

**ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗ : Σύγχρονη
Πρόκληση Συμβολής του Κλινικού
Εργαστηρίου στην Εξατομικευμένη
Θεραπευτική**

Εμμανουήλ Β. Οικονόμου, *Ph.D., F.E.S.C., L.F.I.B.A., I.O.M.*

Φαρμακολόγος

Ραδιοφαρμακολόγος - Φαρμακογενετιστής



**Επίκουρος Καθηγητής
Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών**

Εργαστήριο Θεραπευτικής Εξατομίκευσης

www.erthe.gr

ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΤΕΡΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ



ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ
ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

ΜΕΘΟΔΟΙ ΣΥΓΧΡΟΝΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ

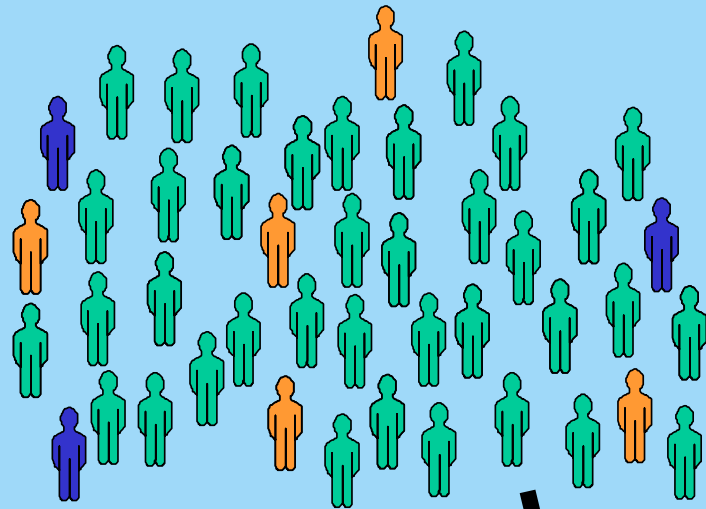
- **ΔΟΚΙΜΗ – ΑΠΟΤΥΧΙΑ (Trial-Error)**

(υπέρταση, διαβήτης, καταθλιψη, σχιζοφρένεια,
αρρυθμίες, γαστρο-οισοφαγική παλινδρόμηση)

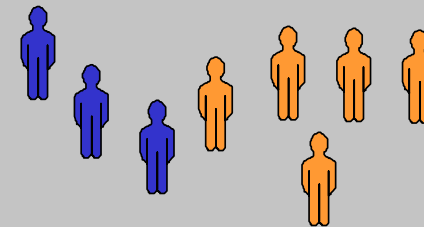
- **ΚΑΤΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ (Per Protocol)**

(καρκίνος, καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα
μυοκαρδίου, μεταμοσχευτική περίοδος)

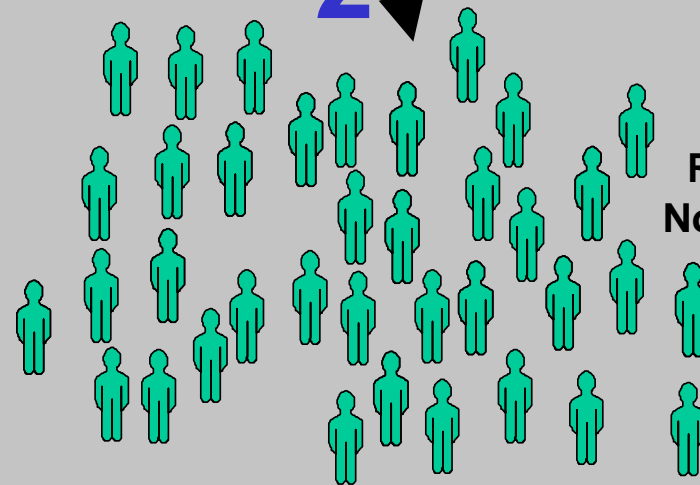
All patients with same diagnosis



1 Remove
non-responders
and toxic responders



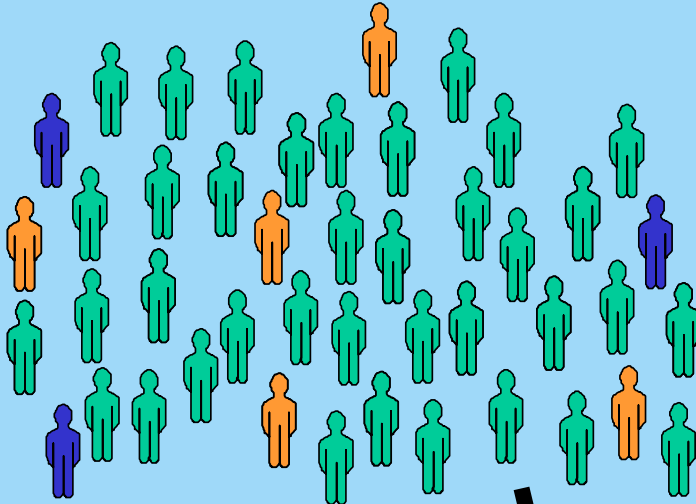
2



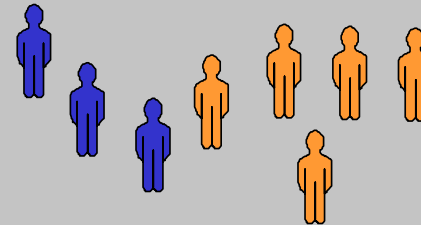
Treat

Responders and Patients
Not Predisposed to Toxicity

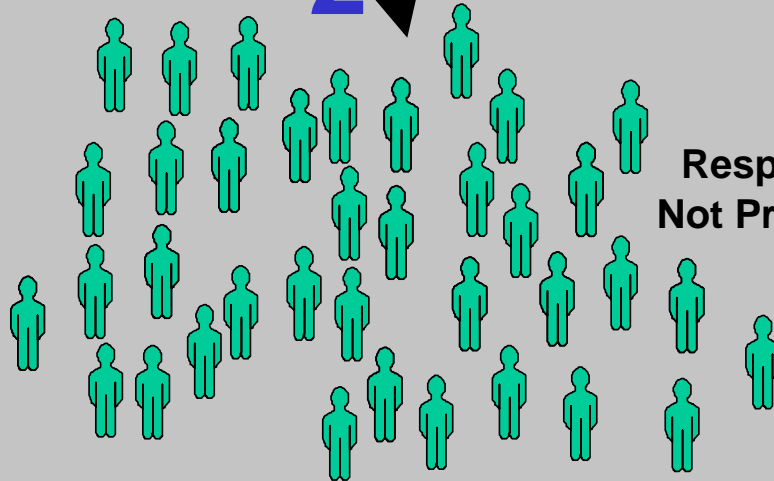
All patients with same diagnosis



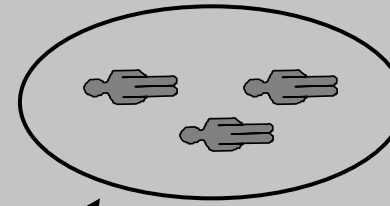
1 Remove
non-responders
and toxic responders



2



Treat
Responders and Patients
Not Predisposed to Toxicity



3 Drug related deaths

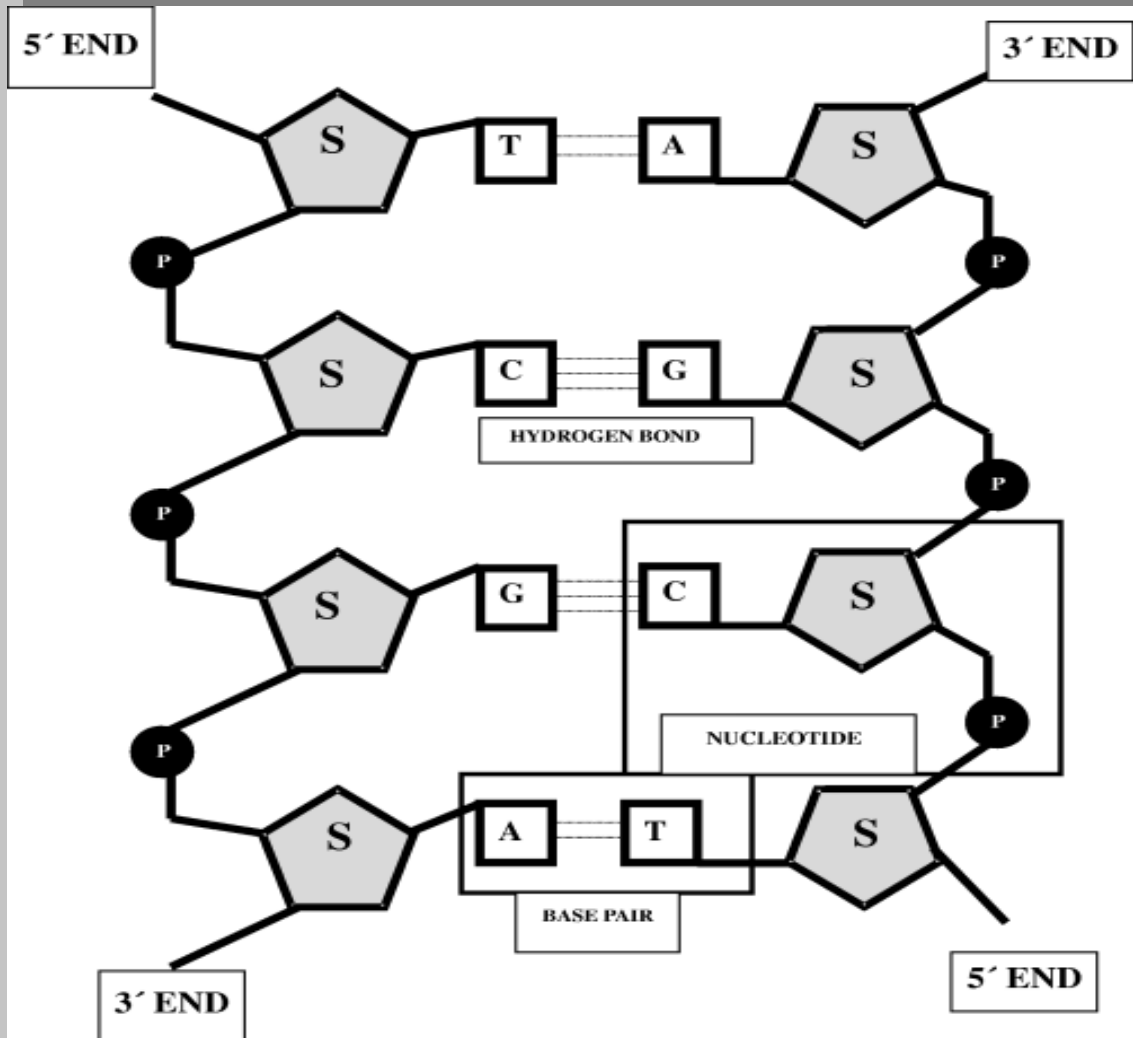
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

- **ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ** (φυλή, ηλικία, φύλο)
- **ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ**
(νόσος, λειτουργία οργάνων)
- **ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ** (τρόπος ζωής, συνδυασμένες
θεραπείες, αλληλεπιδράσεις φαρμάκων)
- **ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ**

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

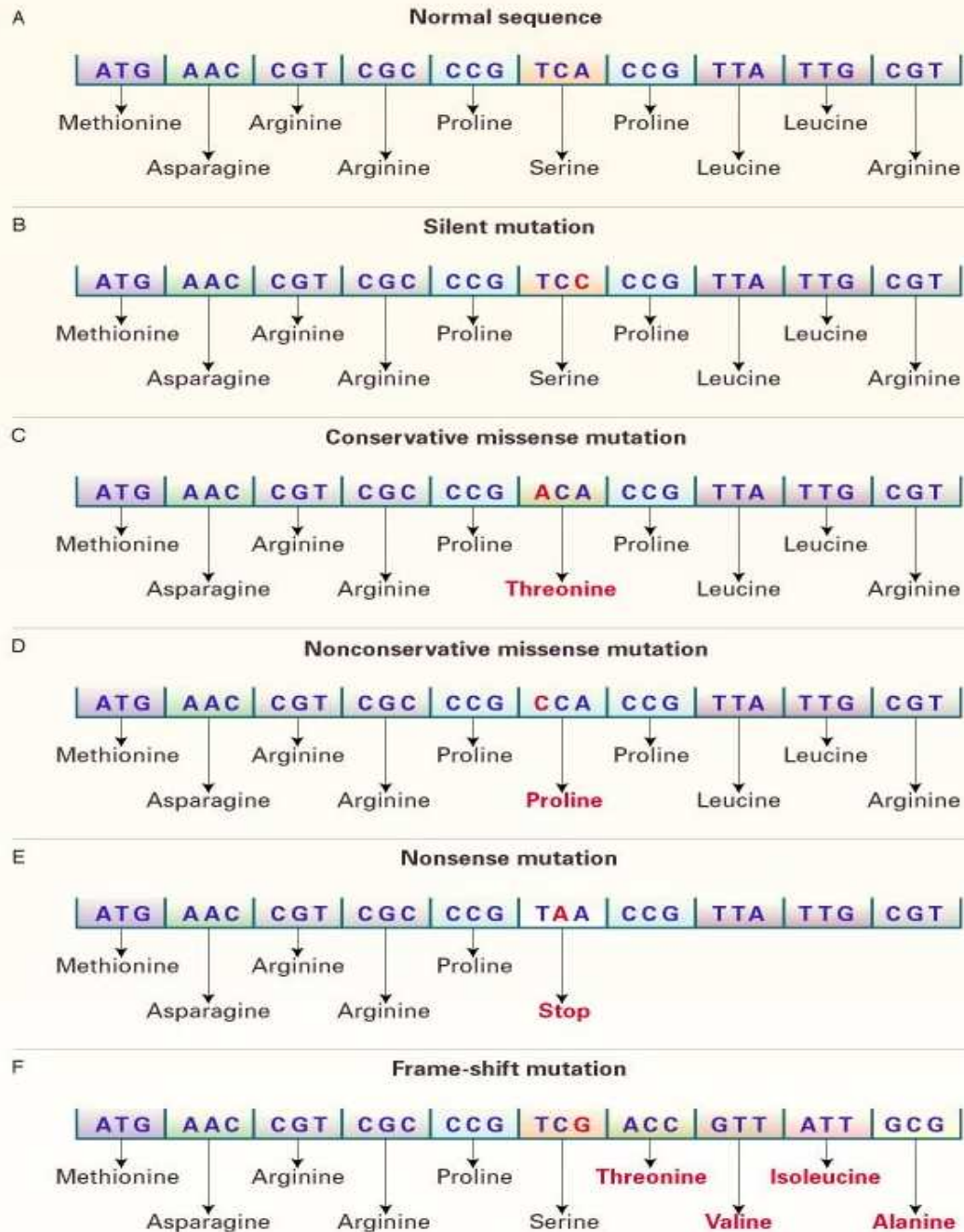
- **1902** «Εισαγωγή του Όρου «ΧΗΜΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΗ» - Archibald Garrod
- **1953** Watson JD, Crick FHC - “Molecular structure of nucleic acids” - Nature
- **1953 – 1954** Boenicke και Reif - Hughes
- **1956** Carson P.E., Flanagan C.L., Ickes C.E., Alving A.S. - “Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes” - Science
- **1957** Kalow W., Staton N. - “On distribution and inheritance of atypical forms of human serum cholinesterase, as indicated by dibucaine numbers” - Can J Med Sci
- **1959** «Εισαγωγή του Όρου «ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΕΤΙΚΗ» - Friedrich Vogel - “Moderne Probleme der Humangenetik” - Ergebn Inn Med Kinderheilkd
- **1997** «Εισαγωγή του Όρου «ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗ»
- **2003**
 - Ολοκλήρωση Προγράμματος Αποκωδικοποίησης Ανθρώπινου Γενώματος
 - Έναρξη Χαρτογράφησης Απλοτύπων
 - Οδηγία Οργανισμού Φαρμάκων και Τροφίμων για ΠΡΟΑΙΡΕΤΙΚΗ Κατάθεση Φαρμακογενωμικών Μελετών για την Εγκριση Κυκλοφορίας Νέων Φαρμάκων





**ΧΑΡΑΚΤΗΡΑΣ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ
ΠΟΥ ΣΥΜΒΑΛΟΥΝ ΣΤΗ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗ
ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**

