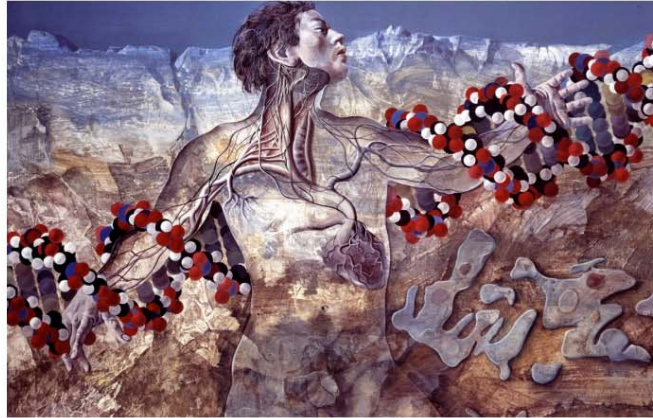

Gene und Medikamente – Personalisierte Medizin als Gesundheitskonzept der Zukunft



**Thomas D. Szucs
Klinik Hirslanden**

19.01.16

Praxis für Personalisierte Medizin

Frage 1



Würden Sie ein Medikament nehmen, wenn Sie wüssten, dass Sie es langsamer abbauen und ausscheiden?

Frage 2



Würden Sie ein Medikament nehmen, wenn Sie wüssten, dass es bei Ihnen weniger gut wirkt?

Frage 3



Würden Sie ein Medikament nehmen, wenn Sie wüssten, dass Sie persönlich ein erhöhtes Risiko hätten, eine schwere Nebenwirkung zu erleiden?

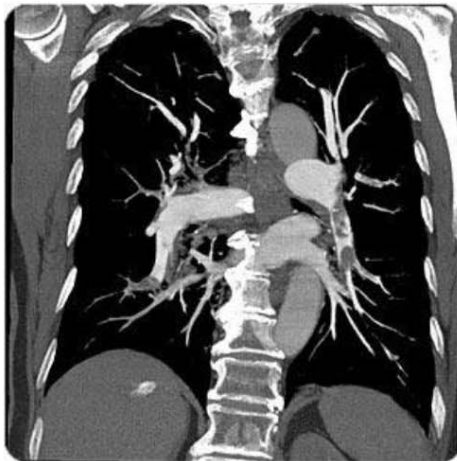
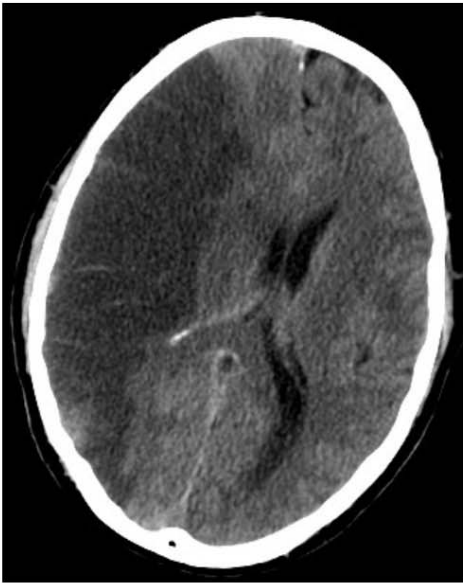
Gibt uns das zu denken?



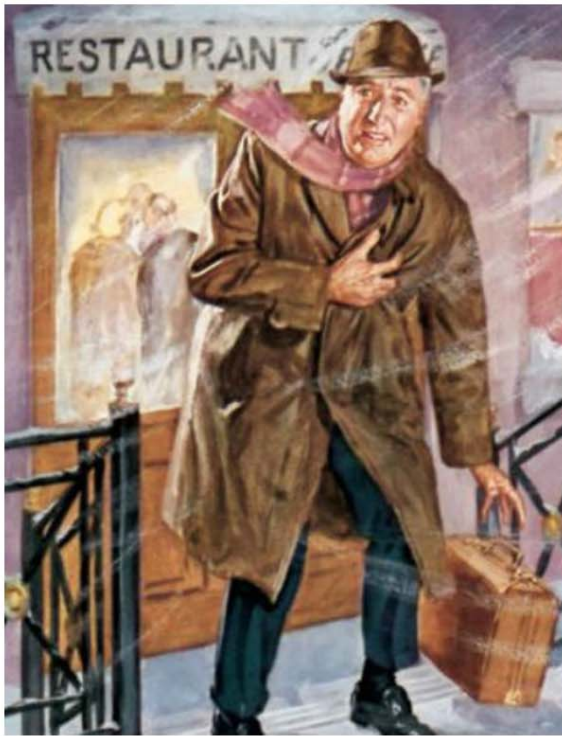
Fall W.S.



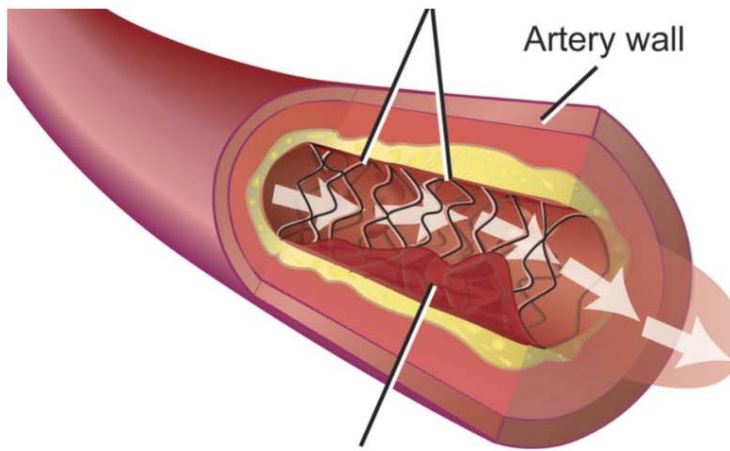
Fall W.S. Teil 2



Fall H.A. Teil 1



Fall H.A. Teil 2



Fall R.H. Teil 1



NUC 49/02-ZZ1-18

Each tablet contains abacavir sulfate eqv 300 mg of abacavir.
Store at controlled room temperature of 20°C (68°F to 77°F) (see USP).
See prescribing information for dosage in

ViiV
Healthcare

ZIAGEN
(abacavir sulfate)
TABLETS

300 mg

Rx only

60 Tablets

Notice to Authorized Dispenser:
Each time ZIAGEN is dispensed, give the a Medication Guide and Warning Card to the carton.

Manufactured for:
ViiV
Healthcare
ViiV Healthcare
Research Triangle Park, NC 27709

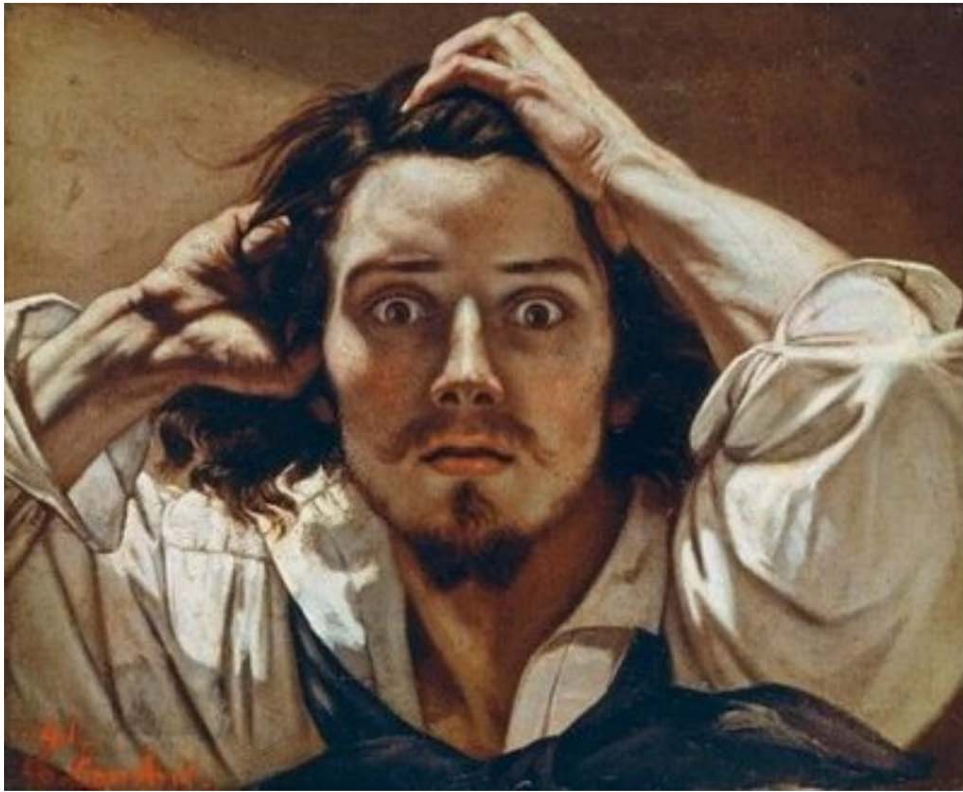
by
GSK GlaxoSmithKline
GlaxoSmithKline
Research Triangle Park, NC 27709
Made in Ireland

1000000082782 Rev. 8/1

Auflösung der 3 Fälle

- **Frau W.S.:** angeborener Defekt der Blut Gerinnung = Faktor V Leiden Mutation/APC Resistenz → **erhöhtes Thrombose-Risiko**
- **Herr H.A.:** Resistenz gegenüber Clopidogrel → **Medikament wirkt nicht**
- **Herr R.H.:** genetische-bedingte Unverträglichkeit gegenüber Abacavir → **Medikament führt zu schwerster Nebenwirkung**

Was lehren uns diese Fälle?



