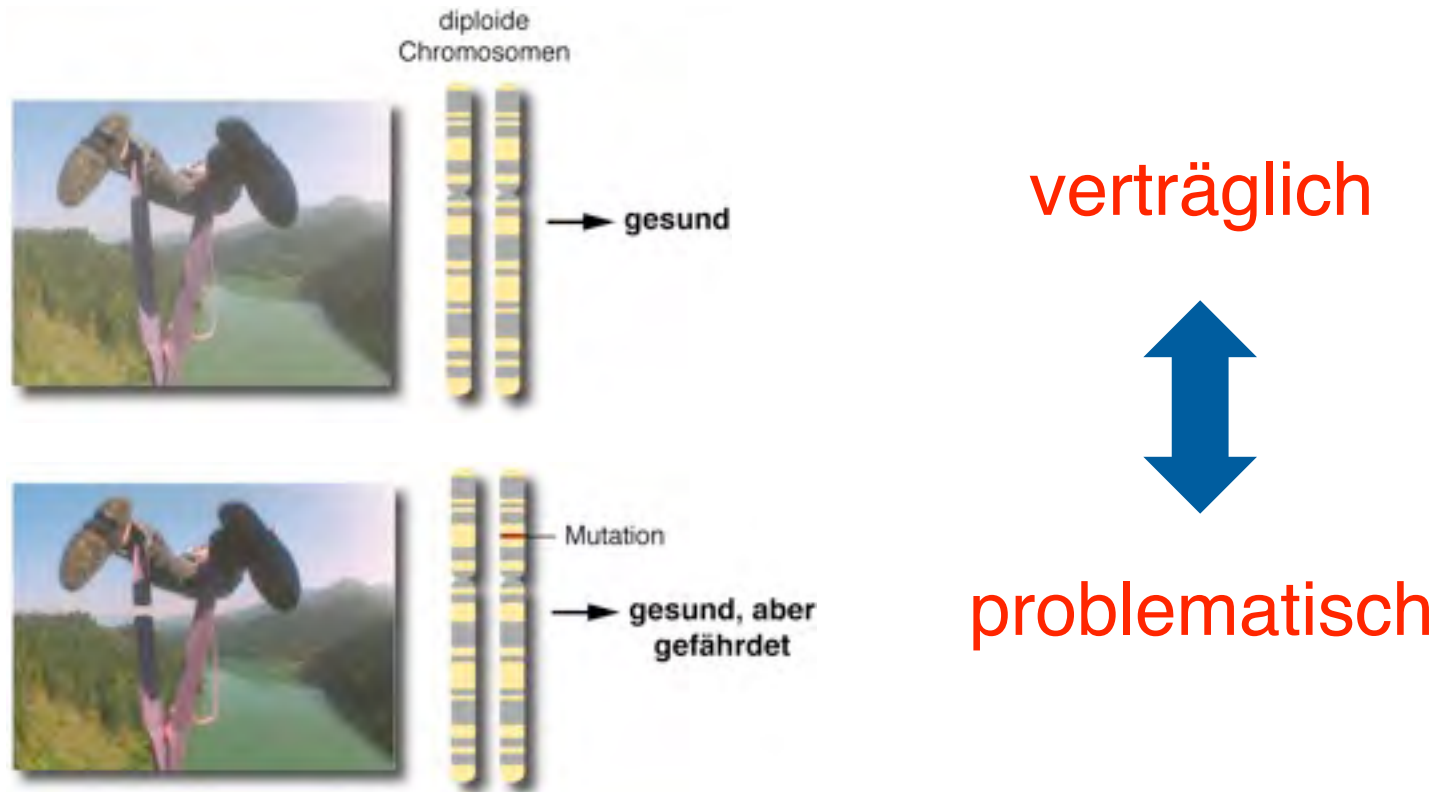


Alle Information ist doppelt vorhanden, weil das sehr viel sicherer ist!