**1. Πολυμορφισμοί Μονήρους Νουκλεοτιδίου
(SNPs)**



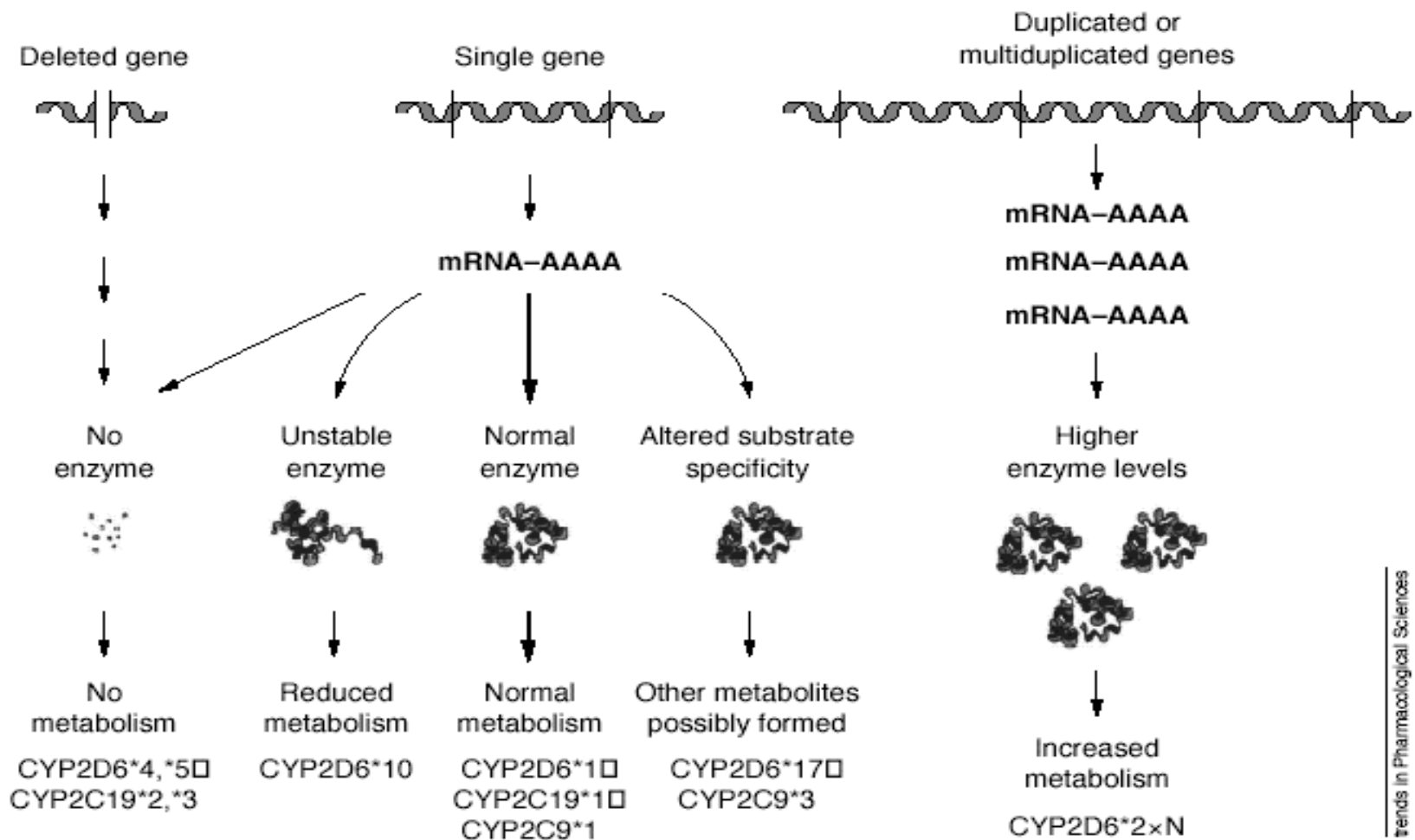
ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ SNPs

NEJM 347(19): 1512-1520, 2002

**ΧΑΡΑΚΤΗΡΑΣ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΣΥΜΒΑΛΟΥΝ ΣΤΗ
ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΑ
ΦΑΡΜΑΚΑ**

**1. Πολυμορφισμοί Μονήρους Νουκλεοτιδίου
(SNPs)**

2. Απουσία ή Πολλαπλή Παρουσία Γονιδίων



Trends in Pharmacological Sciences

Fig. 1. Overview of some of the major molecular mechanisms that can result in altered human drug metabolism. The transcription-translation pathway resulting in normal enzyme and metabolism is shown by the thick arrows and the thin arrows represent genetically altered pathways. Examples of genetic polymorphisms that lead to no or inactive enzyme include gene deletions and frameshift, missense, nonsense and splice-site mutations. Polymorphisms resulting in amino acid substitutions can give rise to an unstable enzyme or an enzyme with an altered active site (represented by the red region of the enzyme), causing a change in substrate specificity. Furthermore, duplication/multiduplication of active genes can result in higher levels of mRNA and enzyme and therefore increased metabolic activity. Examples of common human cytochrome P450 variant alleles that have been found to cause the corresponding changes in drug metabolism are shown at the bottom of the diagram. The black vertical lines represent the boundaries between the genes and AAAA indicates the poly(A) tail.

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

- **1902** «Εισαγωγή του Όρου «ΧΗΜΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΗ» - Archibald Garrod
- **1953** Watson JD, Crick FHC - “Molecular structure of nucleic acids” - Nature
- **1953 – 1954** Boenicke και Reif - Hughes
- **1956** Carson P.E., Flanagan C.L., Ickes C.E., Alving A.S. - “Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes” - Science
- **1957** Kalow W., Staton N. - “On distribution and inheritance of atypical forms of human serum cholinesterase, as indicated by dibucaine numbers” - Can J Med Sci
- **1959** «Εισαγωγή του Όρου «ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΕΤΙΚΗ» - Friedrich Vogel - “Moderne Probleme der Humangenetik” - Ergebn Inn Med Kinderheilkd
- **1997** «Εισαγωγή του Όρου «ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗ»
- **2003**
 - Ολοκλήρωση Προγράμματος Αποκωδικοποίησης Ανθρώπινου Γενώματος
 - Έναρξη Χαρτογράφησης Απλοτύπων
 - Οδηγία Οργανισμού Φαρμάκων και Τροφίμων για ΠΡΟΑΙΡΕΤΙΚΗ Κατάθεση Φαρμακογενωμικών Μελετών για την Εγκριση Κυκλοφορίας Νέων Φαρμάκων

ΟΡΙΣΜΟΙ

ΦΑΡΜΑΚΟ

ΓΟΝΙΔΙΟ

ΓΕΝΩΜΑ

ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΕΤΙΚΗ

ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ
ΕΡΕΥΝΑ

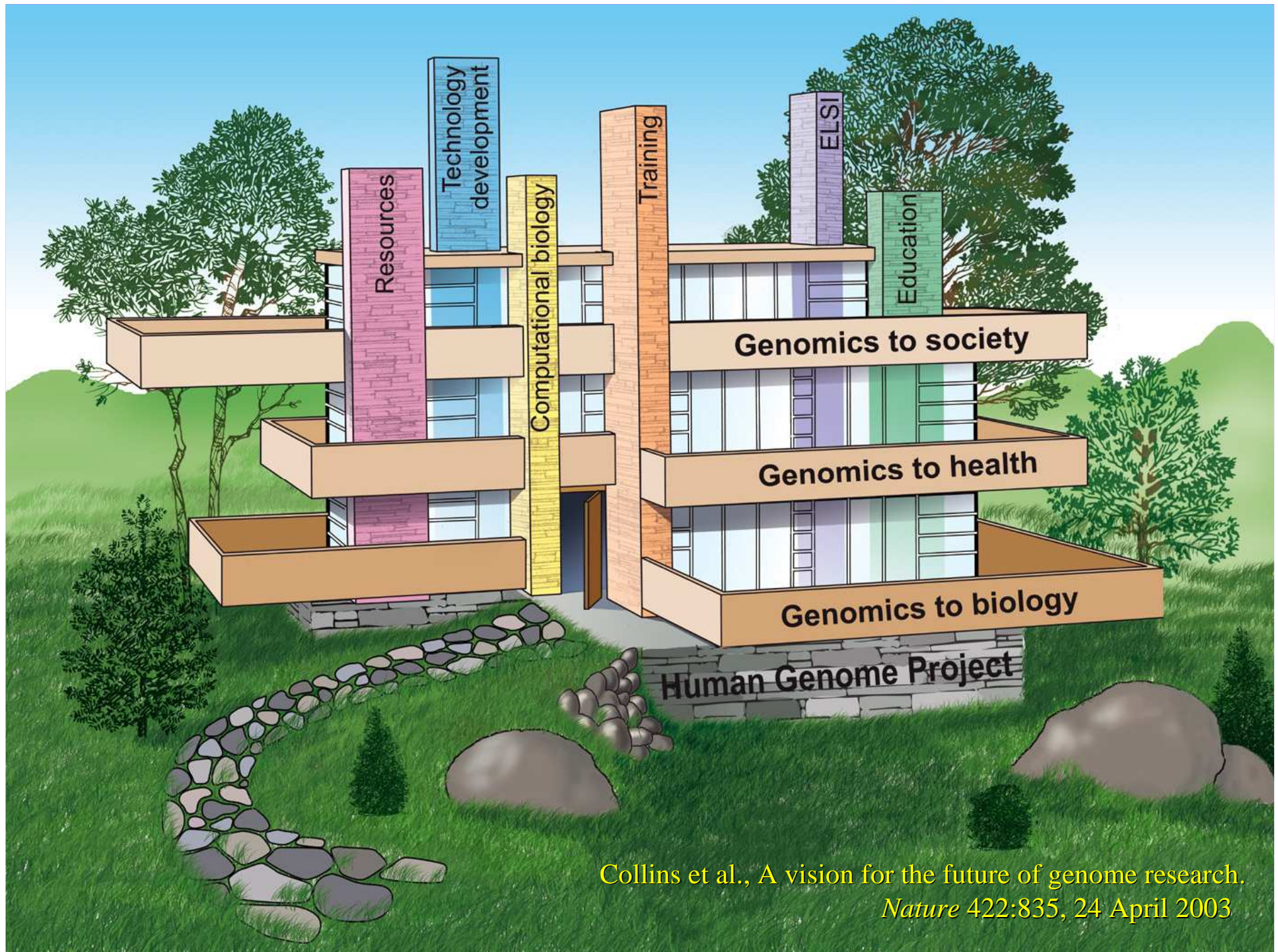
ΕΝΑ ΦΑΡΜΑΚΟ –
ΠΟΛΛΑ ΓΕΝΩΜΑΤΑ

ΕΝΑ ΓΕΝΩΜΑ –
ΠΟΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ



ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

- **1902** «Εισαγωγή του Όρου «ΧΗΜΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΗ» - Archibald Garrod
- **1953** Watson JD, Crick FHC - “Molecular structure of nucleic acids” - Nature
- **1953 – 1954** Boenicke και Reif - Hughes
- **1956** Carson P.E., Flanagan C.L., Ickes C.E., Alving A.S. - “Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes” - Science
- **1957** Kalow W., Staton N. - “On distribution and inheritance of atypical forms of human serum cholinesterase, as indicated by dibucaine numbers” - Can J Med Sci
- **1959** «Εισαγωγή του Όρου «ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΕΤΙΚΗ» - Friedrich Vogel - “Moderne Probleme der Humangenetik” - Ergebn Inn Med Kinderheilkd
- **1997** «Εισαγωγή του Όρου «ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗ»
- **2003**
 - Ολοκλήρωση Προγράμματος Αποκωδικοποίησης Ανθρώπινου Γενώματος
 - Έναρξη Χαρτογράφησης Απλοτύπων
 - Οδηγία Οργανισμού Φαρμάκων και Τροφίμων για ΠΡΟΑΙΡΕΤΙΚΗ Κατάθεση Φαρμακογενωμικών Μελετών για την Εγκριση Κυκλοφορίας Νέων Φαρμάκων

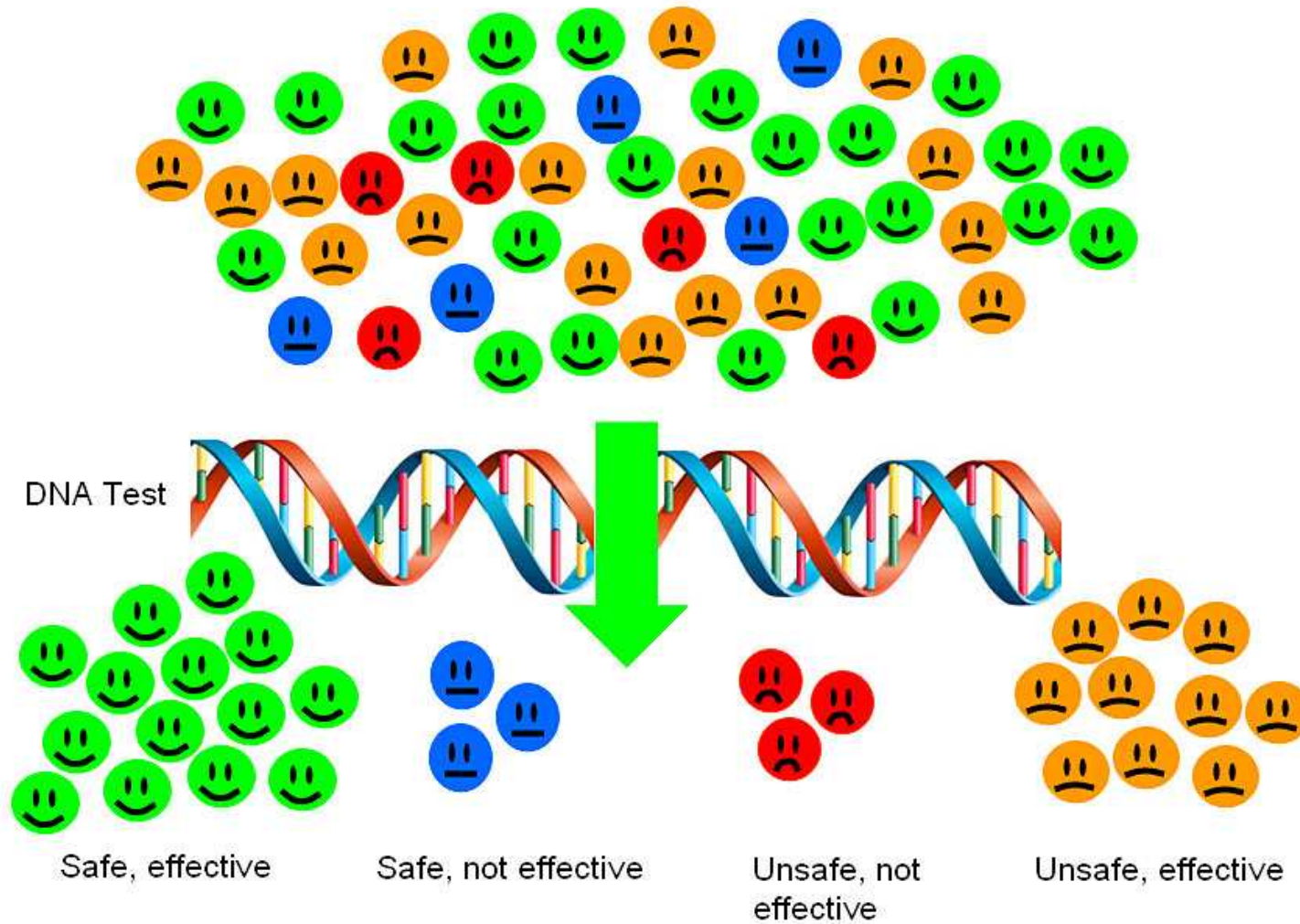


Collins et al., A vision for the future of genome research.
Nature 422:835, 24 April 2003

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

- **1902** «Εισαγωγή του Όρου «ΧΗΜΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΗ» - Archibald Garrod
- **1953** Watson JD, Crick FHC - “Molecular structure of nucleic acids” - Nature
- **1953 – 1954** Boenicke και Reif - Hughes
- **1956** Carson P.E., Flanagan C.L., Ickes C.E., Alving A.S. - “Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes” - Science
- **1957** Kalow W., Staton N. - “On distribution and inheritance of atypical forms of human serum cholinesterase, as indicated by dibucaine numbers” - Can J Med Sci
- **1959** «Εισαγωγή του Όρου «ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΕΤΙΚΗ» - Friedrich Vogel - “Moderne Probleme der Humangenetik” - Ergebn Inn Med Kinderheilkd
- **1997** «Εισαγωγή του Όρου «ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗ»
- **2003**
 - Ολοκλήρωση Προγράμματος Αποκωδικοποίησης Ανθρώπινου Γενώματος
 - Έναρξη Χαρτογράφησης Απλοτύπων
 - Οδηγία Οργανισμού Φαρμάκων και Τροφίμων για ΠΡΟΑΙΡΕΤΙΚΗ Κατάθεση Φαρμακογενωμικών Μελετών για την Εγκριση Κυκλοφορίας Νέων Φαρμάκων