Wir sind alle verschieden



Unterschied zwischen 2 Individuen

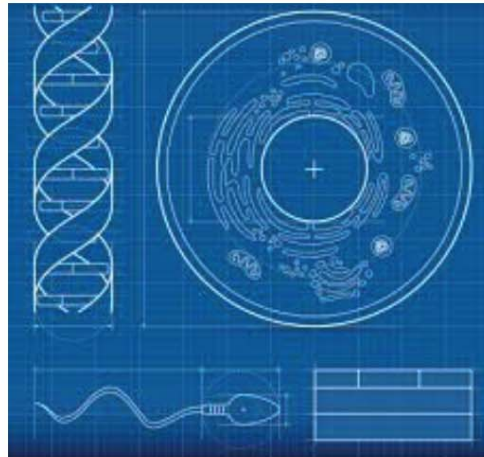
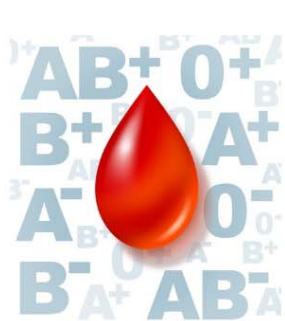


1 - 2 % des Genoms



Grund für die Verschiedenheit

Unterschiede in den Eiweissen!



Was ist ein **Phänotyp**?

Was ist ein **Genotyp**

Phänotyp

= beobachtetes Merkmal
= „PHOTOGRAPHIE“

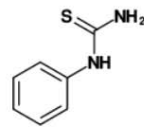


Genotyp = bb
b = rezessiv

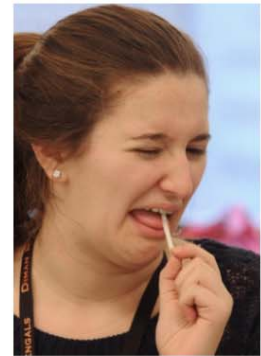
Genotyp = Bb oder BB
B = dominant

Genotyp

= dem Phänotyp zugrunde liegende genetische Information
= „CODE“



PhenylThioCarbamide



Die Blaupause



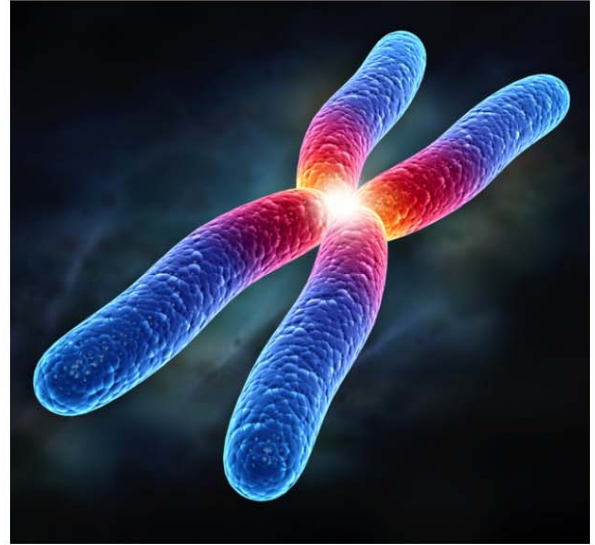
Bibliothek = Genom



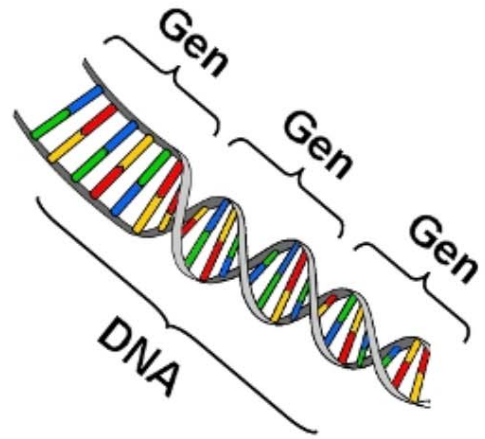
Literatur = Exom (Total kodierende Gene)



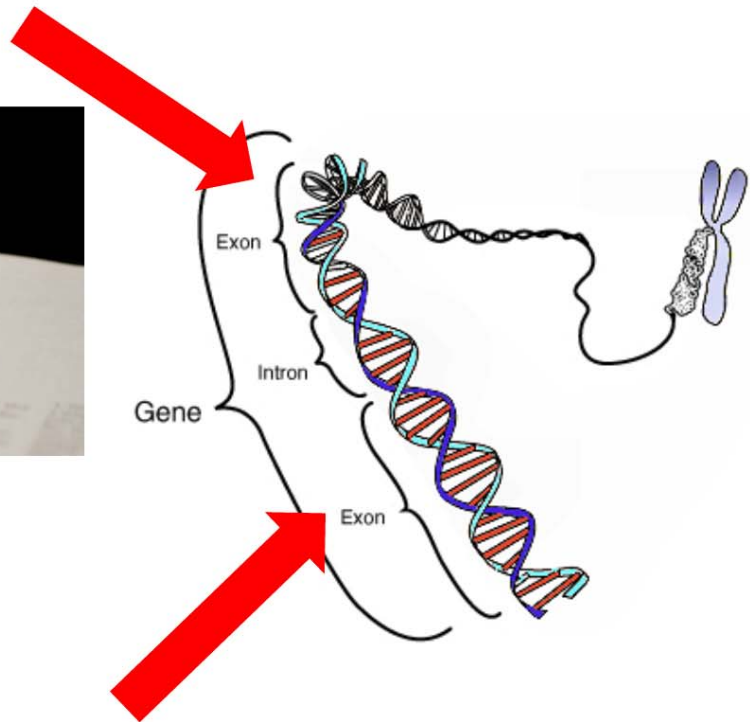
Büchergestell = Chromosom



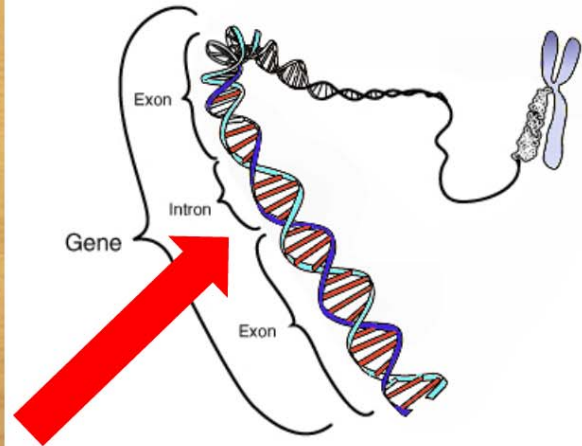
Buch = Gen



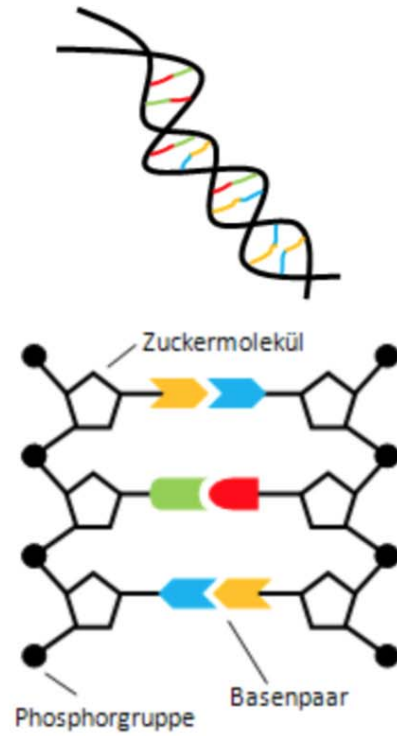
Kapitel = Exon



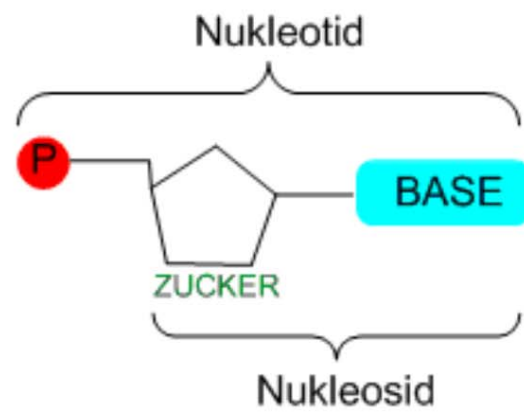
Kapitel = Intron (Werbung)