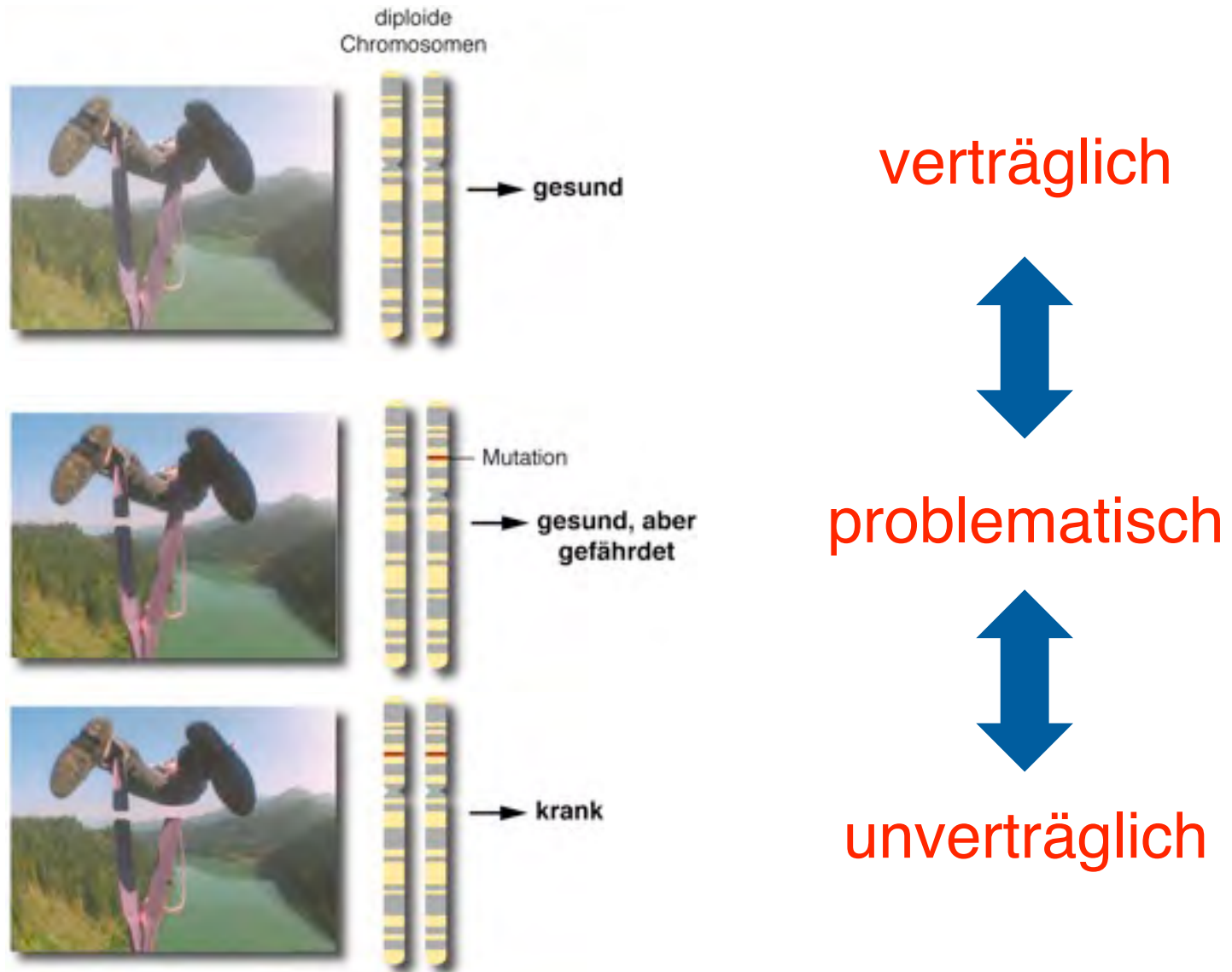


verträglich

Alle Information ist doppelt vorhanden, weil das sehr viel sicherer ist!



Alle Information ist doppelt vorhanden, weil das sehr viel sicherer ist!



Diagnostik

Klassische Diagnostik:

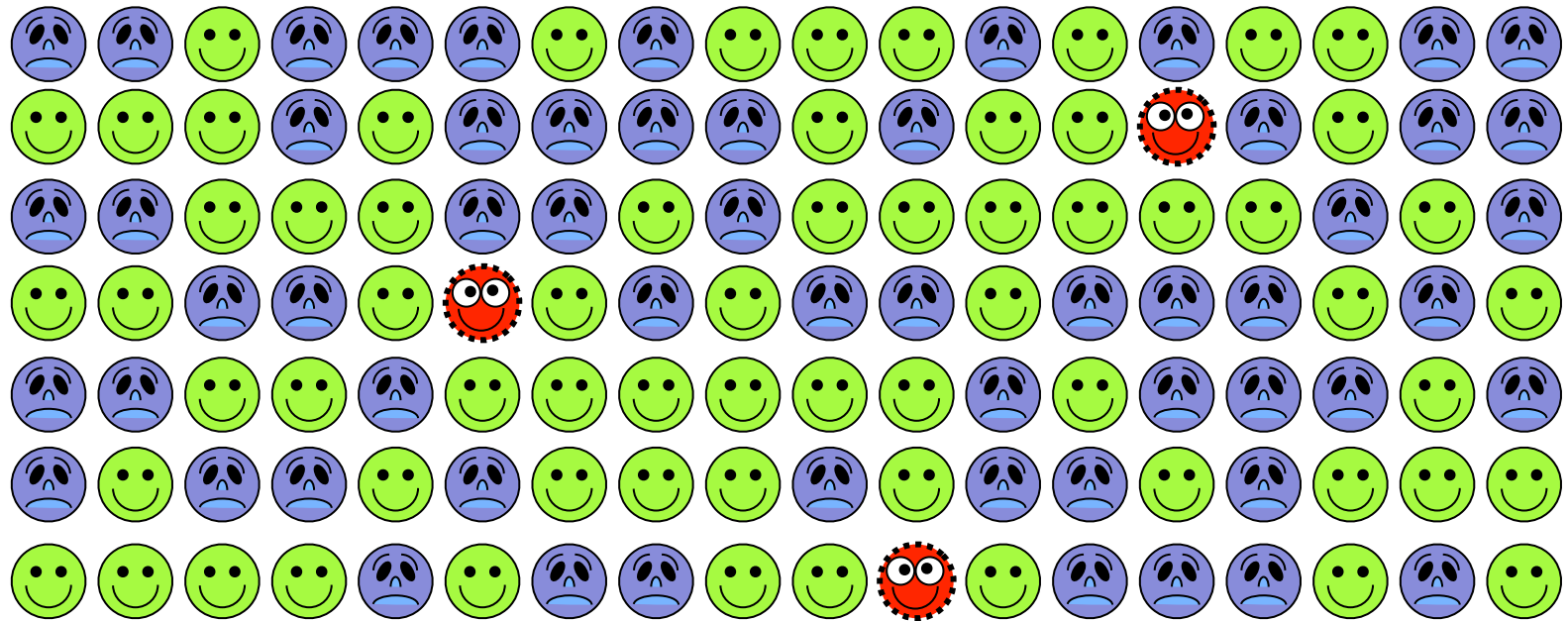
- Erkennen von Krankheiten

Gen-Diagnostik:

- Erkennen von Krankheiten
- Erkennen von Krankheitsrisiken
- Vorhersage von
Arzneimittel-Wirksamkeit
Arzneimittel-Verträglichkeit