Your DNA Affects Your Response to Drugs



ΣΤΟΧΟΙ ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗΣ

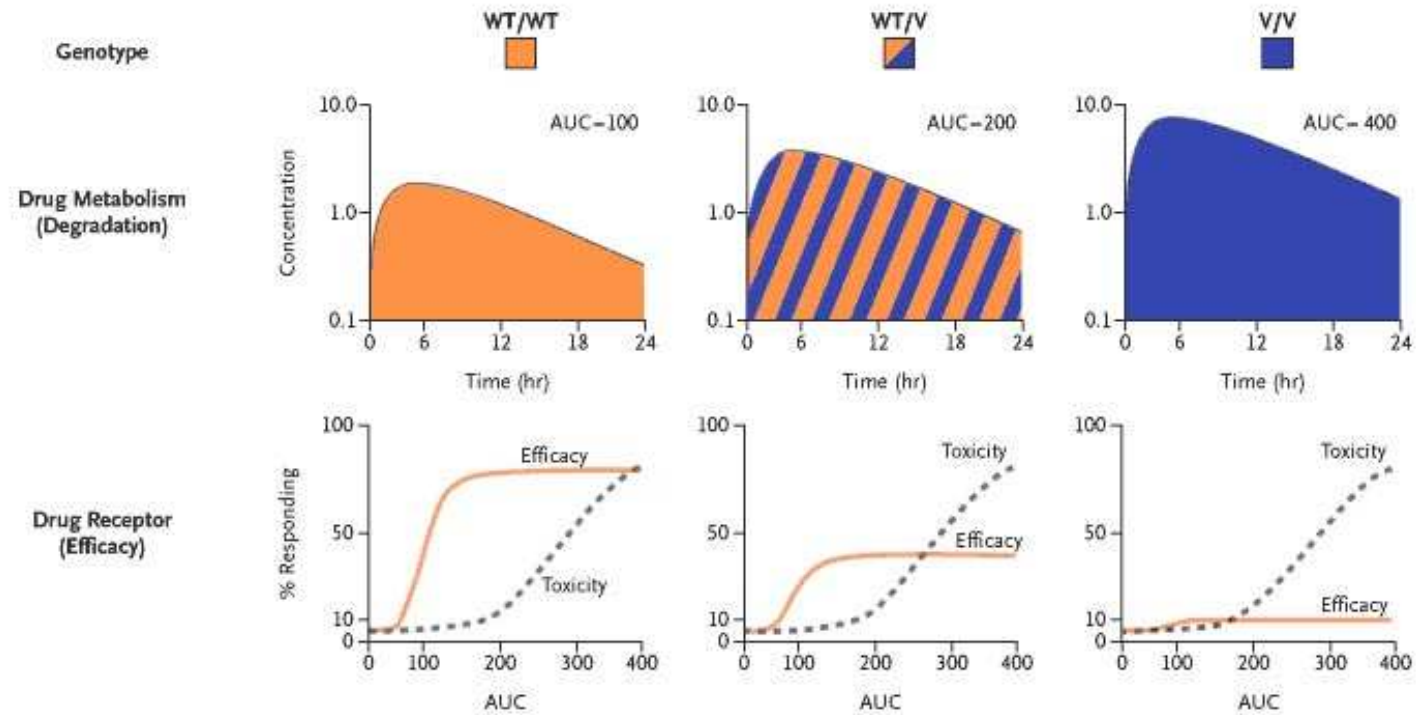
```
graph TD; A[ΣΤΟΧΟΙ ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗΣ] --> B[ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ]; A --> C[ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ]; B --> B1[ΜΕΓΙΣΤΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ]; B --> B2[ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ]; B --> B3[ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ]; C --> C1[ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ]; C --> C2[ΕΠΑΝΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ]; C --> C3[ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ];
```

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ

ΜΕΓΙΣΤΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ
ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ
ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
ΕΠΑΝΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ ΝΟΣΩΝ



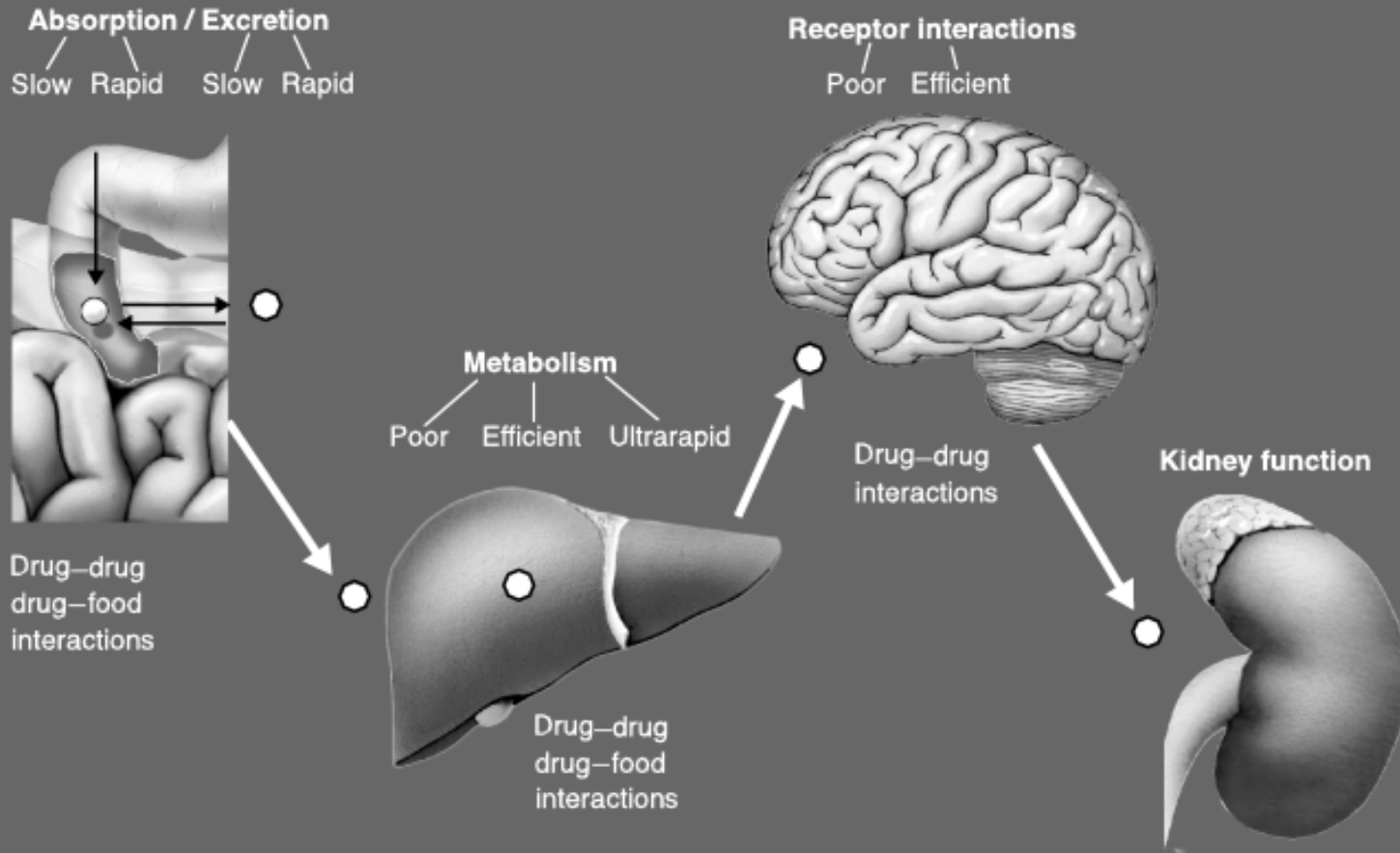
Polygenic Drug Response	Metabolism genotype	+	Receptor genotype	Response	
				Efficacy	Toxicity
	Orange	+	Orange	65%	Low (5%)
	Orange	+	Diagonal	32%	Low
	Orange	+	Blue	9%	Low
	Diagonal	+	Orange	79%	Moderate (15%)
	Diagonal	+	Diagonal	40%	Moderate
	Diagonal	+	Blue	10%	Moderate
	Blue	+	Orange	80%	High (80%)
	Blue	+	Diagonal	40%	High
	Blue	+	Blue	10%	High

Polygenic Determinants of Drug Response

ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗΣ



Levels for interindividual variability in drug effects



ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗΣ

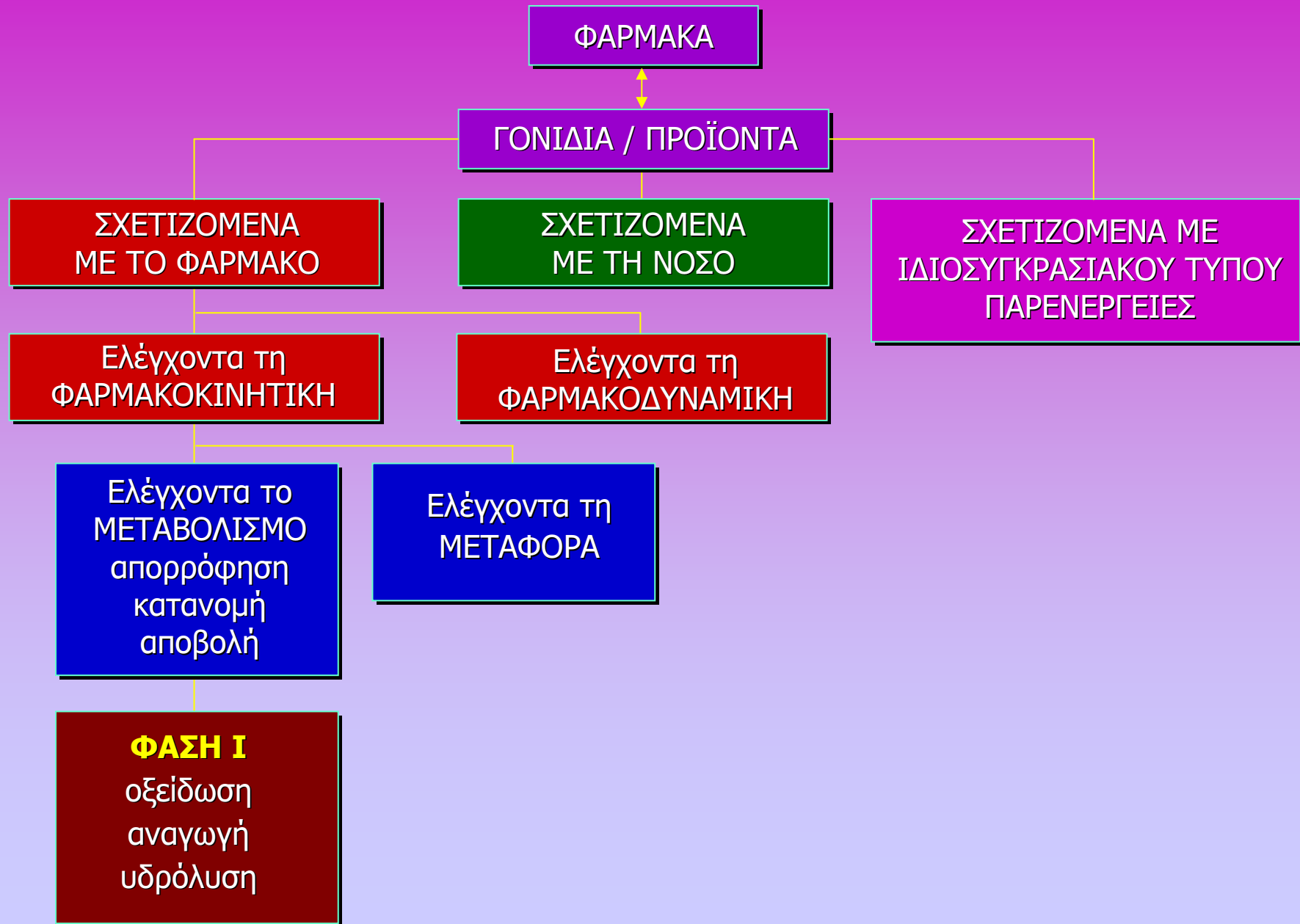


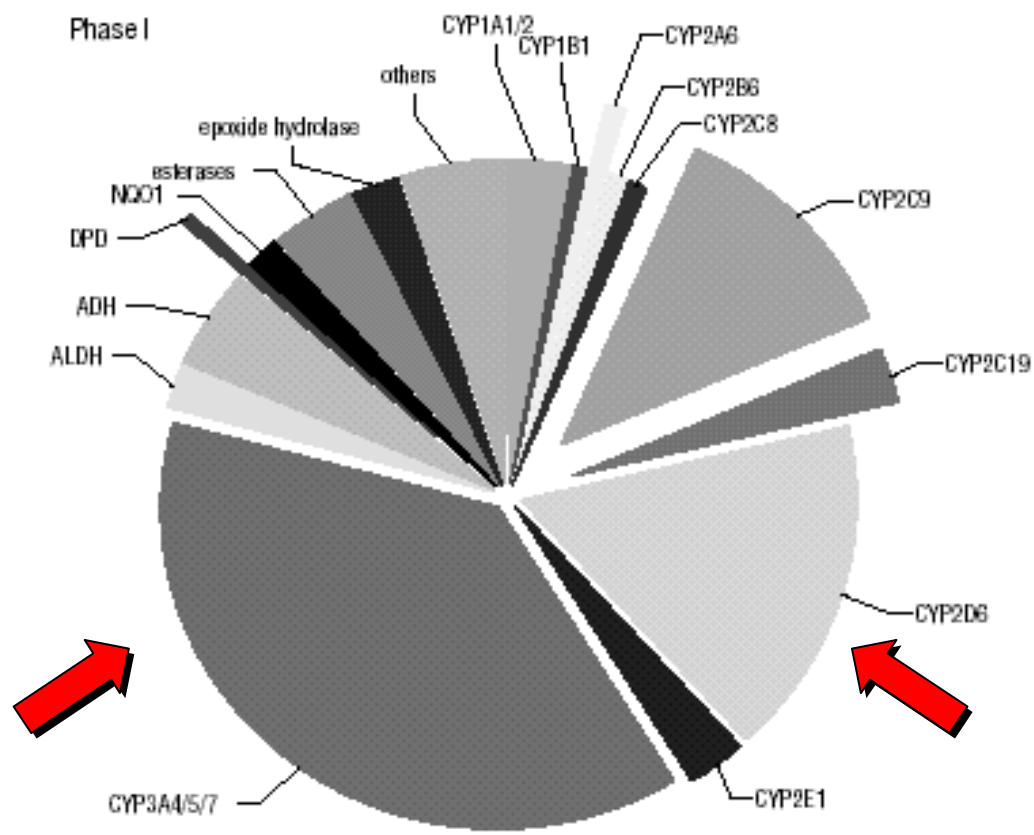
Table 1. Pharmacogenetics of Phase I Drug Metabolism.*

Drug-Metabolizing Enzyme	Frequency of Variant Poor-Metabolism Phenotype	Representative Drugs Metabolized	Effect of Polymorphism
Cytochrome P-450 2D6 (CYP2D6)	6.8% in Sweden 1% in China ¹⁷	Debrisoquin ¹⁵ Sparteine ¹⁶ Nortriptyline ²³ Codeine ^{27,28}	Enhanced drug effect Enhanced drug effect Enhanced drug effect Decreased drug effect
Cytochrome P-450 2C9 (CYP2C9)	Approximately 3% in England ²⁹ (those homozygous for the *2 and *3 alleles)	Warfarin ^{29,30} Phenytoin ^{31,32}	Enhanced drug effect ²⁹⁻³²
Cytochrome P-450 2C19 (CYP2C19)	2.7% among white Americans ³³ 3.3% in Sweden 14.6% in China ¹⁷ 18% in Japan ³³	Omeprazole ^{34,35}	Enhanced drug effect ^{36,37}
Dihydropyrimidine dehydrogenase	Approximately 1% of population is heterozygous ³⁸	Fluorouracil ^{39,40}	Enhanced drug effect ^{39,40}
Butyrylcholinesterase (pseudocholinesterase)	Approximately 1 in 3500 Europeans ⁴¹	Succinylcholine ^{9,41}	Enhanced drug effect ^{9,41}

* Examples of genetically polymorphic phase I enzymes are listed that catalyze drug metabolism, including selected examples of drugs that have clinically relevant variations in their effects.