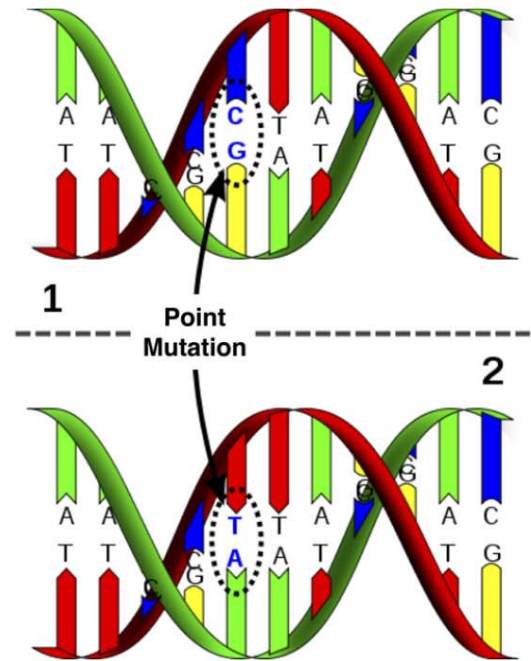
Wort = Triplett, Codon (Kodiert → Aminosäure)



Buchstabe = Nukleotid



Tippfehler = Mutation, krankmachend



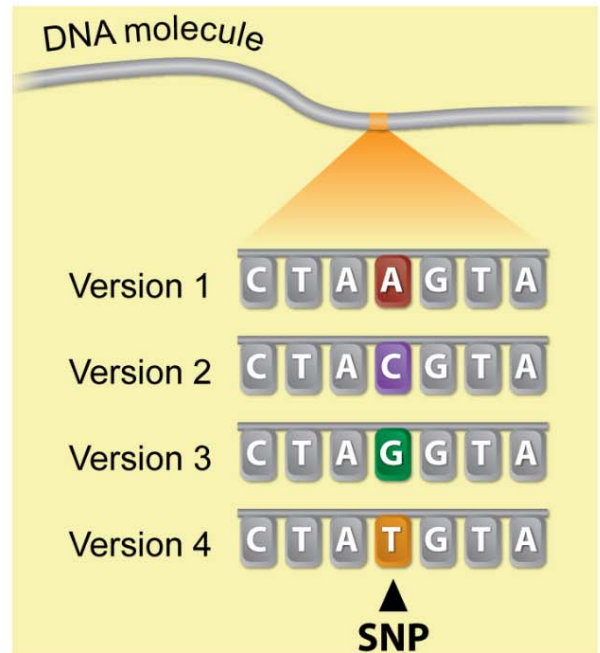
Stilvariation = Polymorphismus, SNP, VUS



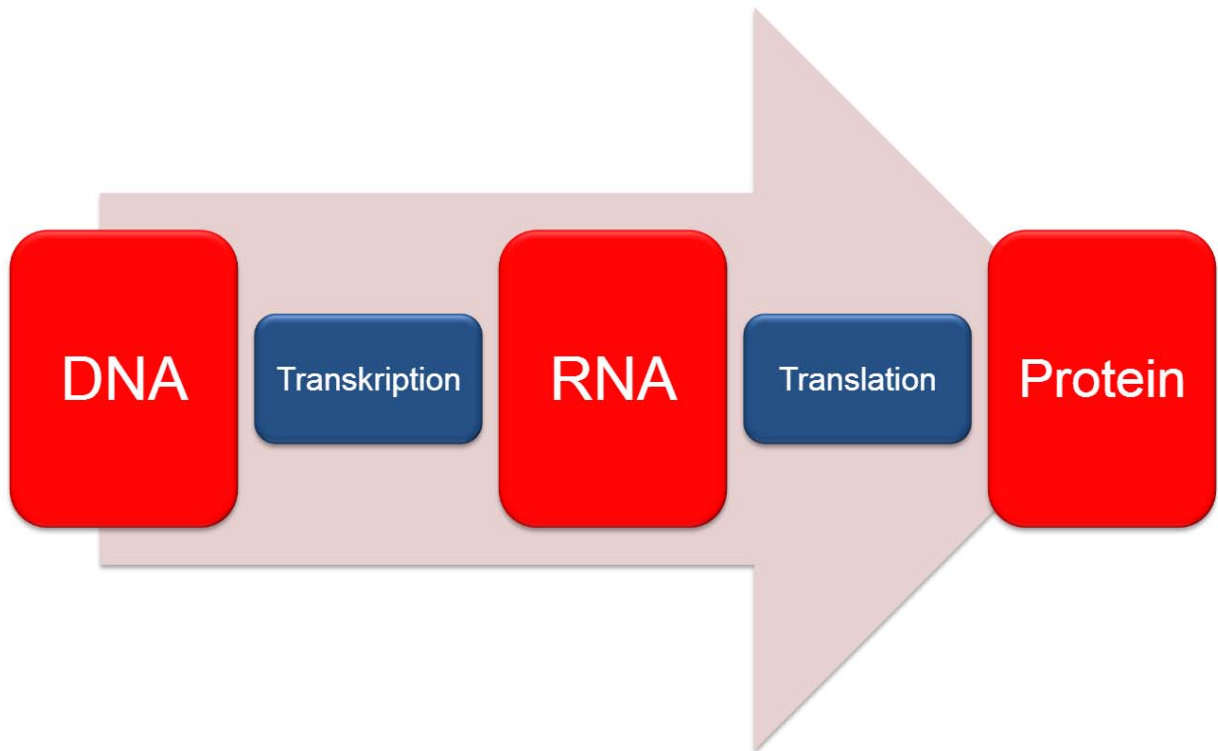
Guten tag. Wie geht es dir? Was machst du? Gute nacht. Schlaf gut. Träum süss. Ich liebe dich. Ich dich auch.



Grüessech. Wi geits? Was machsch? Guet Nacht. Schlaf guet. Tröim süess. I liebe di. I di oo.



Zentrales Dogma der Molekularbiologie

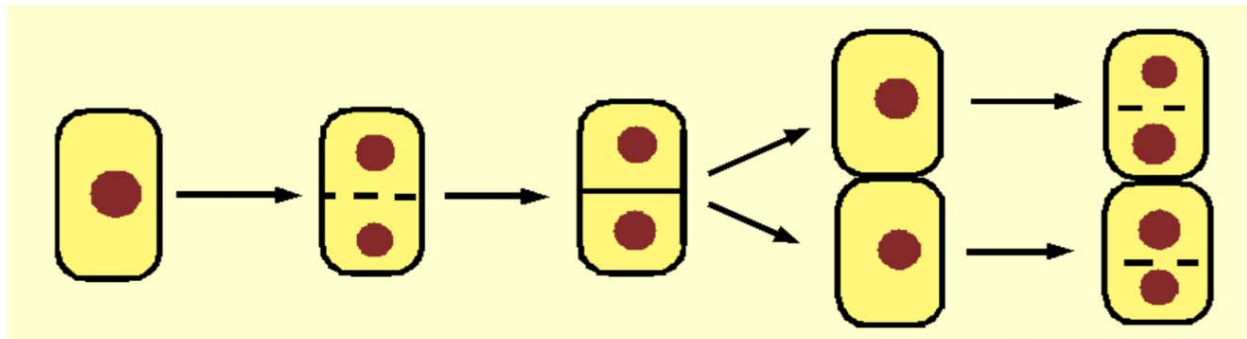


DNA → RNA → Eiweiss



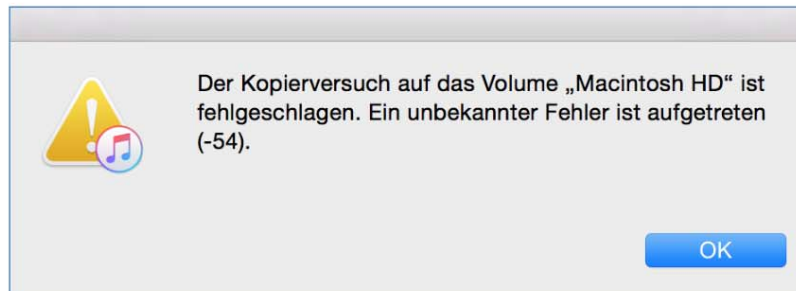
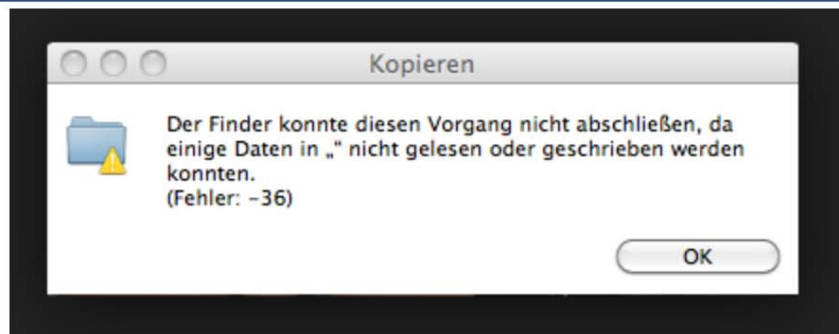
DNA = genomische Blaupause