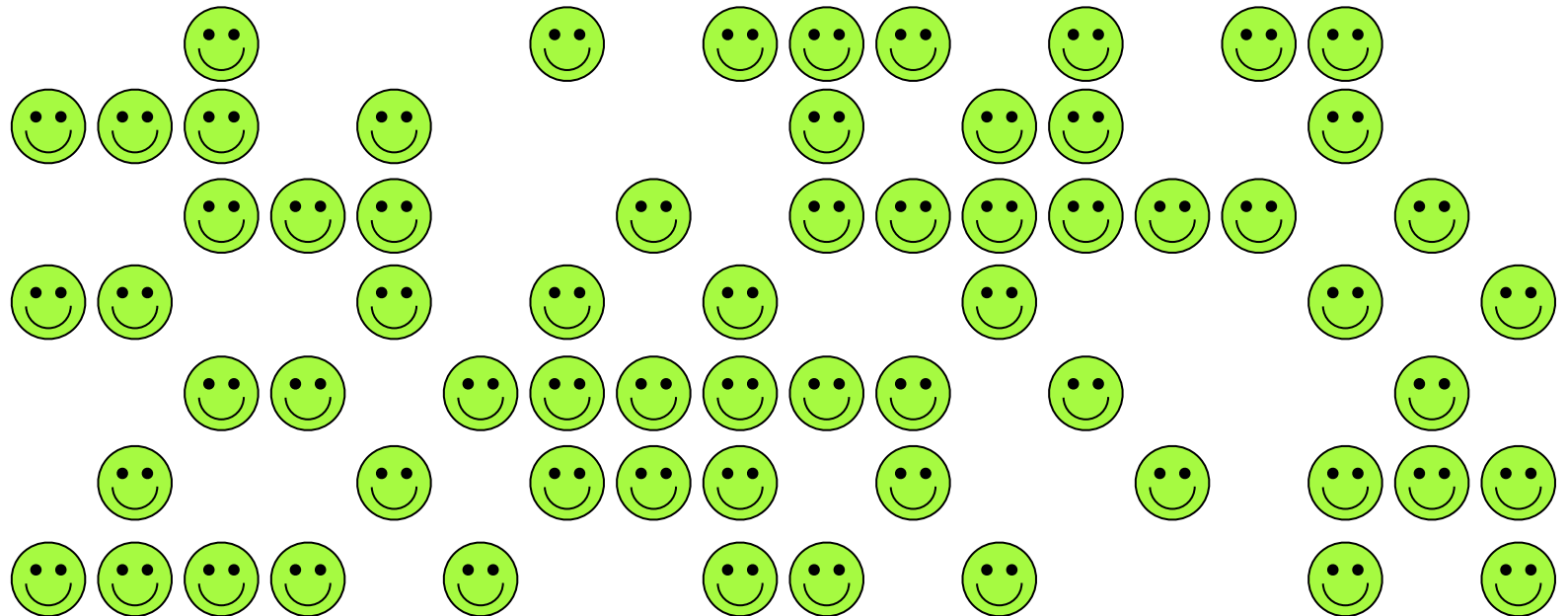


Stratifizierte Medizin = Effizienz & Effektivität



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

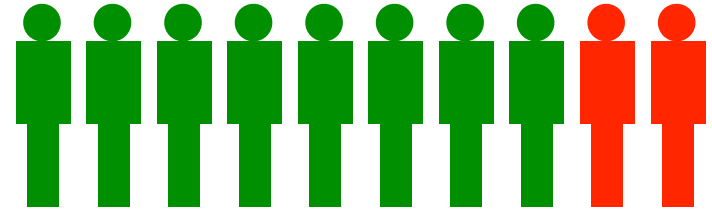
Stratifizierte Medizin = Effizienz & Effektivität



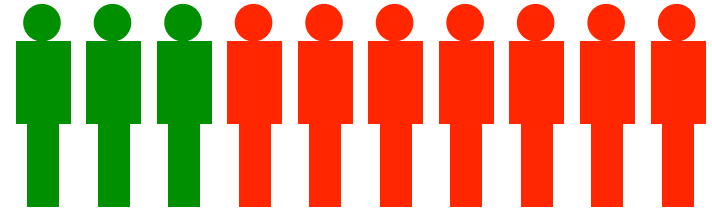
Molekulare Diagnostik wird die Ratio für eine personalisierte Therapie bilden und wird den medizinischen Fortschritt skalierbar machen.

Responder vs. Non-Responder

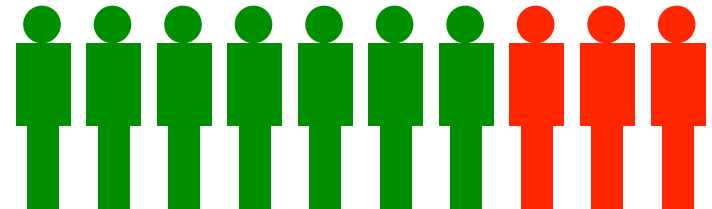
ASS



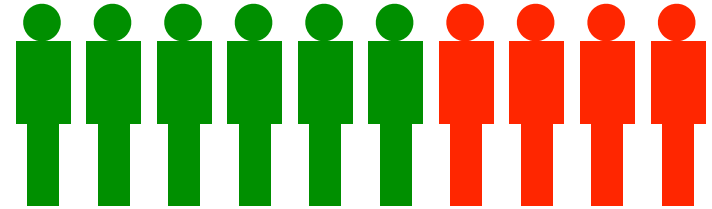
Clopidogrel



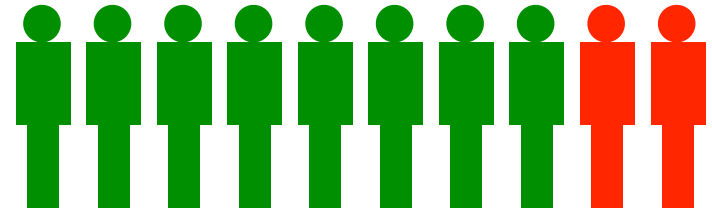
ACE-Inhibitoren



Statine (HMG-CoAR-I)