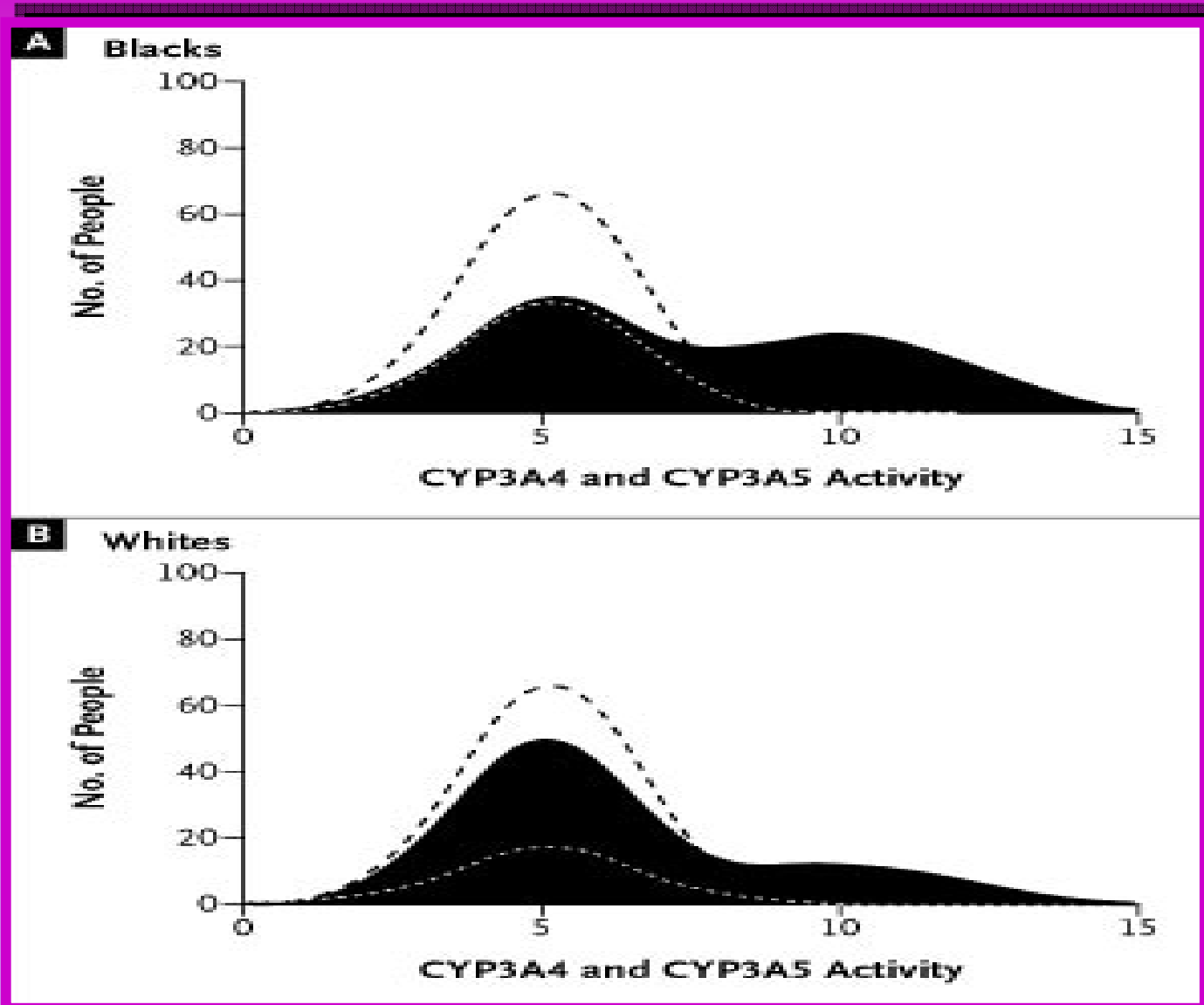
Pharmacogenetics of Phase I Drug Metabolism

NEJM 348(6):529-537, 2003

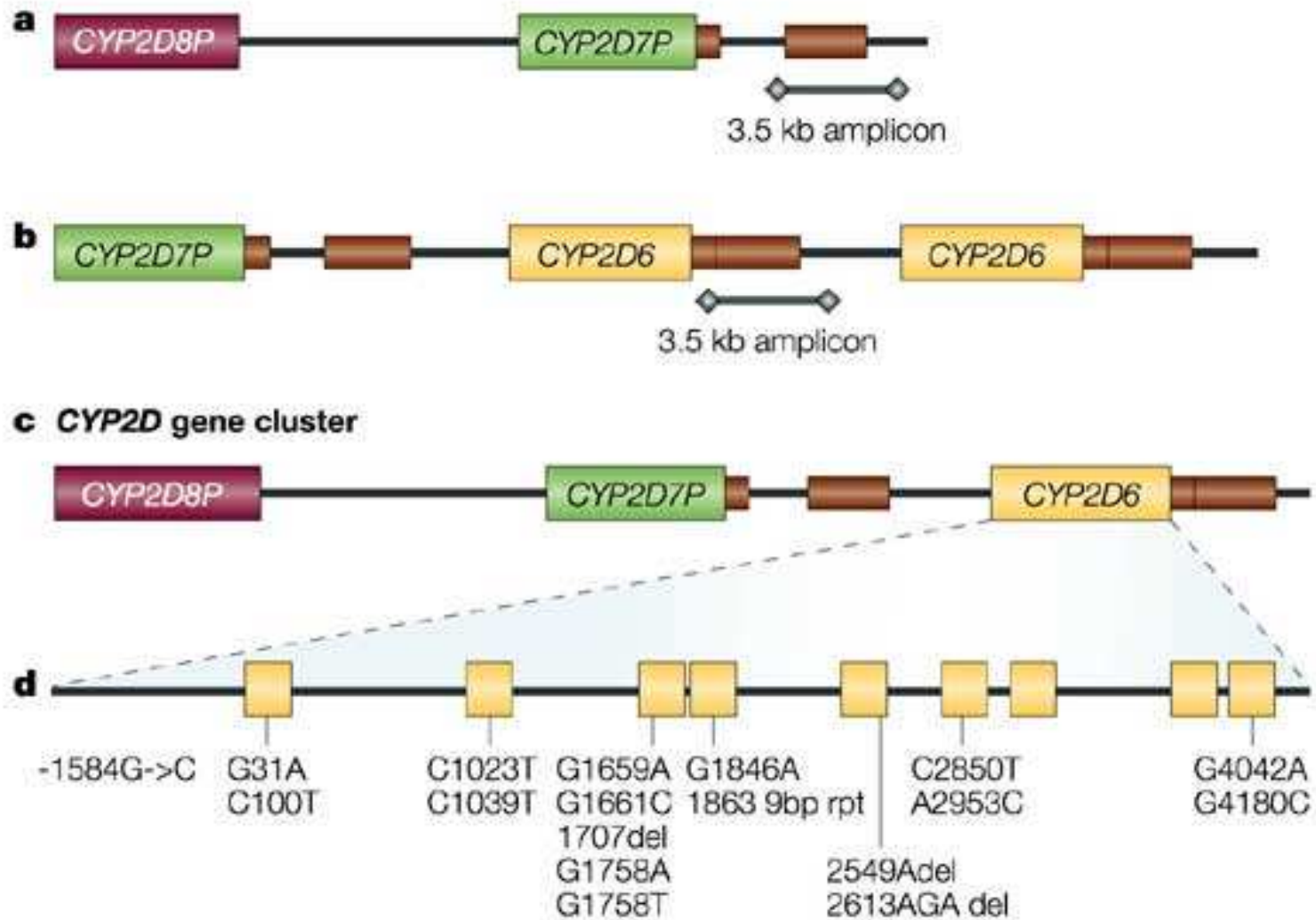


Principal enzymes exhibiting a polymorphism implicated in drug metabolism

Phase I – modifications of functional moieties, Phase II – conjugation with endogenous compounds, AHD – alcohol dehydrogenase; ALDH – aldehyde dehydrogenase; CYP – cytochrome P450; DPD – dihydropyrimidine dehydrogenase; NQO1 – NADPH-quinone oxidoreductase;

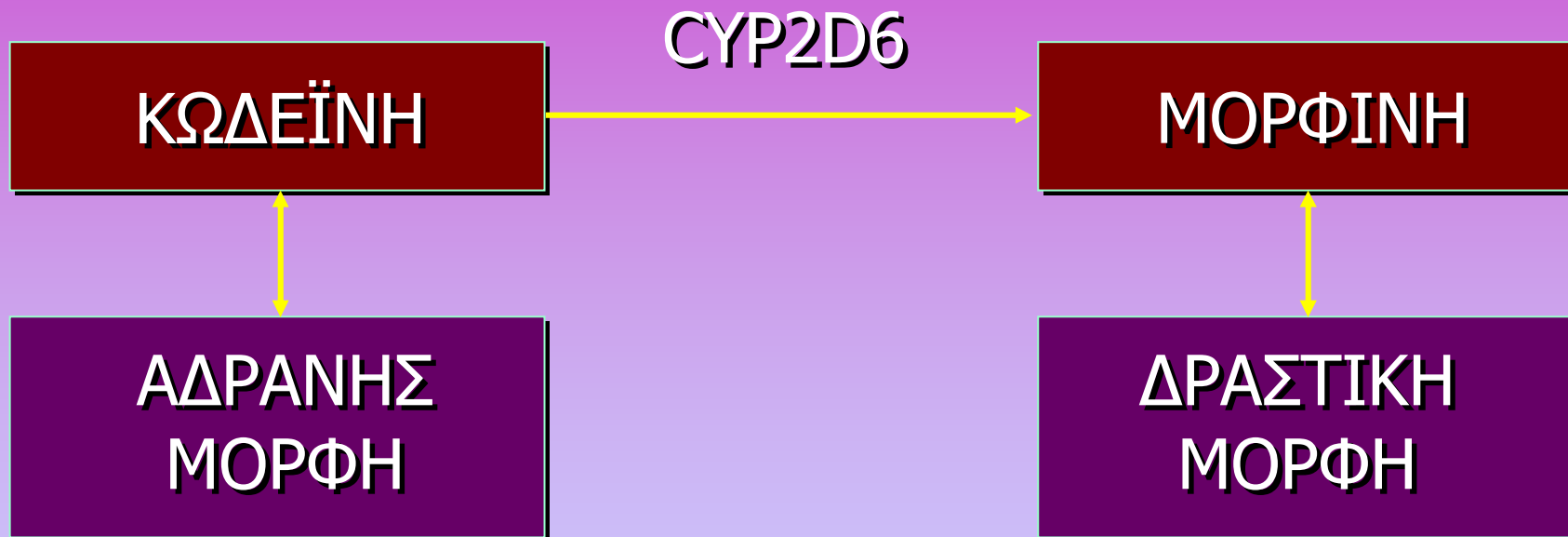


Simulated Activities of Cytochromes P-450 CYP3A4 and CYP3A5 in Blacks and Whites



The CYP2D6 locus

ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ CYP4502D6



ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ CYP4502D6

ΤΡΙΚΥΚΛΙΚΑ ΑΝΤΙΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ

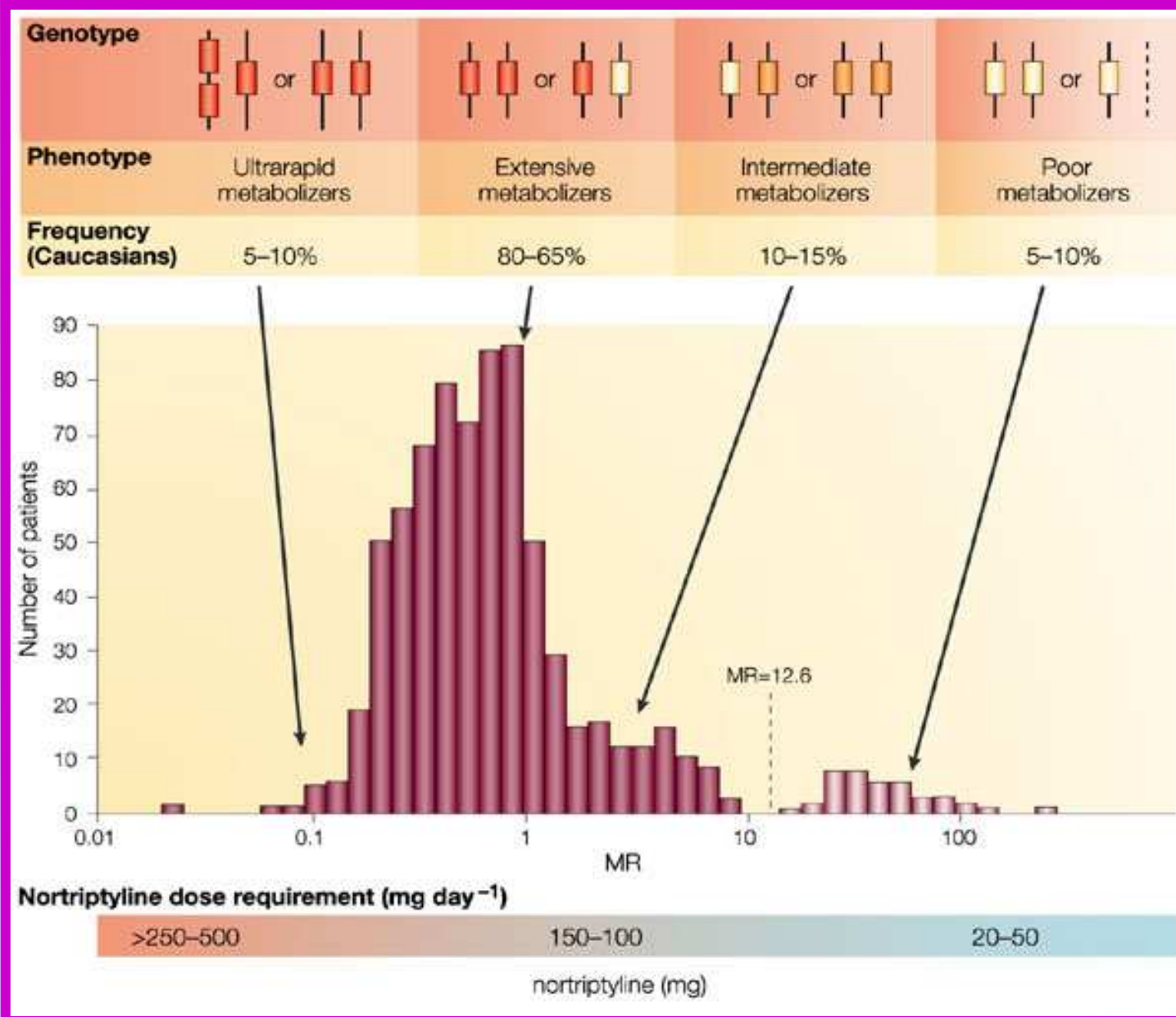
- ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟ ΕΥΡΟΣ

- ΥΠΕΡΤΑΧΕΙΣ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΤΕΣ

ΑΝΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ Ή ΥΠΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- ΦΤΩΧΟΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΤΕΣ

ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ, ΤΑΧΥΚΑΡΔΙΑ, ΞΗΡΟΣΤΟΜΙΑ,
ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑ, ΚΟΠΩΣΗ



Genotype–phenotype relationships of the *CYP2D6*-polymorphism

Nature Reviews Genetics 5; 669-676 (2004)

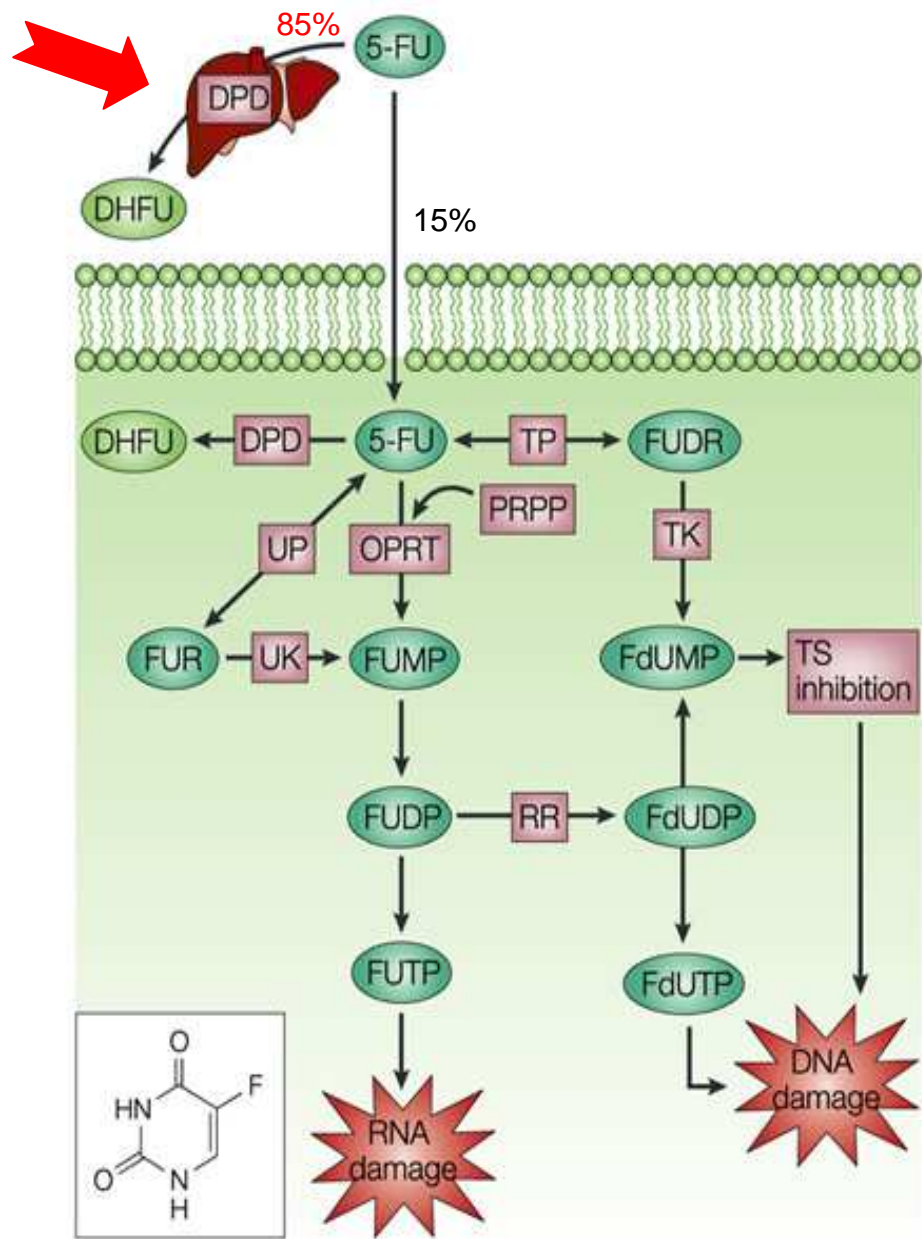
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΤΗΣ 5-ΦΡΟΥΟΡΟΥΡΑΚΙΛΗΣ