- 300 Milliarden Zellteilungen/Tag



- 40'000 Schäden pro Zelle/Tag

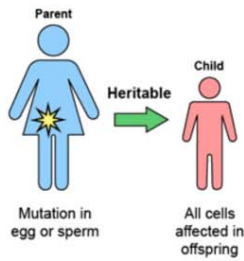
Kopierfehler sind vorprogrammiert und verlangen Reparaturen



**1.2x10¹⁶ Reparaturen pro Tag (= 12 PB)
(Google prozessiert pro Tag 24 PB)**

Welche Gene interessieren?

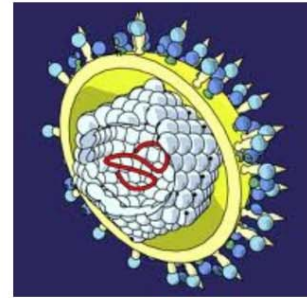
Keimbahn Genome



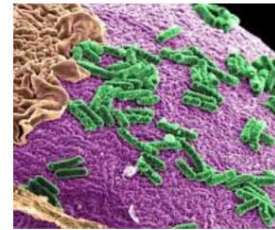
Tumor Genome



Infektionserreger Genome



Mikrobiome

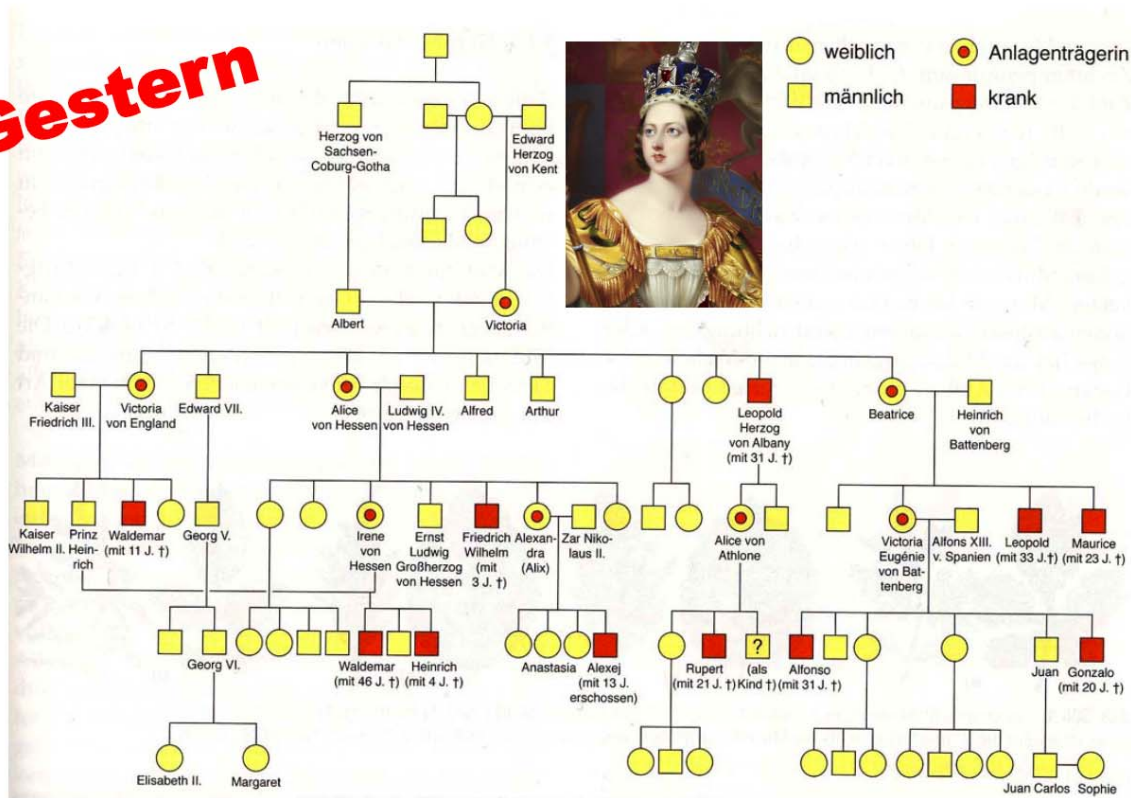


Genetische Forschung im Wandel



Stammbaum europäischer Fürstenhäuser mit Bluterkrankheit

Gestern



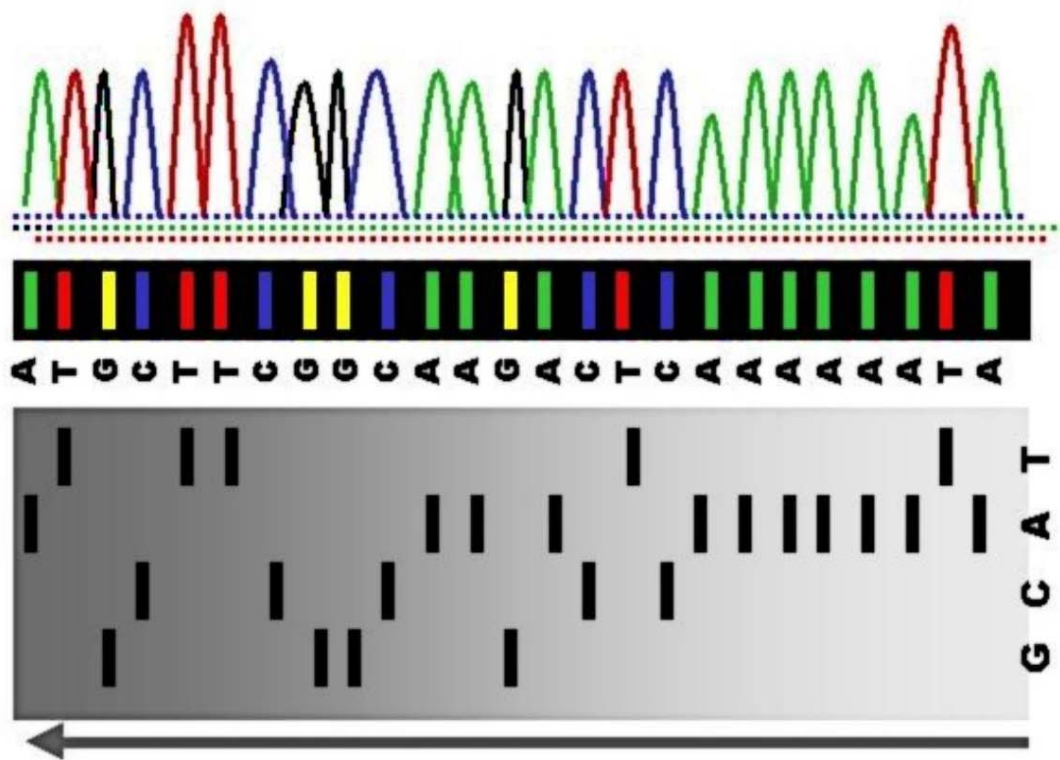
Zwillingsstudien

Gestern



Gen Sequenzierung

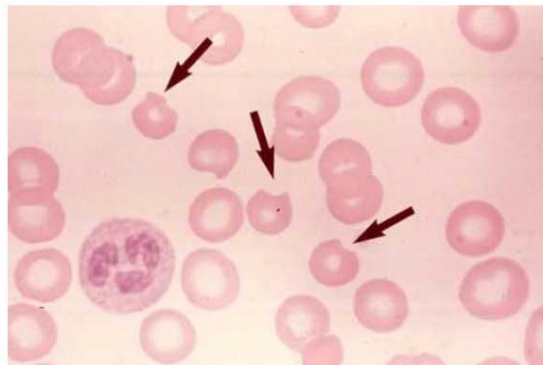
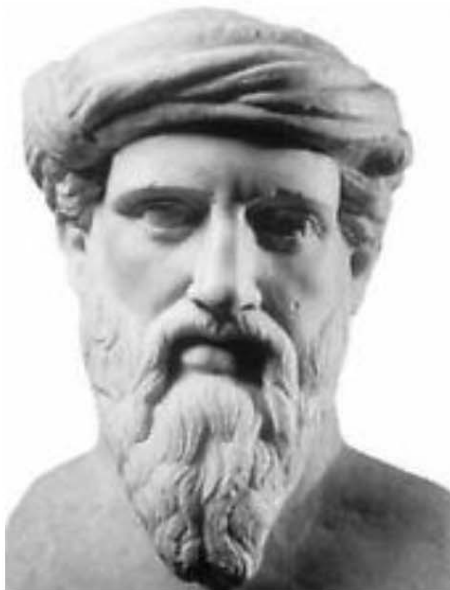
Heute