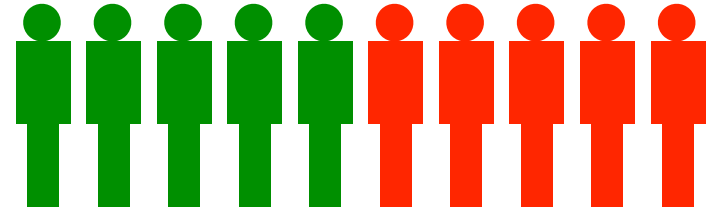


Beta-Blocker

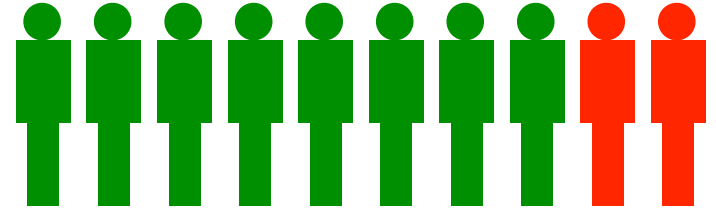


Responder vs. Non-Responder

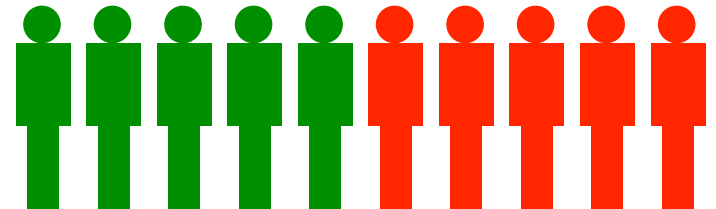
Paroxetin



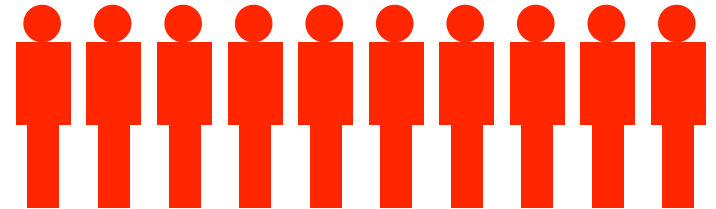
SSRI



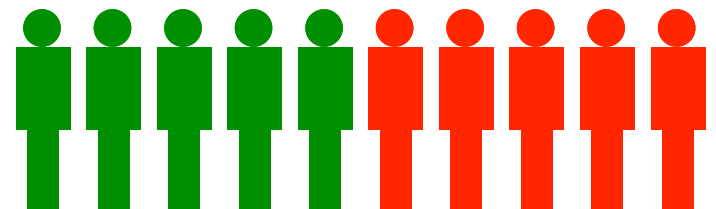
Hypericum



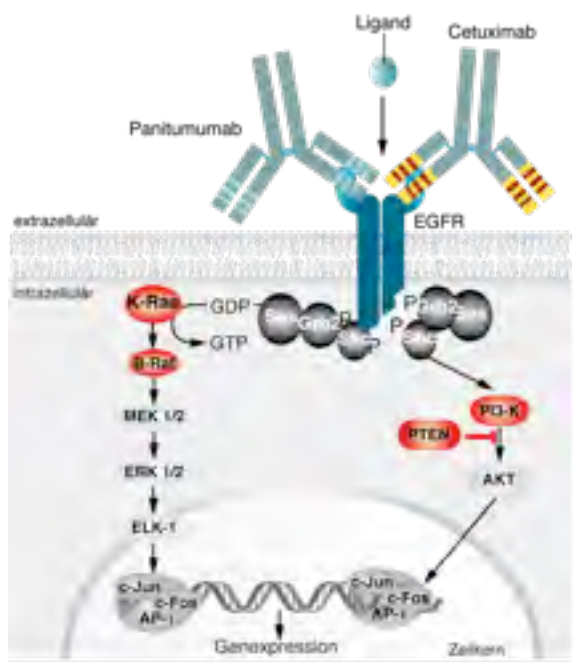
Cetuximab (Kras mut)



Cetuximab (Kras wt)



Wirkungsmechanismus der Antikörper gegen EGFR



- Responder (15 %)
- KRAS (35-45 %)
- KRAS/PIK3CA/PTEN
- BRAF (5-10 %)
- BRAF/PIK3CA/PTEN
- PIK3CA und/oder PTEN (15-20 %)
- Non-Responder (20-25 %)

Hauptprobleme der Medikamententherapie

Nebenwirkungen (ADR, adverse drug reactions)

Stationäre Krankenhauspatienten:

USA (Lazarou et al. 1998) 10 - 30 %

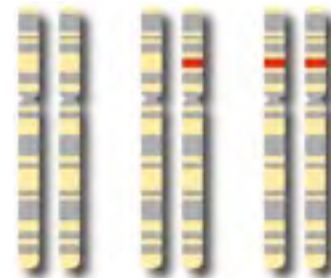
6,7 % (2,2 Mio) schwere Nebenwirkungen

0,3 % (100.000) tödliche Nebenwirkungen

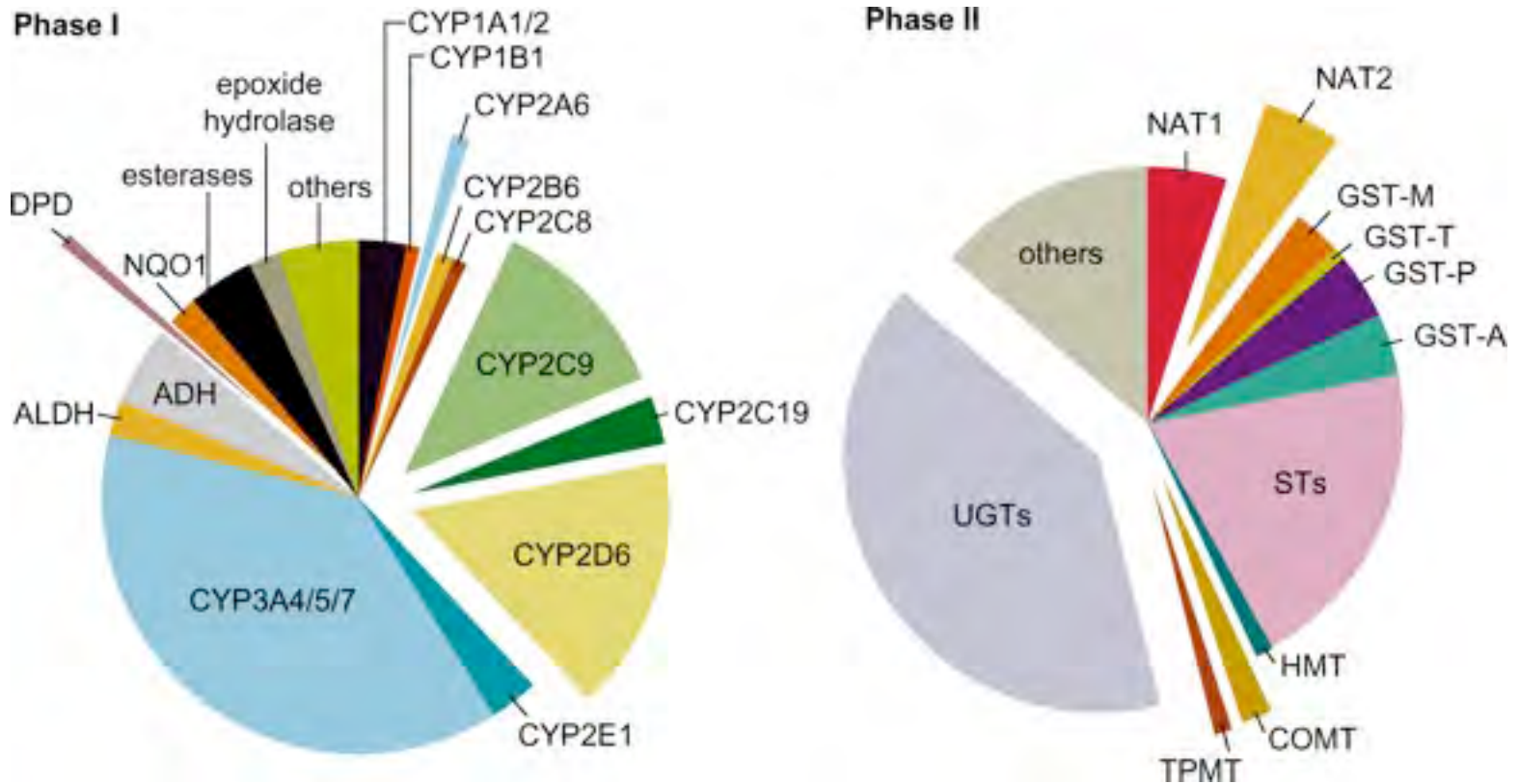
Vierthäufigste Todesursache (nach KHK, Krebs, Schlaganfall)

Deutschland:

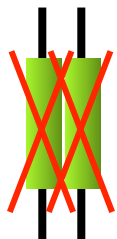
17.000 Todesfälle jährlich



Arzneimittel werden metabolisiert

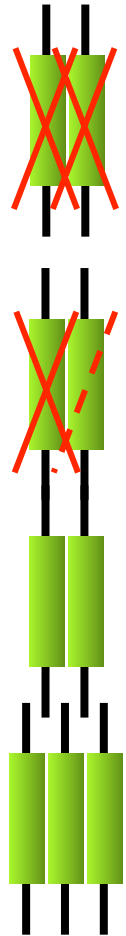


Arzneimittel werden metabolisiert



CYP-Phänotyp	Definition	Mögl. Konsequenz bei Verabreichung einer aktiven Substanz	Mögl. Konsequenz bei Verabreichung eines Prodrugs
Langsame Metabolisierer (PM)	Keine Enzymaktivität, zwei inaktive Allele	Mehr Nebenwirkungen bei der normalen Dosis, da reduzierter Metabolismus und erhöhte Plasmakonzentration	Kein Ansprechen auf die Therapie, da weniger aktiver Metabolit als erwartet
Intermediäre Metabolisierer (IM)	Verminderte Enzymaktivität, ein inaktives Allel oder zwei mutierte Allele	Ähnliche, aber abgeschwächte Konsequenzen wie bei PM	Ähnliche, aber abgeschwächte Konsequenzen wie bei PM
Extensive Metabolisierer (EM)	Normale Enzymaktivität, zwei Wildtyp-Allele	Erwartetes Ansprechen auf die Standarddosis	Erwartetes Ansprechen auf die Standarddosis
Ultraschnelle Metabolisierer (UM)	Sehr hohe Enzymaktivität, duplizierte aktive Allele	Wegen verstärktem Metabolismus werden therapeutische Plasmakonzentrationen mit der Standarddosis nicht erreicht	Mehr Nebenwirkungen bei der normalen Dosis, da erhöhte Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten

Arzneimittel werden metabolisiert



CYP-Phänotyp	Definition	Mögl. Konsequenz bei Verabreichung einer aktiven Substanz	Mögl. Konsequenz bei Verabreichung eines Prodrugs
Langsame Metabolisierer (PM)	Keine Enzymaktivität, zwei inaktive Allele	Mehr Nebenwirkungen bei der normalen Dosis, da reduzierter Metabolismus und erhöhte Plasmakonzentration	Kein Ansprechen auf die Therapie, da weniger aktiver Metabolit als erwartet
Intermediäre Metabolisierer (IM)	Verminderte Enzymaktivität, ein inaktives Allel oder zwei mutierte Allele	Ähnliche, aber abgeschwächte Konsequenzen wie bei PM	Ähnliche, aber abgeschwächte Konsequenzen wie bei PM
Extensive Metabolisierer (EM)	Normale Enzymaktivität, zwei Wildtyp-Allele	Erwartetes Ansprechen auf die Standarddosis	Erwartetes Ansprechen auf die Standarddosis
Ultraschnelle Metabolisierer (UM)	Sehr hohe Enzymaktivität, duplizierte aktive Allele	Wegen verstärktem Metabolismus werden therapeutische Plasmakonzentrationen mit der Standarddosis nicht erreicht	Mehr Nebenwirkungen bei der normalen Dosis, da erhöhte Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten

Klinisch relevante Substrate für CYP2D6

Antiarrhythmika

Amiodaron
Encainid
Flecainid
Mexilitin
N-Propylamalin
Spartein

Antidepressiva

Imipramin
Desipramin
Amitriptylin
Nortriptylin
Clomipramin
Paroxetin

Beta-Blocker

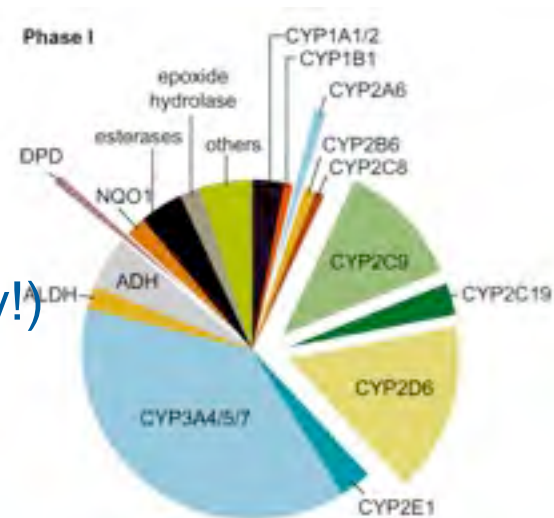
Propranolol
Timolol
Bufuralol
Metoprolol
Carvedilol
Propafenon

Neuroleptika

Perphenazin
Thioridazin
Haloperidol
Risperidon

Andere

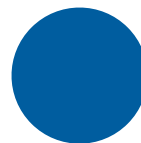
Codein
Debrisoquin
Amphetamine (Ecstasy!)
Indoramin
Phenformin