REGIMEN	DRUGS INCLUDED
LV5FU2 *	5-FU, Leucovorin
FOLFOX 4, 6, 7	5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin
FOLFIRI	5-FU, Leucovorin, Irinotecan
ECF	5-FU, Epirubicin, Cisplatin

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ

DPYD

- *DPYD* (DPD deficiency)
 - Three common variations account for the majority of known 5-FU toxicity to date
 - IVS14+1 G>A, D949V, and I560S
 - More than 40 different variations in *DPYD* have been identified as causing DPD deficiency
 - Full sequencing is the “gold standard” for identifying mutations



Nature Reviews | Cancer

ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ 5-ΦΛΟΥΟΡΟΥΡΑΚΙΛΗΣ

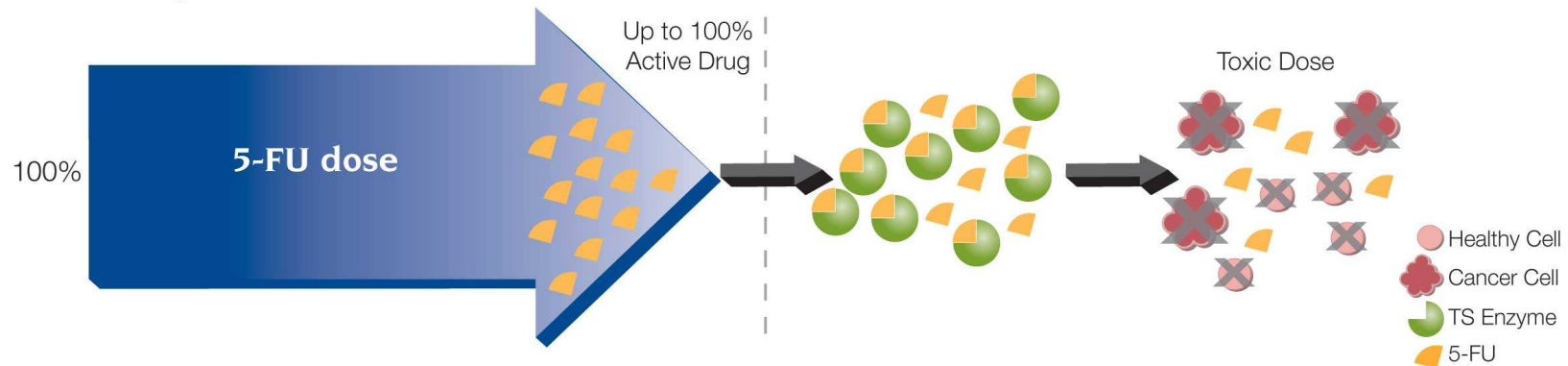
Nature Reviews Cancer. 2003; 3:330-38.

ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ DPD

Μηχανισμός Δράσης

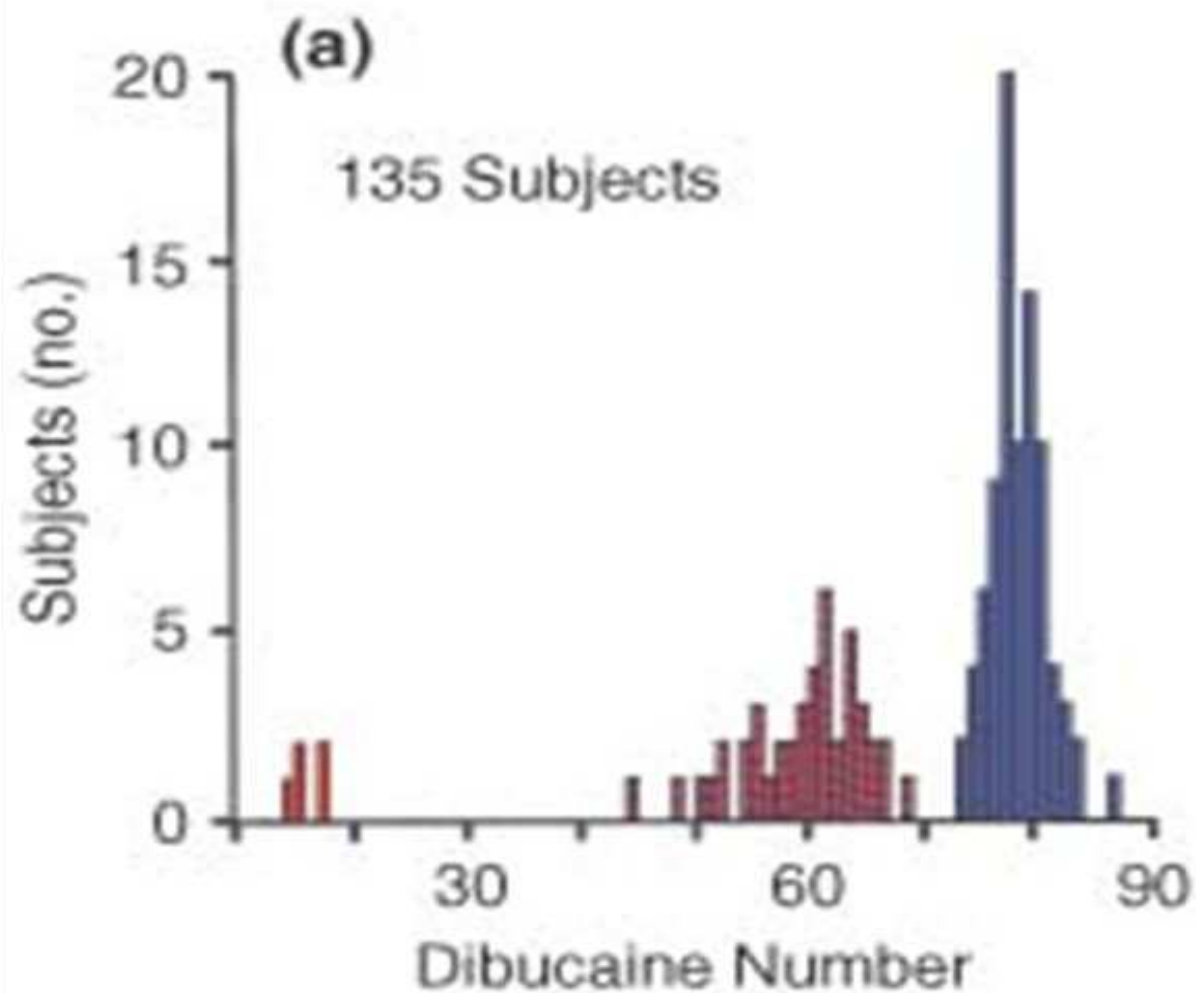
DPD Deficiency

In the presence of certain variations in *DPYD*, lower amounts of DPD enzyme are available to adequately inactivate the normal 5-FU dose. This results in higher levels of active drug in the body prohibiting DNA synthesis and leading to adverse events.



- Variations in *DPYD* can lead to DPD insufficiency
- This results in an inability to inactivate 5-FU leading to increased levels of active drug in the system that can result in greater toxicity

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΒΟΥΤΥΡΟΧΟΛΙΝΕΣΤΕΡΑΣΗΣ



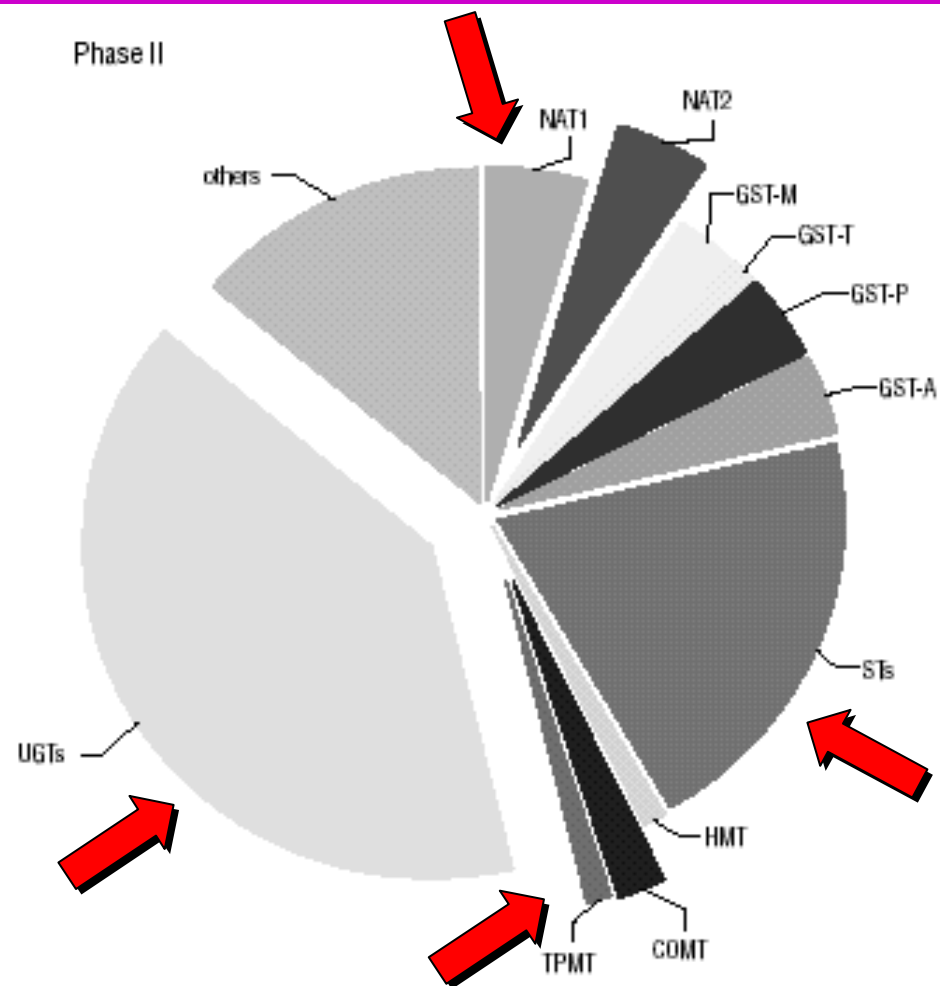
ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗΣ



Table 2. Pharmacogenetics of Phase II Drug Metabolism.*

Drug-Metabolizing Enzyme	Frequency of Variant Poor-Metabolism Phenotype	Representative Drugs Metabolized	Effect of Polymorphism
N-Acetyltransferase 2	52% among white Americans ¹⁰ 17% of Japanese ⁵⁸	Isoniazid ¹⁰ Hydralazine ¹¹ Procainamide ¹²	Enhanced drug effect ¹³
Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 1A1 (TATA-box polymorphism)	10.9% among whites ⁵⁹ 4% of Chinese ⁶⁰ 1% of Japanese ⁶⁰	Irinotecan ⁶¹ Bilirubin ⁶²	Enhanced drug effect ⁶³ Gilbert's syndrome ⁶²
Thiopurine S-methyltransferase	Approximately 1 in 300 whites ^{50,57} Approximately 1 in 2500 Asians ⁵⁷	Mercaptopurine ⁵¹ Azathioprine	Enhanced drug effect (toxicity) ⁵¹⁻⁵³
Catechol O-methyltransferase	Approximately 25% of whites ^{51,64}	Levodopa ^{51,65}	Enhanced drug effect ^{51,65}

* Examples of genetically polymorphic phase II (conjugating) enzymes are listed that catalyze drug metabolism, including selected examples of drugs that have clinically relevant variations in their effects.