Am besten erforscht: Pharmakogenetik

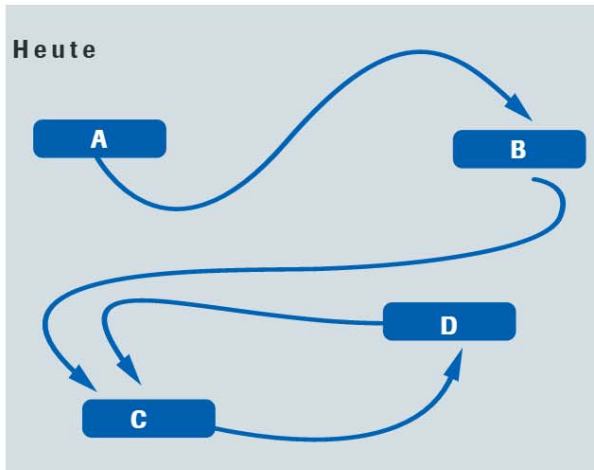


Pythagoras 510 v. Chr.

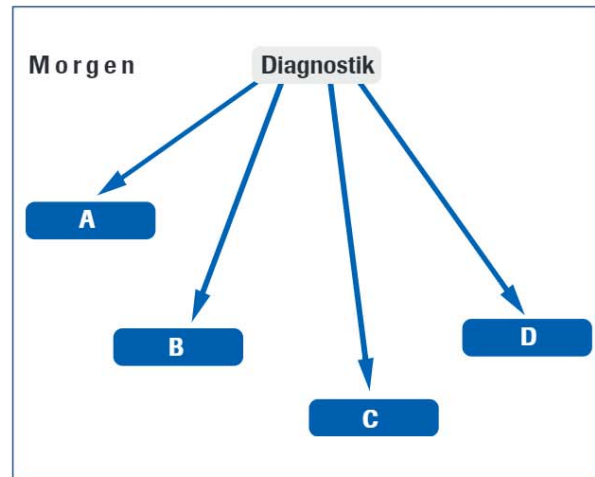


Therapieprozesse im Wandel

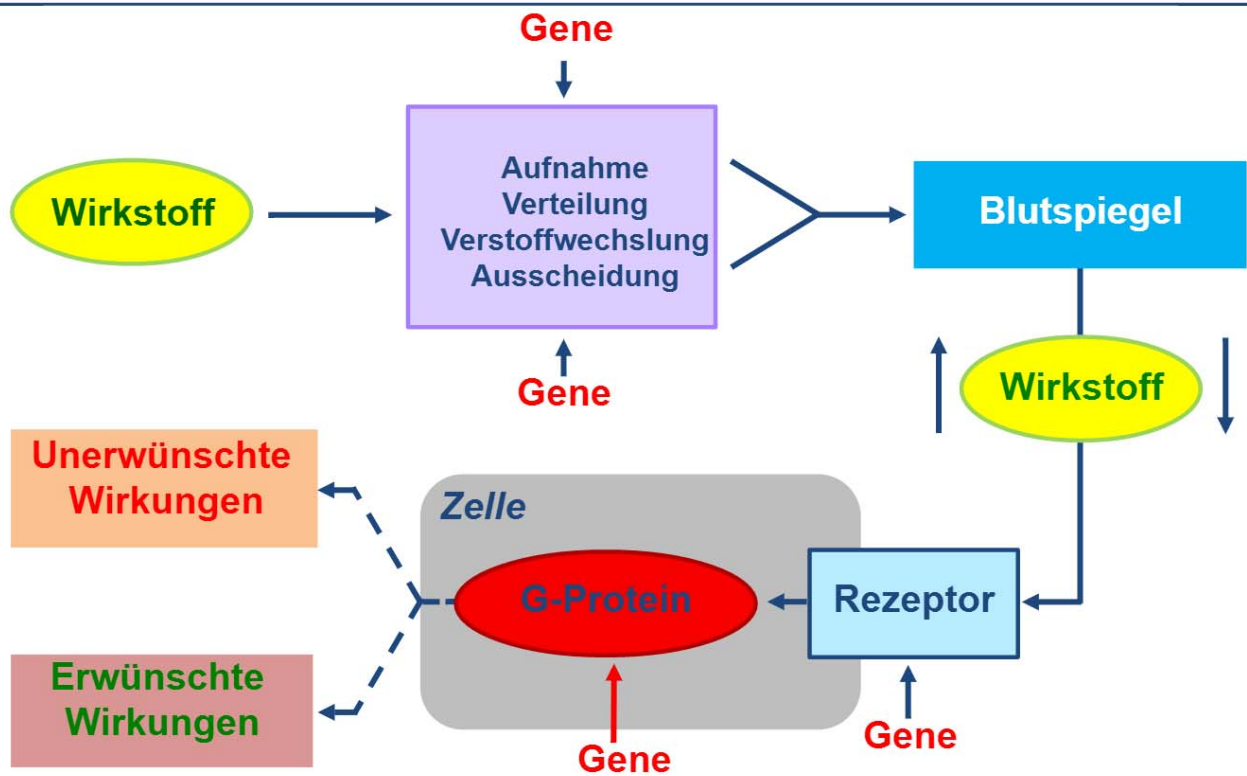
Alt



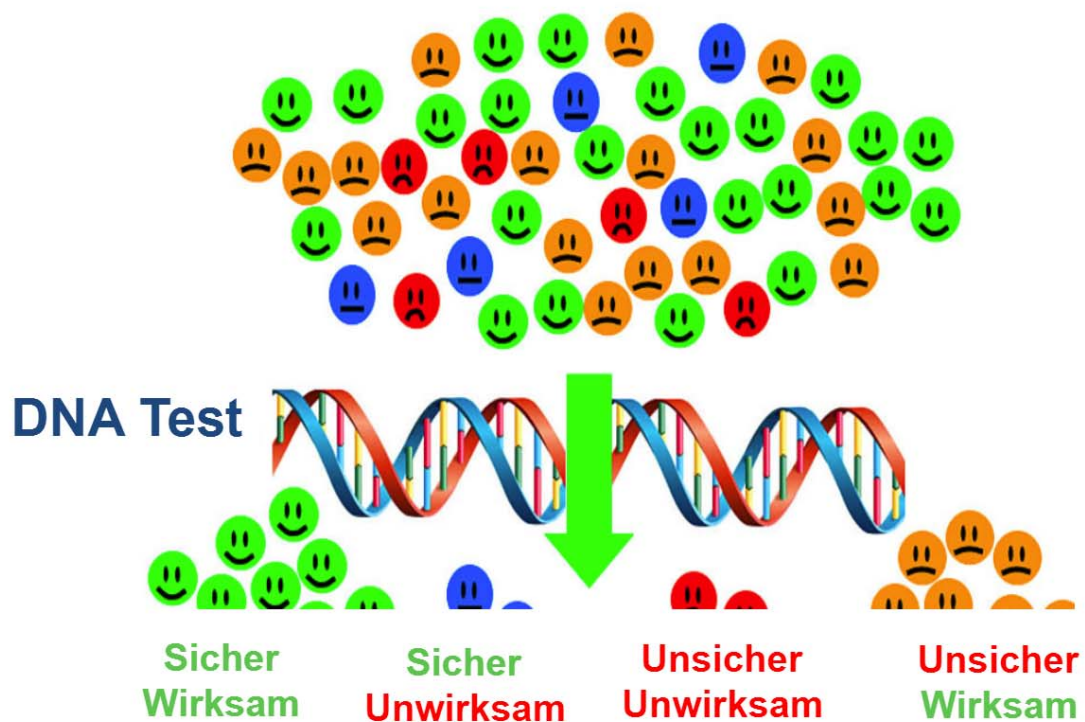
Neu



Gene und Arzneimittelwirkung



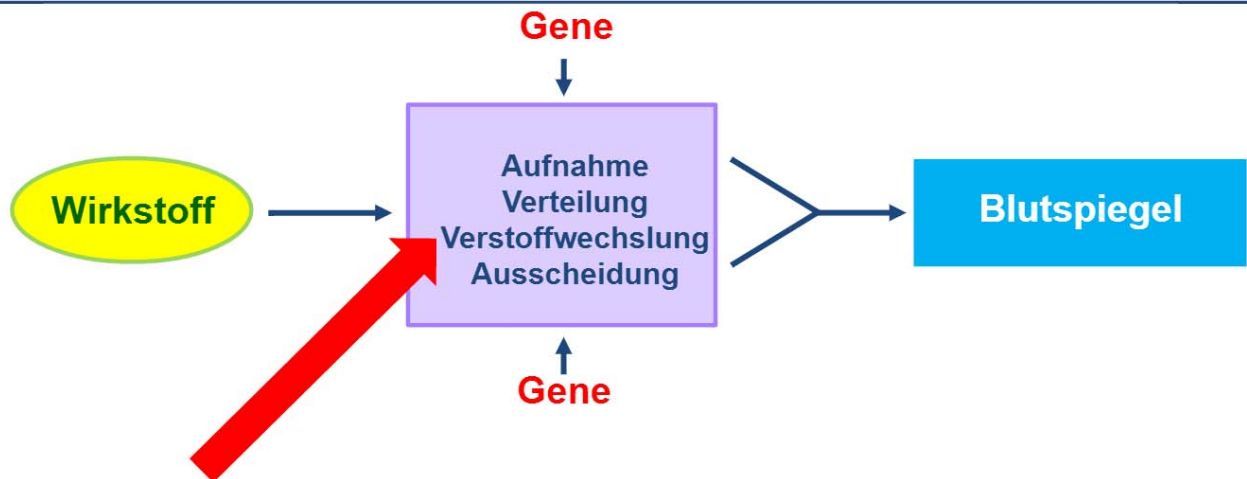
Konzept Pharmakogenetik



Cytochrome = Müllentsorgung der Medikamente im Körper



Medikamenten Stoffwechsel



CYTOCHROME

Verstoffwechslung von Medikamenten – mehrere Gene



Abfalltrennung

Verstoffwechslung von Medikamenten – mehrere Gene

Gen 1



CYP2C19

Gen 2



CYP2D6

Gen 3



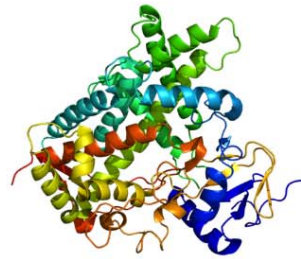
DPD

Gen 4



UGT1A1

Beispiel eines Cytochrome Enzyms



CYTOCHROM 2C19



Langsame



Intermediäre



Ultraschnelle

Verteilung der Varianten in der Bevölkerung



Gen	Langsame (%)	Intermediäre (%)	Extensive (%)	Ultraschnelle (%)
CYP2D6 (*20%)	10	35	48	7

* % aller Medikamente

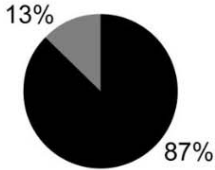
Häufigkeit des CYP2C9 und VKORC1 Genotyps in der Bevölkerung



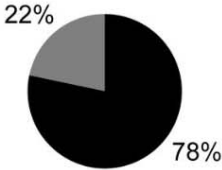
African-American



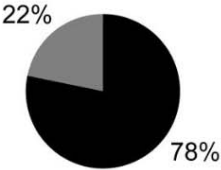
Asian