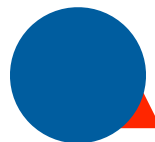
Tamoxifen



Tamoxifen ist nur eine Vorstufe



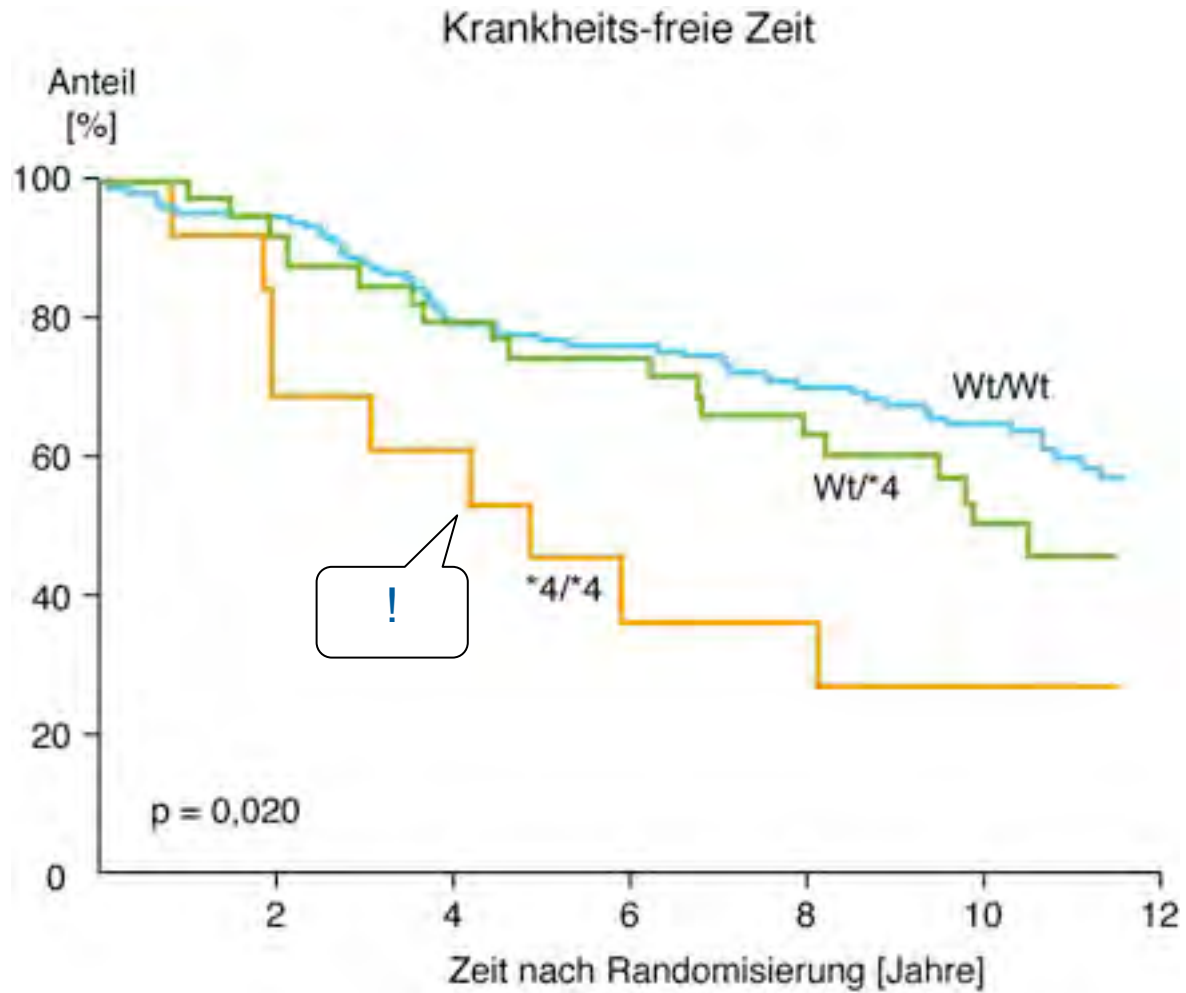
Das Enzym CYP2D6 katalysiert diese Umwandlung



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!

Tamoxifen



Klinisch relevante Substrate für CYP2D6

Population	*1	*2	*3	*4	*5	*6	*9	*10	*17	*29	*41	UM
Europäische Kaukasier	33 - 36	22 - 33	1 - 4	12 - 21	2 - 7	1	0 - 2	1 - 2	0	N/D	N/D	2
US-Kakasier	36 - 40	26 - 37	1 - 2	18 - 23	2 - 5	1	2 - 3	2 - 8	0	N/D	N/D	1
Afro- Amerikaner	29 - 35	18 - 27	0	6 - 8	6 - 7	0	0	3 - 8	15 - 23	N/D	N/D	1 - 5
Chinesen	23	2	1	1	6	N/D	N/D	5 - 7	N/D	N/D	N/D	1
Japaner	42 - 43	9 - 12	N/D	1	5 - 6	N/D	N/D	38 - 41	N/D	N/D	N/D	N/D
Mexikaner	57	23	1	10	2	N/D	N/D	7	1	N/D	N/D	2
Indianer	66	19	0	4 - 17	4	1	0	2 - 18	N/D	N/D	N/D	3

EM

PM

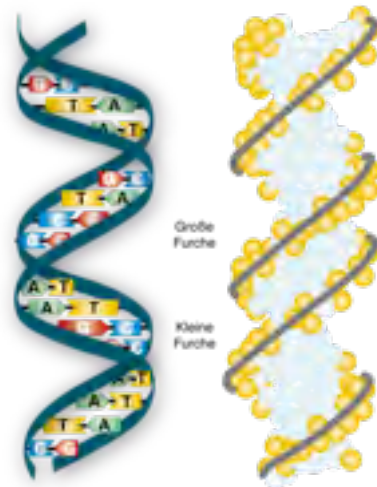
IM

UM

Personalisierte Medizin

Ein „Starter“ mit Diskussionspotential

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit



Prof. Theo Dingermann
Institut für Pharmazeutische Biologie
Biozentrum
Max-von Laue-Str. 9
60438 Frankfurt am Main
Dingermann@em.uni-frankfurt.de