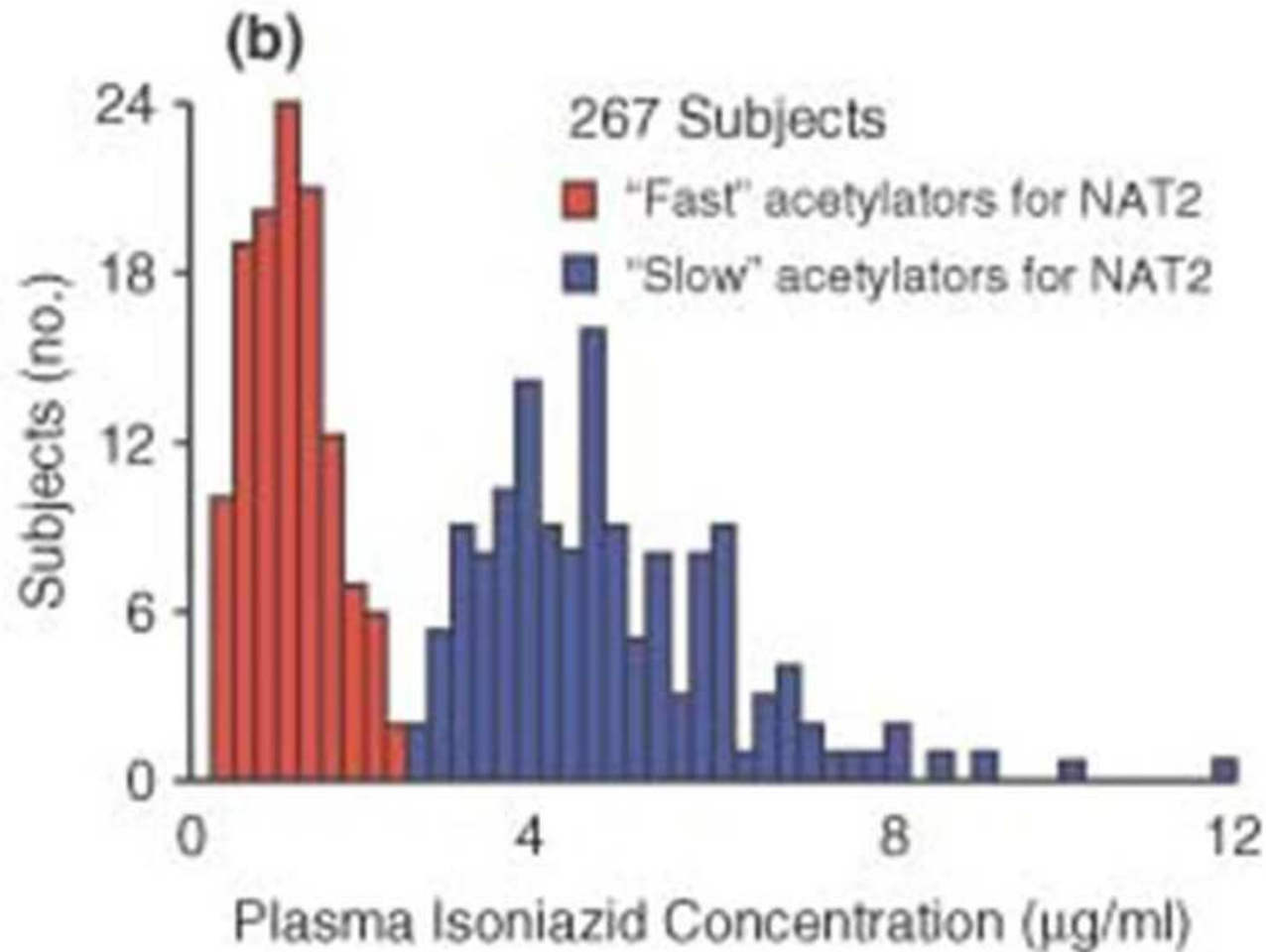


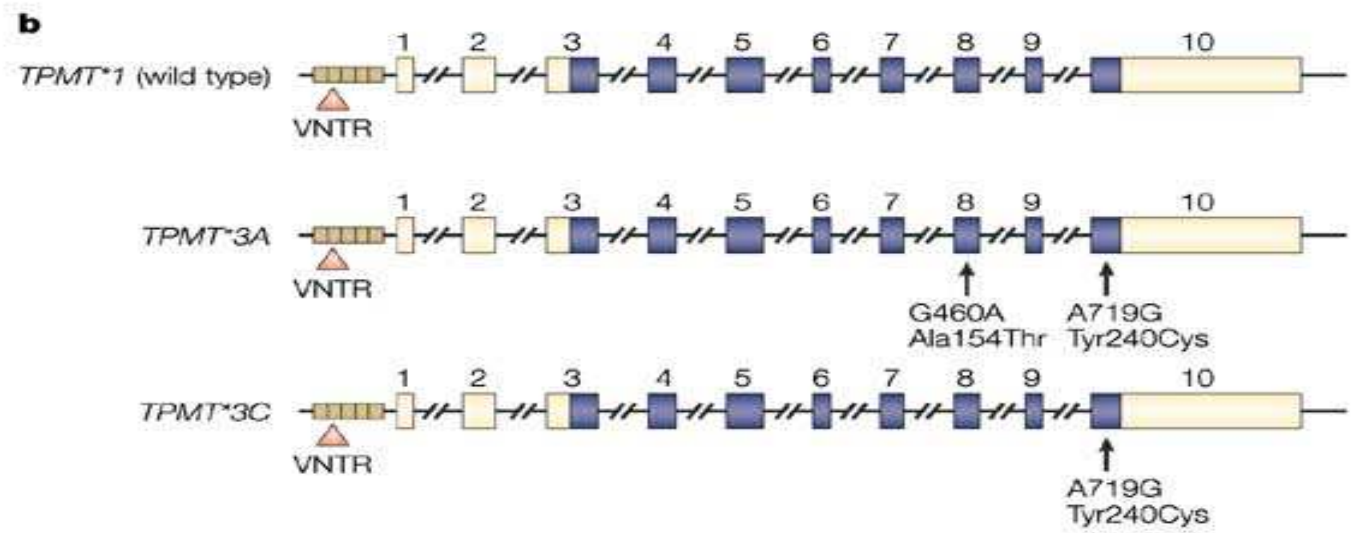
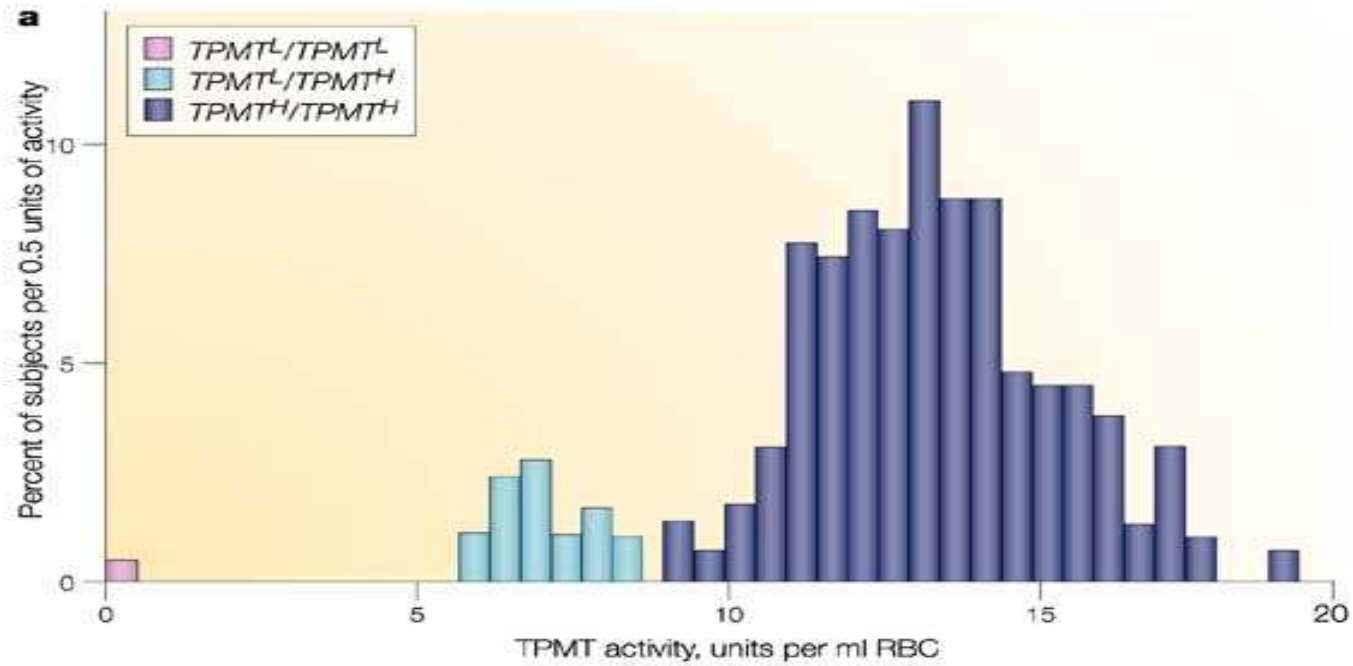
Principal enzymes exhibiting a polymorphism implicated in drug metabolism

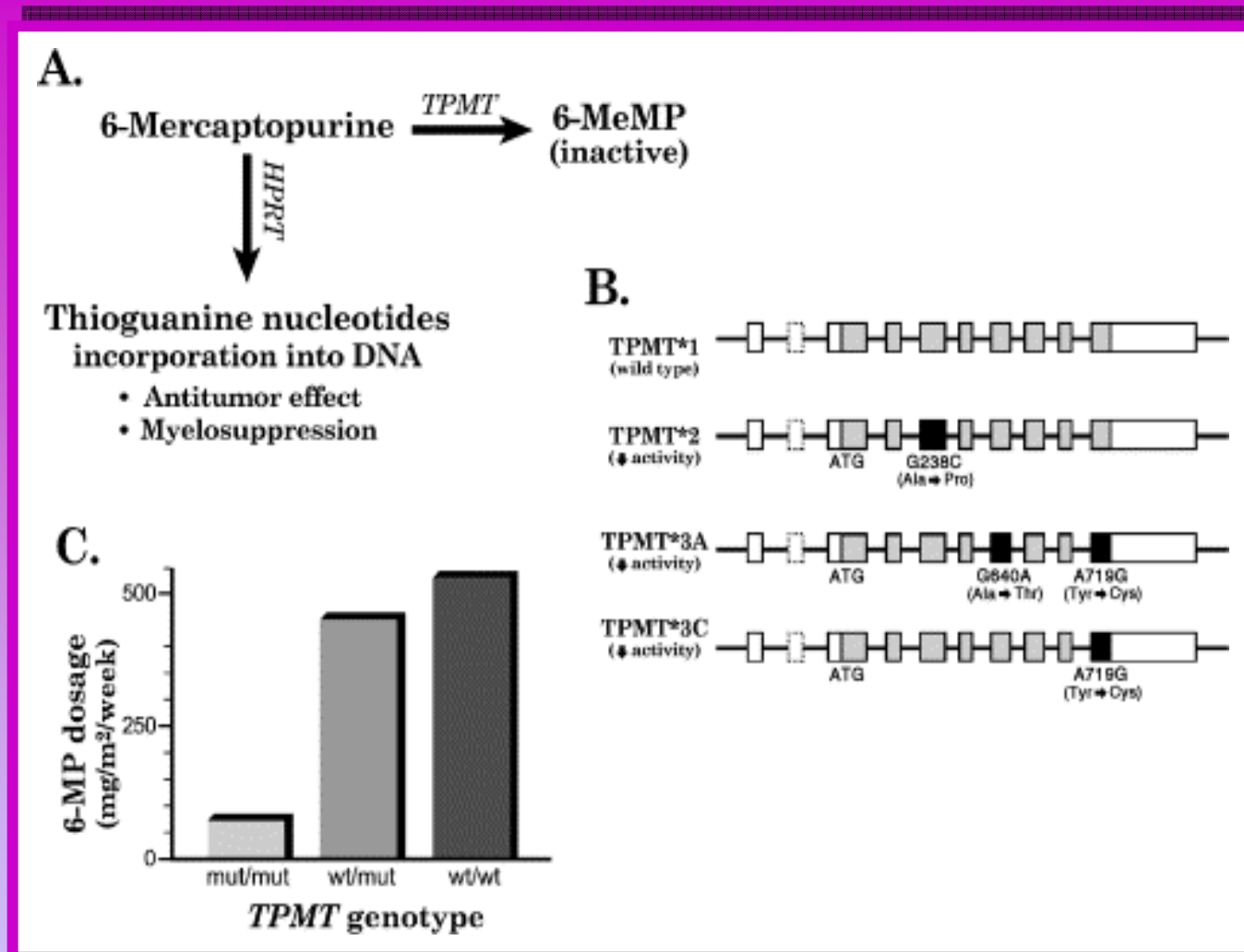
COMT – catechol-O-methyl transferase; GST – glutathion S-transferase; HMT – histamine methyl-transferase; NAT – N-acetyl transferase; STs – sulfotransferases; TPMT – thiopurine methyltransferase; UGTs – uridine 5'-triphosphate glucuronosyl transferases

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ ΓΟΝΙΔΙΟΥ

N - ΑΚΕΤΥΛΟΤΡΑΝΣΦΕΡΑΣΗΣ





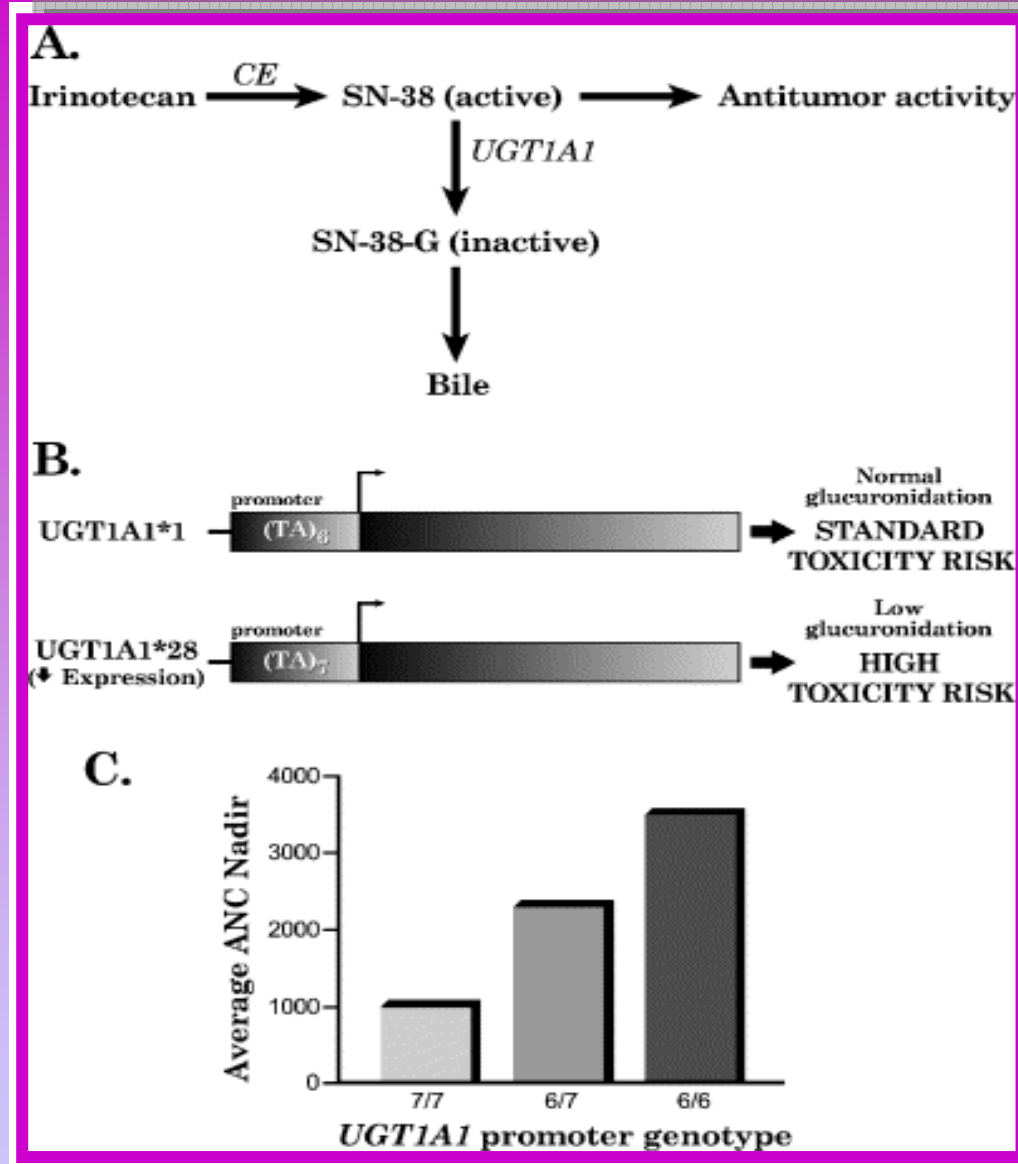


Thiopurine methyltransferase and mercaptopurine therapy.

(A) The anticancer drug 6-mercaptopurine (6-MP) is converted by hypoxanthine phosphoribosyl transferase (HPRT) to thioguanine nucleotides, its active metabolites.

(B) The four major alleles of *TPMT* are shown.

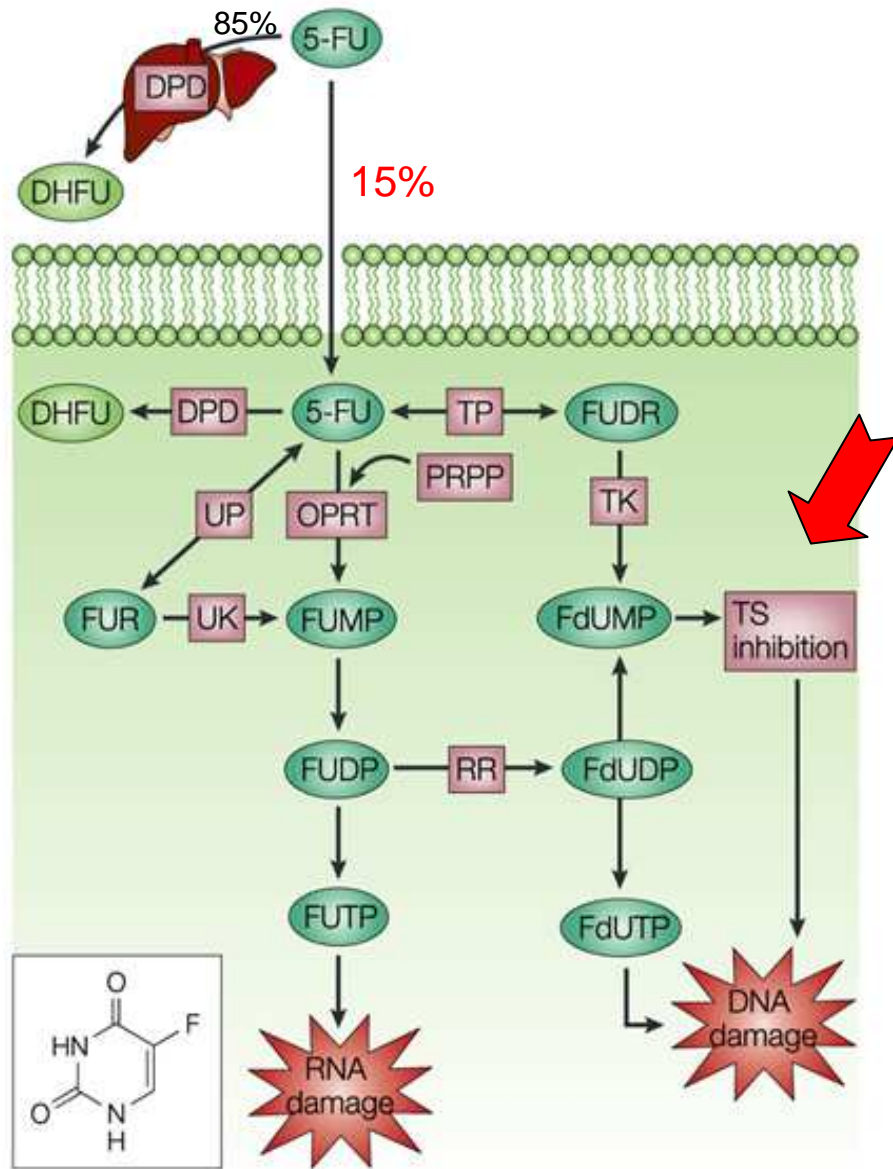
(C) 6-MP dose requirements depend on *TPMT* genotype.