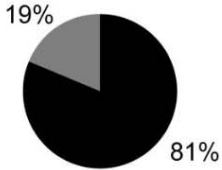
Caucasian



Hispanic

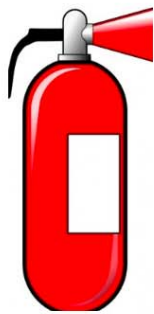


Ashkenazi Jewish



Wild-type CYP2C9 and VKORC1 genotype
 Variant CYP2C9 and/or VKORC1 genotype

Hemmung des Metabolismus von Medikamenten durch *Inhibitoren*



Verstoffwechslung =
Verbrennung



**Zu hohe Spiegel
Toxisch!**

Ankurbelung des Metabolismus von Medikamenten durch **Induktoren**

**Zu tiefe Spiegel
Unwirksam!**



Induktoren

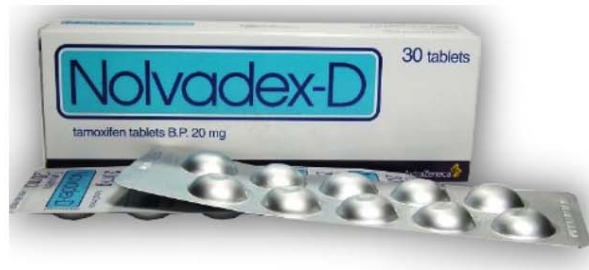


Arzneimittel und CYP2C19 (Beispiele) – 3 Dinge muss man wissen

Abbau durch CYP2C19	Hemmen CYP2C19 	Induzieren CYP2C19 
 <p>Pantoprazol Sandoz® 20</p> <p>Selektiver Protonenpumpenhemmer</p> <p>15 magenschnitresistente Tabletten à 20 mg</p> <p>SANDOZ</p>		 <p>tetesept:</p> <p>Johanniskraut</p> <p>Kapseln 500 mg</p> <p>Großpackung: 100 Stück</p> <p>Verbessern des Befindens bei innerer Belastung und kräftigen die Nerven Förderung der inneren Balance</p> <p>Hochdosiert 1.000 mg Johanniskraut-Tag</p>

Nur wenn CYP2C19 funktioniert, werden diese Medikamente wirksam

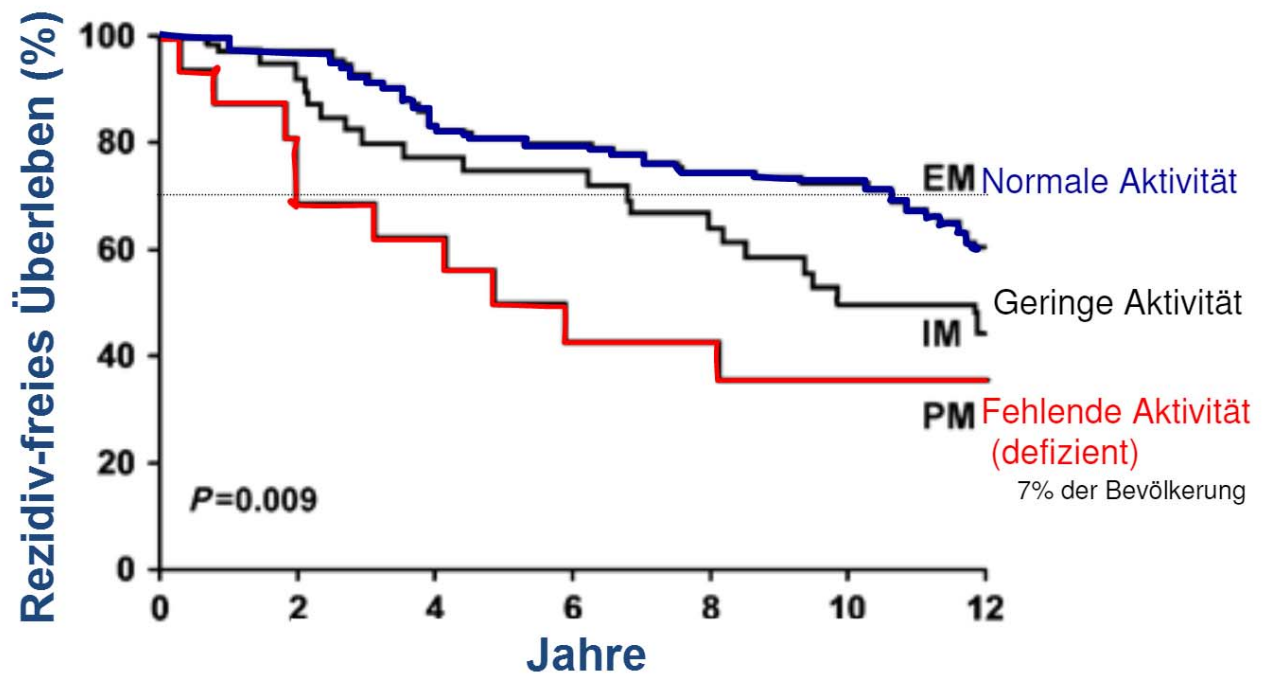
Prodrug
(unwirksam) $\xrightarrow{\text{CYP2C19}}$ Drug
(wirksam)