A polymorphism in UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) influences the outcome of irinotecan therapy

ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΕΤΕΡΟΓΕΙΙΑ *TYMS*

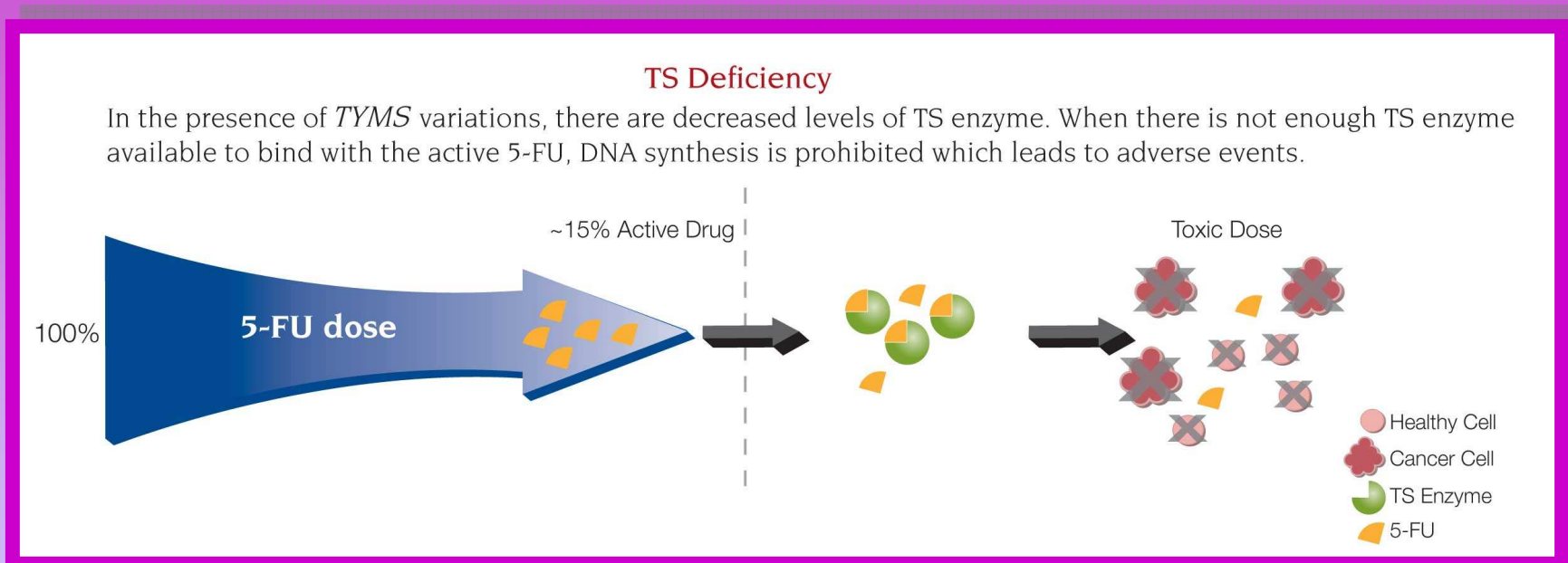
- *TYMS* variations
 - 2R/2R
 - 2R/3R
 - 3R/3R
 - 4R variations have also been described
- The 2R/2R variation confers a 1.4-2.5-fold increased risk for adverse events



Nature Reviews | Cancer

5-Fluorouracil metabolism

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ TS



- Variations in *TYMS* can lead to altered TS expression
- Lower levels of the TS enzyme can lead to
 - Increased levels of active 5-FU
 - Toxicity

ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗΣ

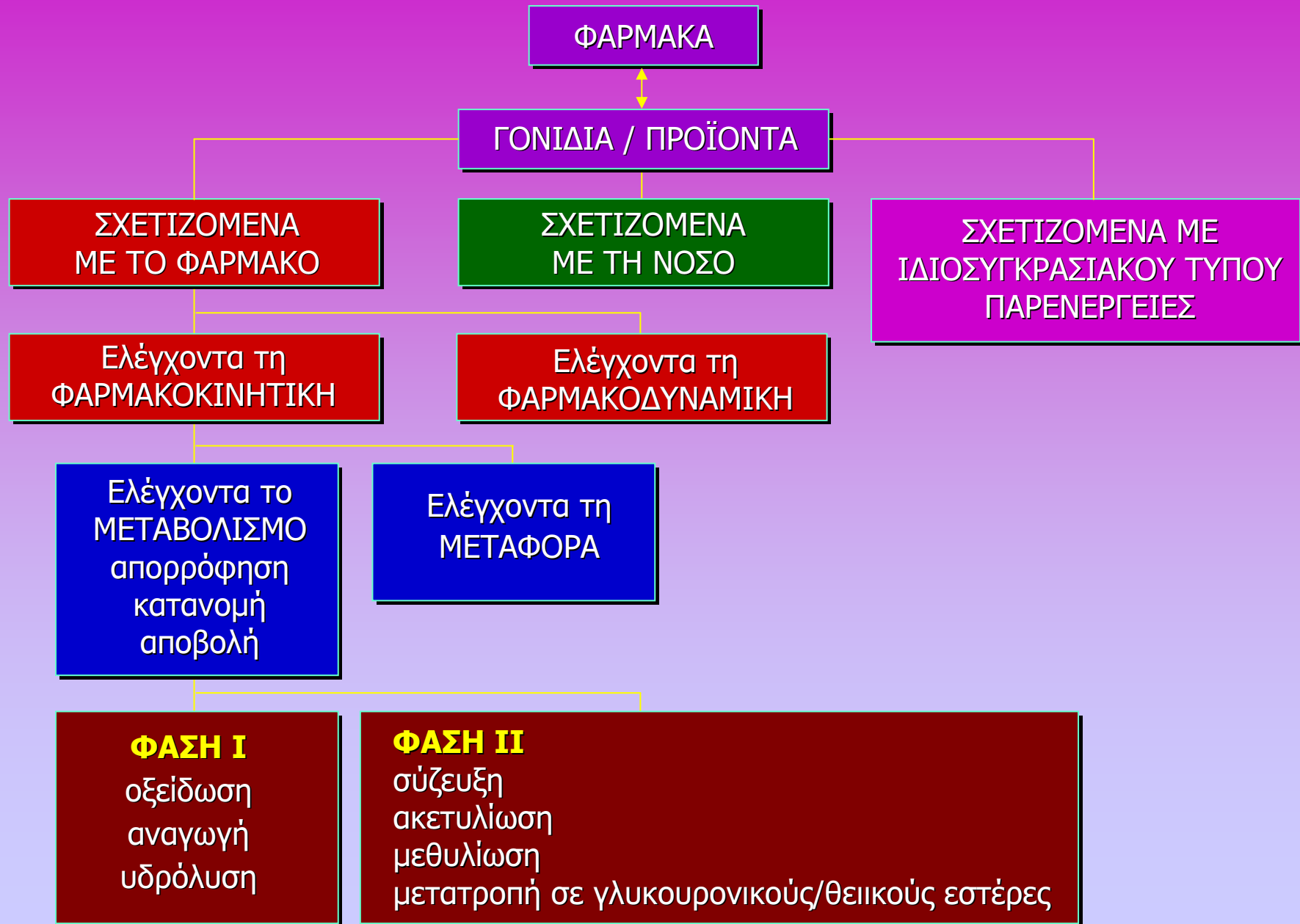
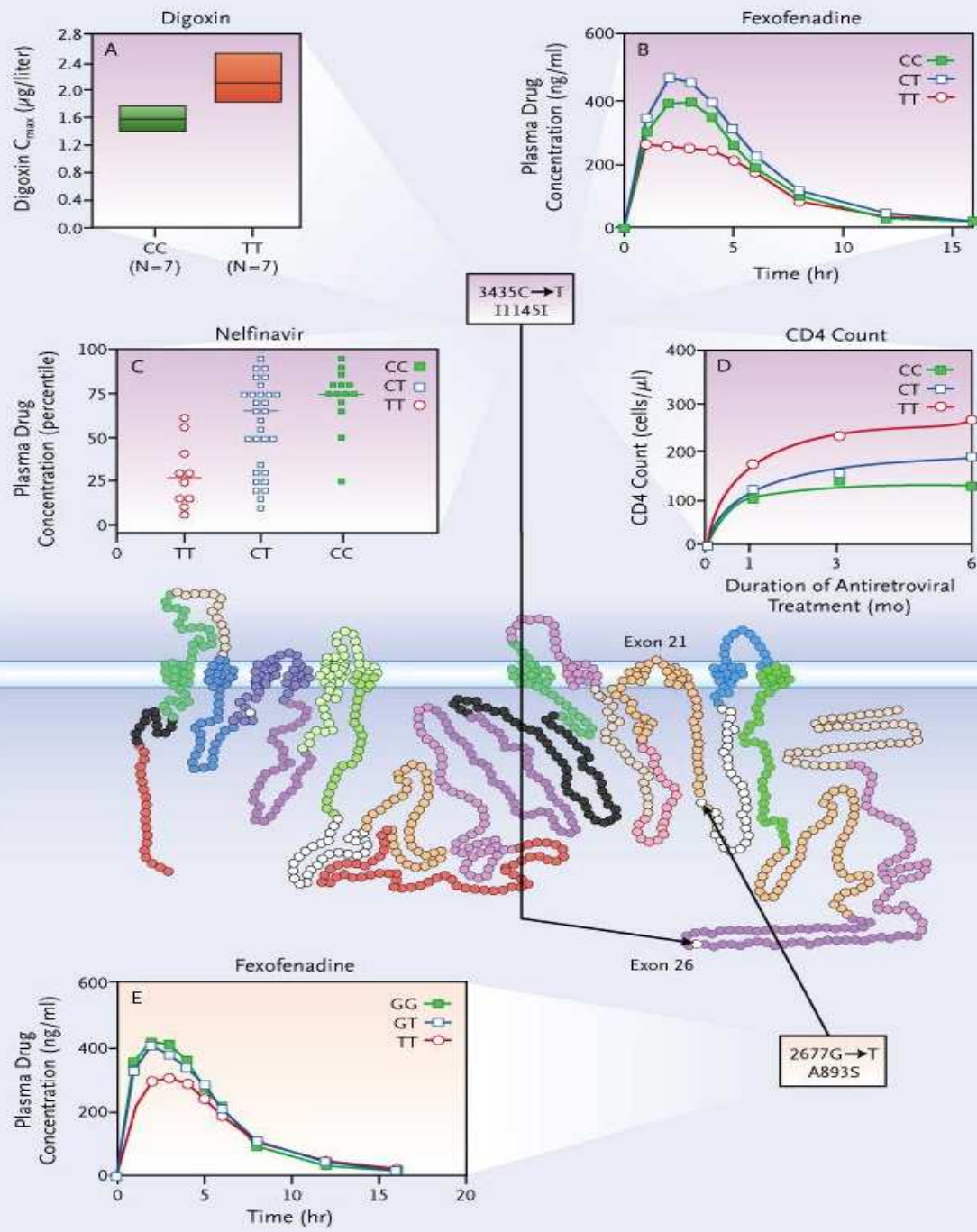


Table 1a | **Pharmacogenetic variants that have been significantly associated with drug response in at least two studies**

Drug transporter

ABCB1	MDR1, P-glycoprotein 1	C3435T	TT patients are less likely to have drug-resistance epilepsy than CC and have increased immune recovery after the initiation of antiretroviral treatment
-------	------------------------	--------	--

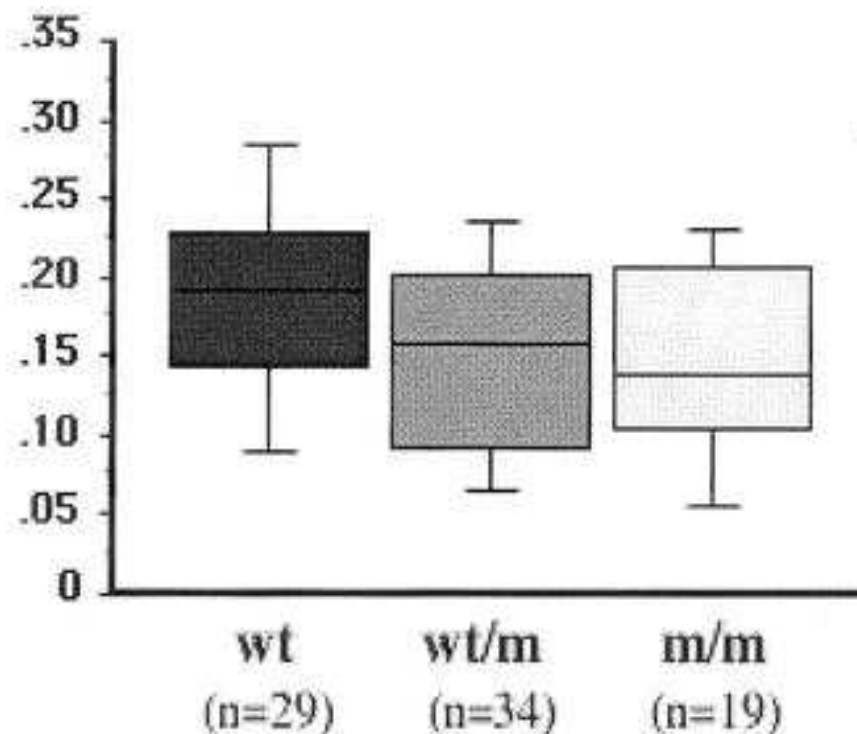
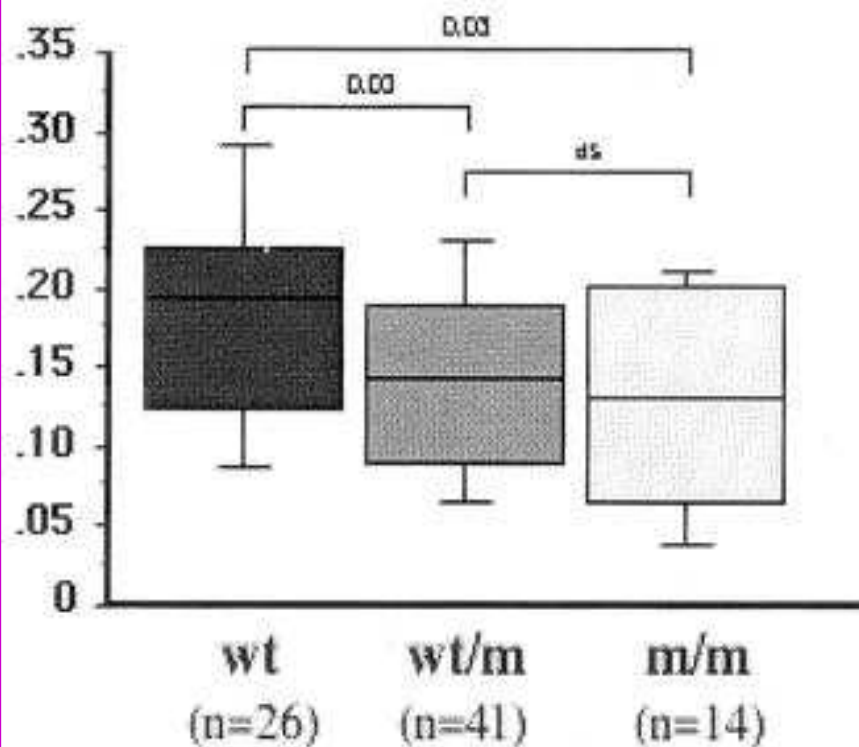


Functional Consequences of Genetic Polymorphisms in the Human P-Glyco-protein Transporter Gene *ABCB1* (or *MDR1*)

NEJM 348(6): 538-549, 2003

G2677T_A (p=0.05, Kruskal-Wallis test)

C3435T (p=0.08, Kruskal-Wallis test)



Influence of *MDR1* G2677(T,A) and C3435T SNP on the tacrolimus dose requirements of kidney transplant recipients 1 month after tacrolimus introduction

ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗΣ

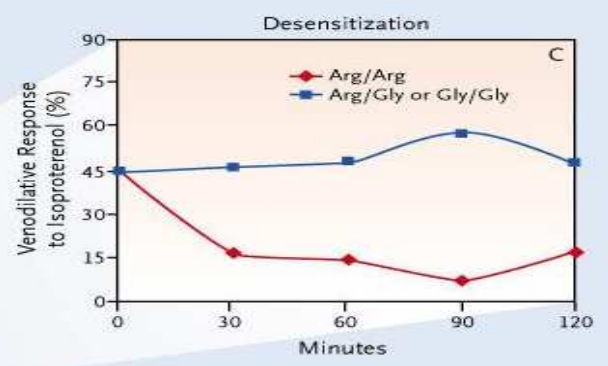
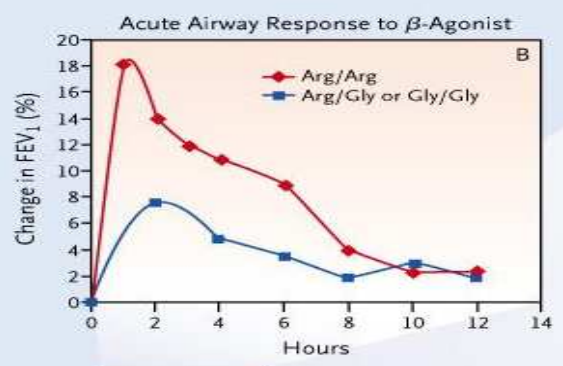
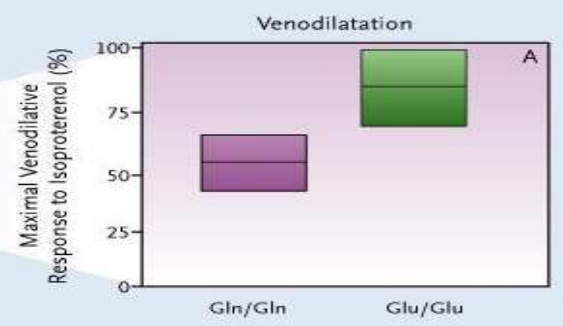


Table 1. Genetic Polymorphisms in Drug Target Genes That Can Influence Drug Response.*

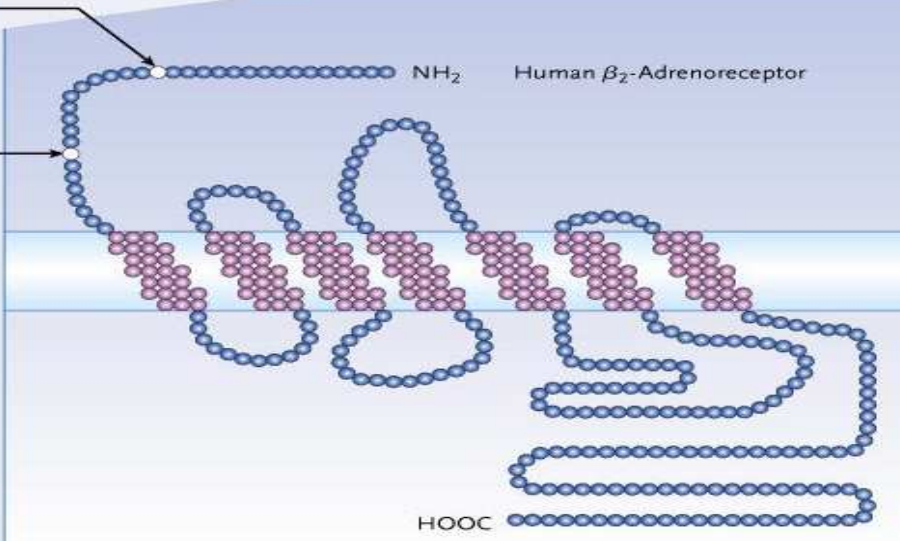
Gene or Gene Product	Medication	Drug Effect Associated with Polymorphism
ACE	ACE inhibitors (e.g., enalapril) Fluvastatin	Renoprotective effects, blood-pressure reduction, reduction in left ventricular mass, endothelial function ³²⁻⁴⁰ Lipid changes (e.g., reductions in low-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B); progression or regression of coronary atherosclerosis ⁴¹
Arachidonate 5-lipoxygenase	Leukotriene inhibitors	Improvement in FEV ₁ ⁴²
β_2 -Adrenergic receptor	β_2 -Agonists (e.g., albuterol)	Bronchodilatation, susceptibility to agonist-induced desensitization, cardiovascular effects ⁴³⁻⁵⁰
Bradykinin B2 receptor	ACE inhibitors	ACE-inhibitor-induced cough ⁵¹
Dopamine receptors (D2, D3, D4)	Antipsychotics (e.g. haloperidol, clozapine)	Antipsychotic response (D2, D3, D4), antipsychotic-induced tardive dyskinesia (D3), antipsychotic-induced acute akathisia (D3) ⁵²⁻⁵⁶
Estrogen receptor- α	Conjugated estrogens Hormone-replacement therapy	Increase in bone mineral density ⁵⁷ Increase in high-density lipoprotein cholesterol ⁵⁸
Glycoprotein IIIa subunit of glycoprotein IIb/IIIa	Aspirin or glycoprotein IIb/IIIa inhibitors	Antiplatelet effect ⁵⁹
Serotonin (5-hydroxytryptamine) transporter	Antidepressants (e.g., clomipramine, fluoxetine, paroxetine)	5-Hydroxytryptamine neurotransmission, antidepressant response ⁶⁰⁻⁶²

* The examples shown are illustrative and not representative of all published studies, which exceed the scope of this review. ACE denotes angiotensin-converting enzyme, and FEV₁ forced expiratory volume in one second.