Fallbeispiel Tamoxifen

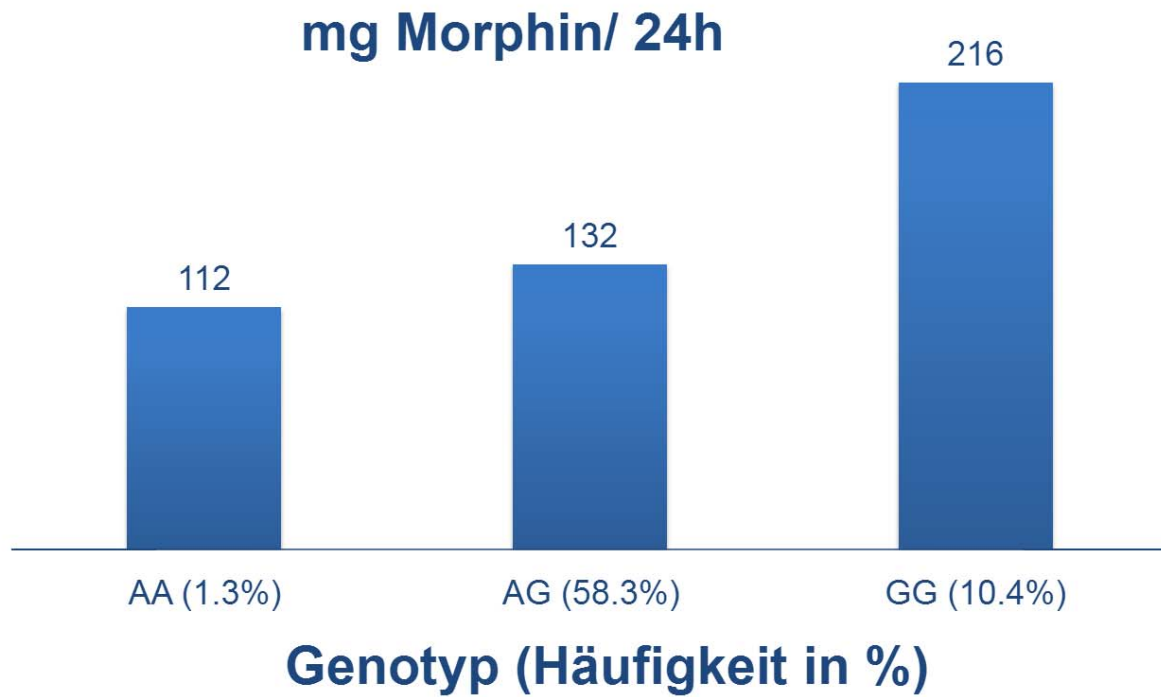


Rezidivfreies Überleben unter Tamoxifen



LANGSAME (PM) = SCHLECHTERE PROGNOSE

OPRM1 Genotyp und Morphinverbrauch



Melanocortin-1-Rezeptor

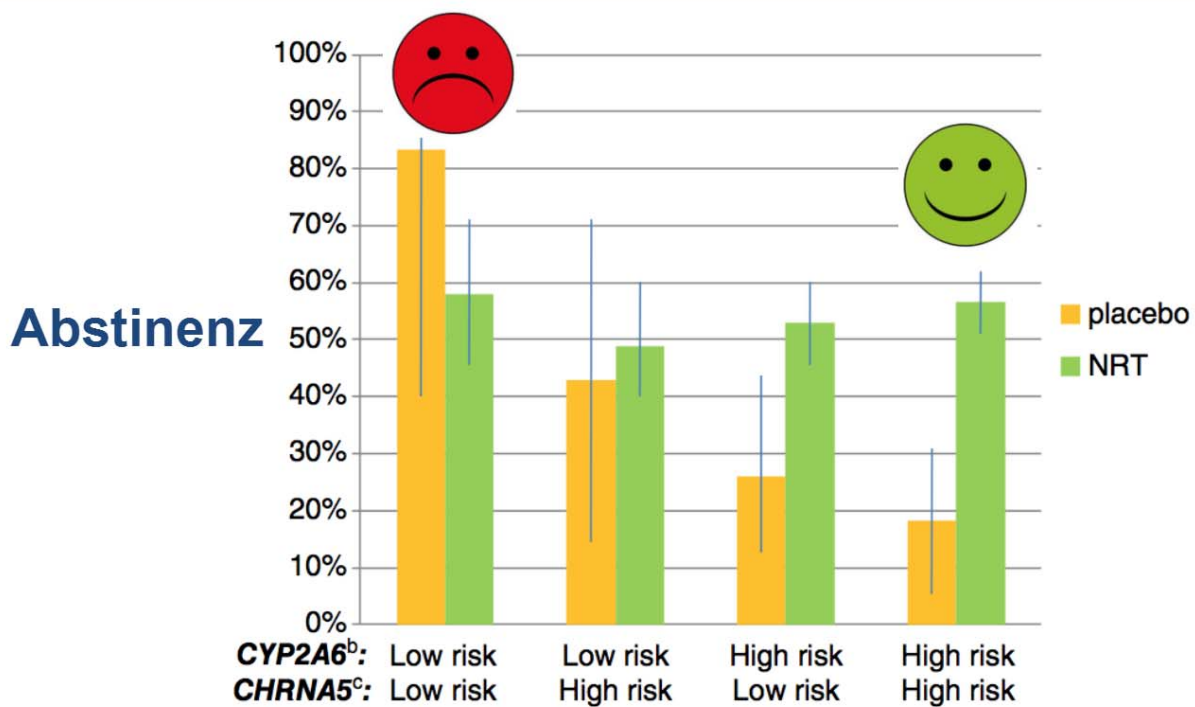
**Rot-haarige benötigen
20% mehr Anästhetika**



Wirksamkeit der Nikotinersatz - Therapie



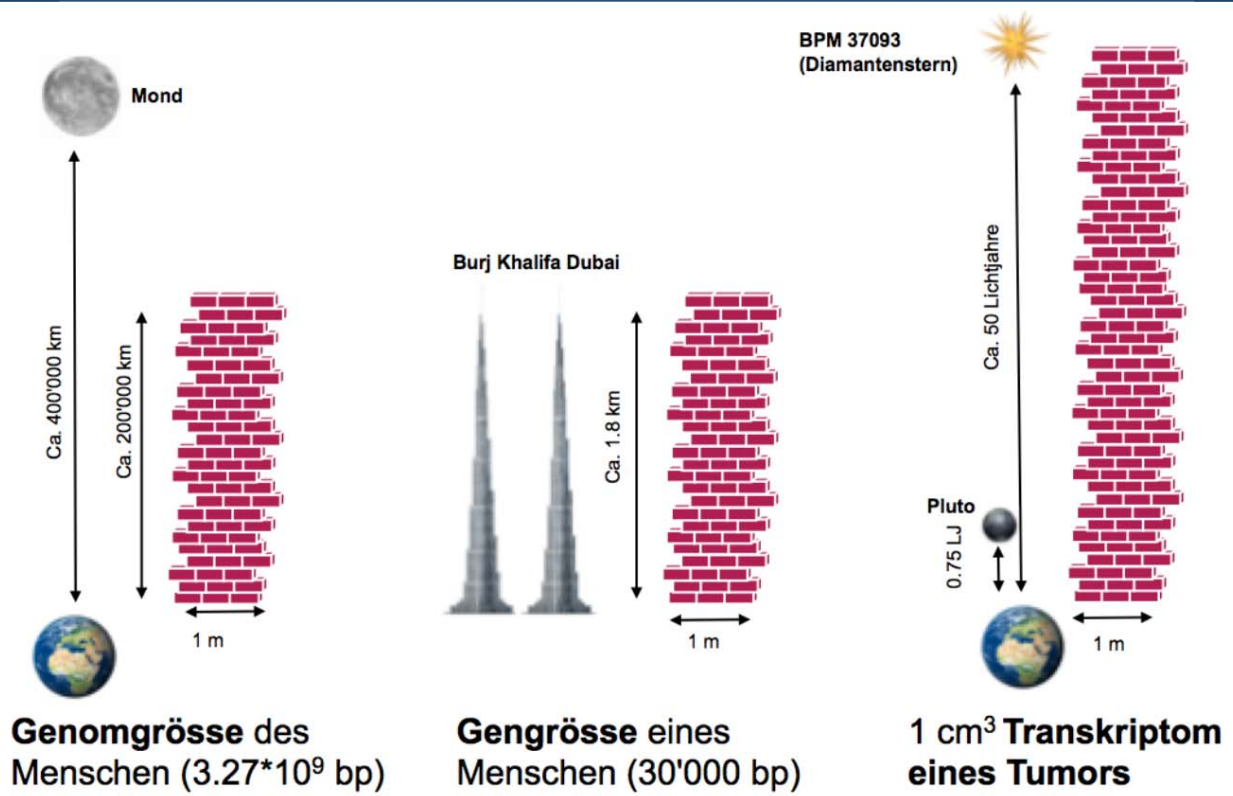
Genetik bestimmt Ansprechen auf Nikotinersatztherapie



Herausforderungen und Chancen



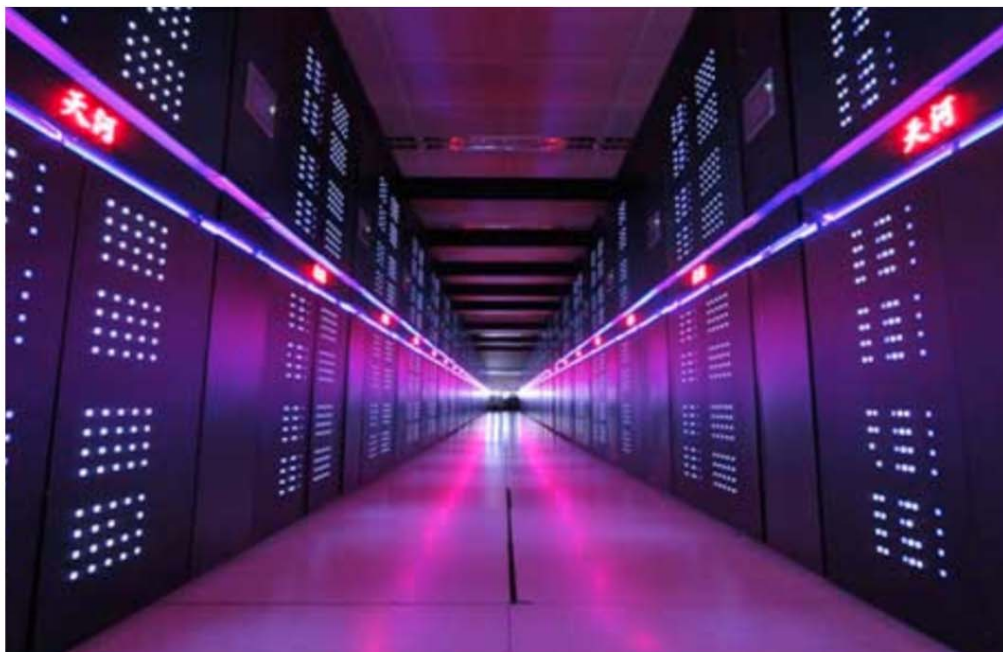
Dimensionen



GESTERN Physische Biobanken



HEUTE Digitale Biobanken



**National Super Computer Center
Guangzhou, China**

**33.8 Petaflops/s Rechenleistung
12.4 Petabytes Speicher**

(Oak Ridge Laboratory, Titan Supercomputer: 17 PFLOPS/s, 20-30 PBytes)

Künftige Entwicklung



Unsere riesige Chance



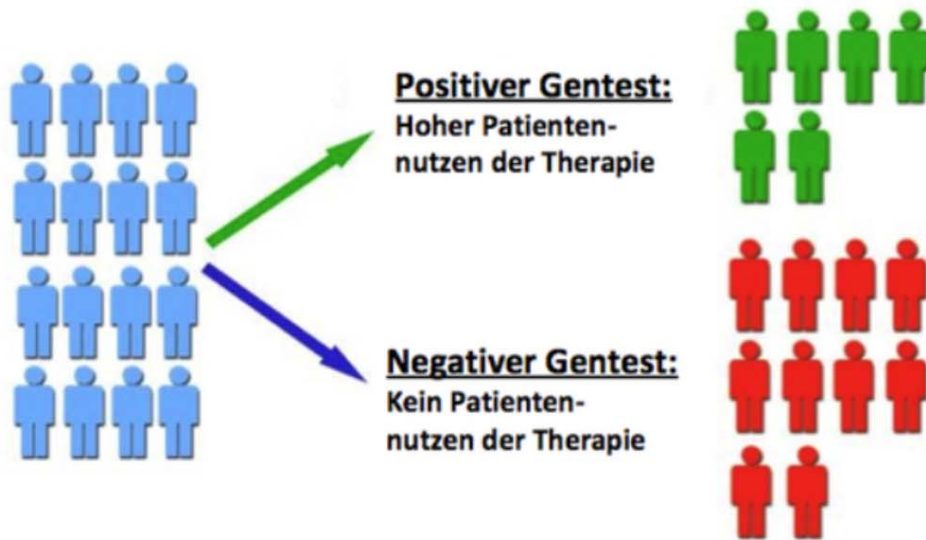
„Elite controllers“
„Super heroes“
„Exceptional responders“



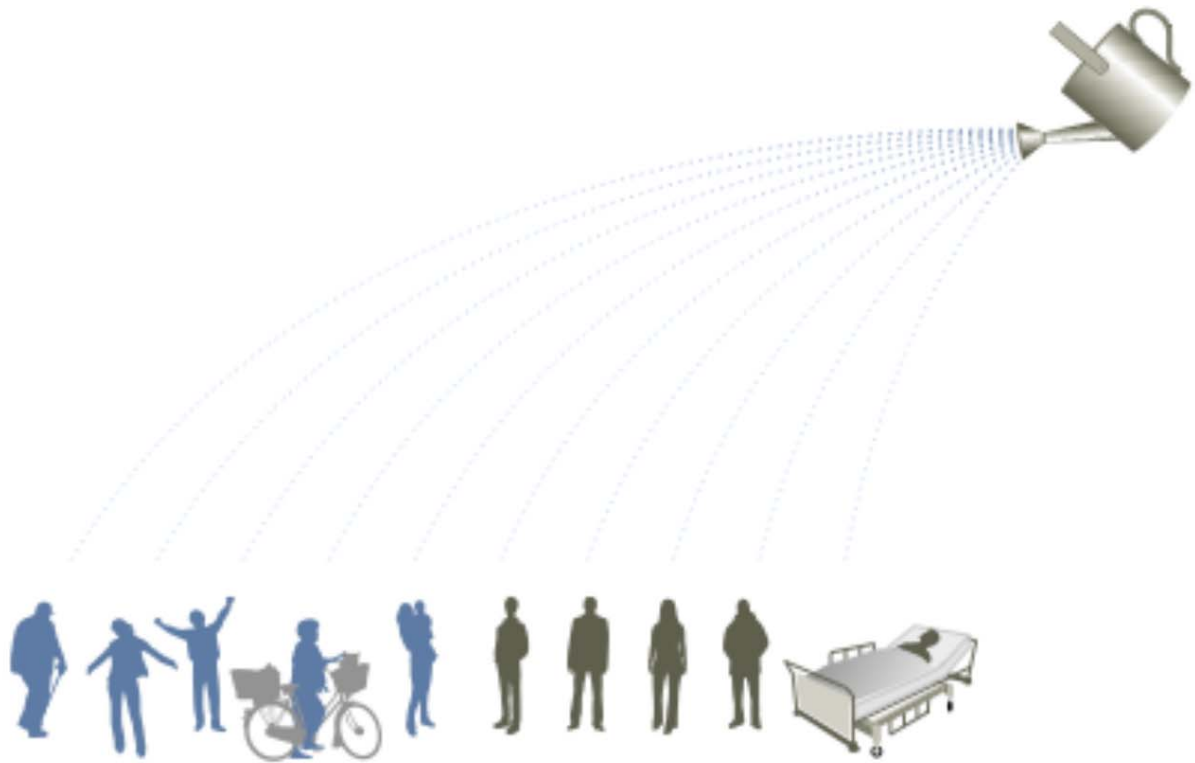
Gen Chirurgie: CRISPR/Cas9



Personalisierte Medizin – Ganz simpel



Personalisierte Medizin: Abschied vom Giesskannenprinzip



Das Versprechen der personalisierten Medizin

- **Ergebnis der Therapie verbessern**
- **Dauer der Behandlung verkürzen**
- **Unnötige Therapien vermeiden**
- **Kosten der Behandlung verringern**
- **Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen vermindern**
- **Erforschung von Genen verbessern**

Fragen?



Kontakte

Prof. Dr. med. Thomas D. Szucs

Institut für Pharmazeutische Medizin
Universität Basel
Klingelbergstrasse 61
CH-4056 Basel
T +41 61 267 19 50
E thomas.szucs@unibas.ch

Praxis für Personalisierte Medizin
Klinik Hirslanden
Witellikerstrasse 40
CH-8032 Zürich
T +41 44 387 39 90/92
E thomas.szucs@hirslanden.ch