Gln or Glu at codon 27



Arg or Gly at codon 16



Functional Consequence of Genetic Polymorphisms in the B₂-Adrenoreceptor (Coded by the *ADRB2* Gene) at Codons 16 and 27

NEJM 348(6): 538-549, 2003

ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗΣ



Table 2. Genetic Polymorphisms in Disease-Modifying or Treatment-Modifying Genes That Can Influence Drug Response.*

Gene or Gene Product	Disease or Response Association	Medication	Influence of Polymorphism on Drug Effect or Toxicity
Adducin	Hypertension	Diuretics	Myocardial infarction or strokes ⁶⁹
Apolipoprotein E (APOE)	Progression of atherosclerosis, ischemic cardiovascular events	Statins (e.g., simvastatin)	Enhanced survival ^{70,71}
Apolipoprotein E (APOE)	Alzheimer's disease	Tacrine	Clinical improvement ⁷²
HLA	Toxicity	Abacavir	Hypersensitivity reaction ^{73,74}
Cholesterol ester transfer protein (CETP)	Progression of atherosclerosis	Statins (e.g., pravastatin)	Slowing of progression of atherosclerosis by pravastatin ⁷⁵
Ion channels (HERG, KvLQT1, Mink, MiRP1)	Congenital long-QT syndrome	Erythromycin, terfenadine, cispripide, clarithromycin, quinidine	Increased risk of drug-induced torsade de pointes ⁷⁶⁻⁷⁸
Methylguanine methyltransferase (MGMT)	Glioma	Carmustine	Response of glioma to carmustine ⁶³
<i>Parkin</i>	Parkinson's disease	Levodopa	Clinical improvement and levodopa-induced dyskinesias ⁷⁹
Prothrombin and factor V	Deep-vein thrombosis and cerebral-vein thrombosis	Oral contraceptives	Increased risk of deep-vein and cerebral-vein thrombosis with oral contraceptives ⁸⁰
Stromelysin-1	Atherosclerosis progression	Statins (e.g., pravastatin)	Reduction in cardiovascular events by pravastatin (death, myocardial infarction, stroke, angina, and others); reduction in risk of repeated angioplasty ⁸¹

* The examples shown are illustrative and not representative of all published studies, which exceed the scope of this review.

HER-2Neu

HER-3
HER-4

BCR-ABL

C-kit

Ογκογονίδιο
PDGF

Υποδοχέας
EDGF

Πρωτεΐνη

Πρωτεΐνη

Πρωτεΐνη

Υποδοχέας
PDGF

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΥΡΟΣΙΝΙΚΗΣ ΚΙΝΑΣΗΣ

ΑΠΟΠΤΩΣΗ ↓ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ ↑

HER-2Neu

HER-3
HER-4

BCR-ABL

C-kit

Ογκογονίδιο
PDGF

Υποδοχέας
EDGF

Πρωτεΐνη

Πρωτεΐνη

Πρωτεΐνη

Υποδοχέας
PDGF

Trastuzumab
(Herceptin)

Gelatinib (Iressa)

Erlotinib (Tarceva)

Imatinib (Gleevec)

Imatinib (Gleevec)

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΤΥΡΟΣΙΝΙΚΗΣ ΚΙΝΑΣΗΣ

ΑΠΟΠΤΩΣΗ ↑ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΣ ↓

Ca Μαστού

NSLC
Ca Κεφαλής/
Τραχήλου
Ca Ωθηκών

Χημειοάντοχα
και Ακτινοάντοχα
Σαρκώματα
Μαλακών μορίων

Χρόνια
Μυελογενής
Λευχαιμία

Μυελοϋπερ-
πλαστικό
Σύνδρομο
Σύνδρομο
Υπερρωσινοφιλίας

ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ ΜΕΛΕΤΗΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗΣ



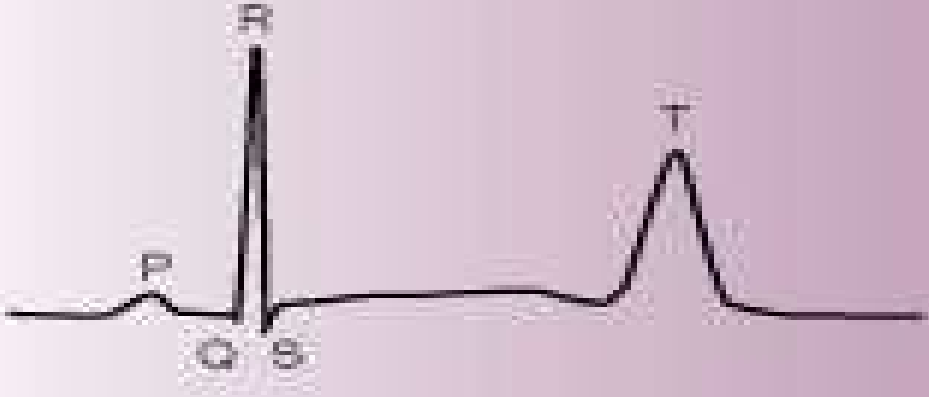
ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΙΔΙΟΣΥΓΚΡΑΣΙΑΚΟΥ ΤΥΠΟΥ

- 1. Σύνδρομο Παράτασης Διαστήματος QT-
Κοιλιακές Αρρυθμίες**
- 2. Ραβδομυόλυση**
- 3. Οξεία Ηπατική Ανεπάρκεια**
- 4. Ακοκκιοκυταραιμία**

Table 2. Risk Factors for Drug-Induced Torsade de Pointes.*

Female sex¹⁰
Hypokalemia^{11,12}
Bradycardia^{11,12}
Recent conversion from atrial fibrillation, especially with a QT-prolonging drug^{13,14}
Congestive heart failure¹⁵
Digitalis therapy¹⁶
High drug concentrations (with the exception of quinidine)
Rapid rate of intravenous infusion with a QT-prolonging drug¹⁷
Base-line QT prolongation¹⁶
Subclinical long-QT syndrome^{18,19}
Ion-channel polymorphisms²⁰⁻²²
Severe hypomagnesemia

* Studies providing evidence of the effects are cited in the table.

	
Condition	Long QT syndrome
Genes	<ul style="list-style-type: none"> KCNQ1 KCNH2 KCNF1 KCNEX2 SCN5A

Predictive testing for complex genetic traits in families:
sudden cardiac death

Table 1. Drugs That May Cause Torsade de Pointes.*

Drugs commonly involved

Disopyramide
Dofetilide
Ibutilide
Procainamide
Quinidine
Sotalol
Bepridil

Other drugs†

Amiodarone
Arsenic trioxide
Cisapride
Calcium-channel blockers: lidoflazine (not marketed in the United States)
Antiinfective agents: clarithromycin, erythromycin, halofantrine, pentamidine, sparfloxacin
Antiemetic agents: domperidone, droperidol
Antipsychotic agents: chlorpromazine, haloperidol, mesoridazine, thioridazine, pimozide
Methadone

* Further information on the strength of the evidence linking various drugs to torsade de pointes may be found at <http://www.torsades.org>.

† The level of risk associated with these drugs depends on the dose and the population being treated; in general, the risk is probably less than 1 percent.

Epidemiology - AAPCC 2001

TABLE 18. Categories with Largest Numbers of Deaths

Category	No.	% of All Exposures in Category
Analgesics	531	0.221
Sedative/hypnotics/antipsychotics	266	0.266
Antidepressants	255	0.275
Stimulants and street drugs	207	0.464
Cardiovascular drugs	153	0.280
Alcohols	108	0.168
Chemicals	60	0.106
Anticonvulsants	59	0.187
Gases and fumes	49	0.118
Antihistamines	44	0.066
Muscle relaxants	42	0.228
Hormones and hormone antagonists	36	0.073
Cleaning substances	26	0.012
Automotive products	24	0.173
Asthma therapies	19	0.108
Pesticides	17	0.019

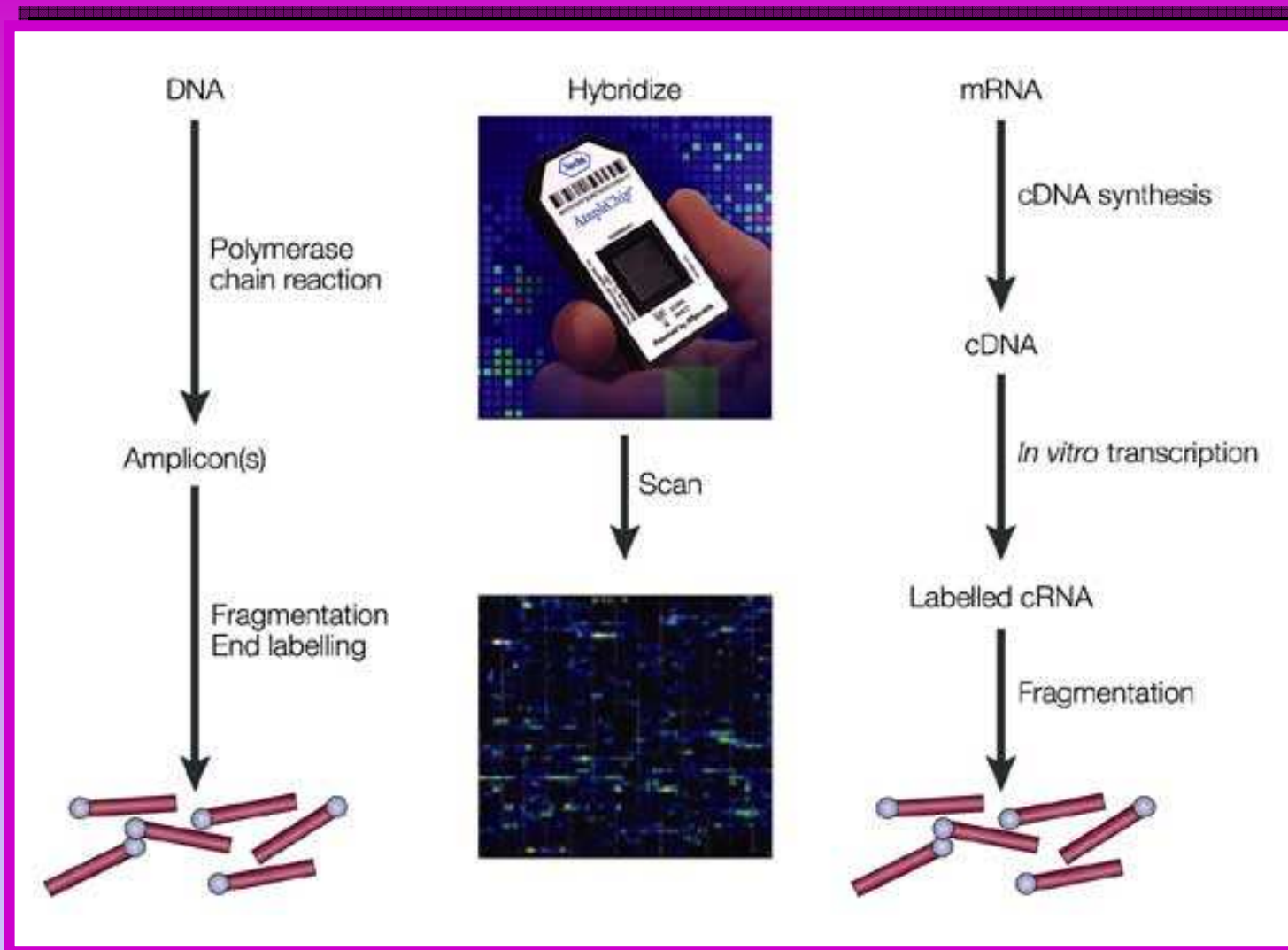
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ- ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ

- POLYMERASE CHAIN REACTION (PCR)
- Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)
- Single-Stranded Conformation Polymorphism (SSCP)
- Temperature or Denaturing Gradient Gel Electrophoresis (TGGE/DGGE)

**BIO-ΜΙΚΡΟΣΥΣΤΟΙΧΙΕΣ DNA
(DNA BIO-CHIPS)**

cDNA BIO-CHIPS

**BIO-CHIPS
ΟΛΙΓΟΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΙΩΝ**



Oligonucleotide microarray-based genetic variation detection or gene-expression analysis

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗΣ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

ΜΕΓΙΣΤΗ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ
ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ
ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
ΕΠΑΝΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ
ΝΟΣΩΝ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ

- **ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ**
- **ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑ**
- **ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑ**
- **ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΑ**
- **ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ**
- **ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑ**
- **ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ**
- **ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ**

**ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΕΣ
ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΣΤΗΝ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ**

Table 1 Drugs with available pharmacogenetic tests

Drug name	Pharmacogenetic test	Test name ^a	Pharmacogenetic Information in drug label (drug label URL ^b)
Abacavir	HLA-B*5701	HLA-B5701 test	"Prior to initiating therapy with abacavir, screening for the HLA-B*5701 allele is recommended; this approach has been found to decrease the risk of hypersensitivity reaction." (Ziagen (abacavir) label: http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/020977s019,020978s022lbl.pdf)
5-FU	DPYD	TheraGuide 5-FU	"Efudex should not be used in patients with dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency." (Efudex (fluorouracil) label: http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/016831s049lbl.pdf)
Irinotecan	UGT1A1*28	Invader UGT1A1 Molecular Assay	"When administered in combination with other agents, or as a single-agent, a reduction in the starting dose by at least one level of CAMPOSTAR should be considered for patients known to be homozygous for the UGT1A1*28 allele." (Camptosar (irinotecan) label: http://www.fda.gov/cder/foi/label/2006/020571s030lbl.pdf)
Azathioprine 6-Mercaptopurine	TPMT	Prometheus TPMT Genetics	"It is recommended that consideration be given to either genotype or phenotype patients for TPMT." (Imuran (azathioprine) label: http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/016324s031,017391s014lbl.pdf)
Warfarin	CYP2C9 VKORC1	Cytochrome P450 2C9 and VKORC1 warfarin genotyping	"The lower initiation doses should be considered for patients with certain genetic variations in CYP2C9 and VKORC1 enzymes." (Coumadin (warfarin) label: http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/009218s105lblv2.pdf)
Tamoxifen	CYP2D6	Tamoxifen response	No information on CYP2D6 genotype and response to tamoxifen on drug label. (Tamoxifen label: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=4262)
Carbamazepine Phenytoin	HLA-B*1502	HLA B*1502 carbamazepine sensitivity	"Patients with ancestry in genetically at-risk populations should be screened for the presence of HLA-B*1502 prior to initiating treatment with Tegretol. Patients testing positive for the allele should not be treated with Tegretol unless the benefit clearly outweighs the risk." (Tegretol (carbamazepine) label: http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/016608s098lbl.pdf)
Clozapine	HLA-DQB1	Clozapine	No information on HLA-DQB1 genotype and response to clozapine on drug label. (Clozaril (clozapine) label: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=8631)

Warfarin Pharmacogenomics

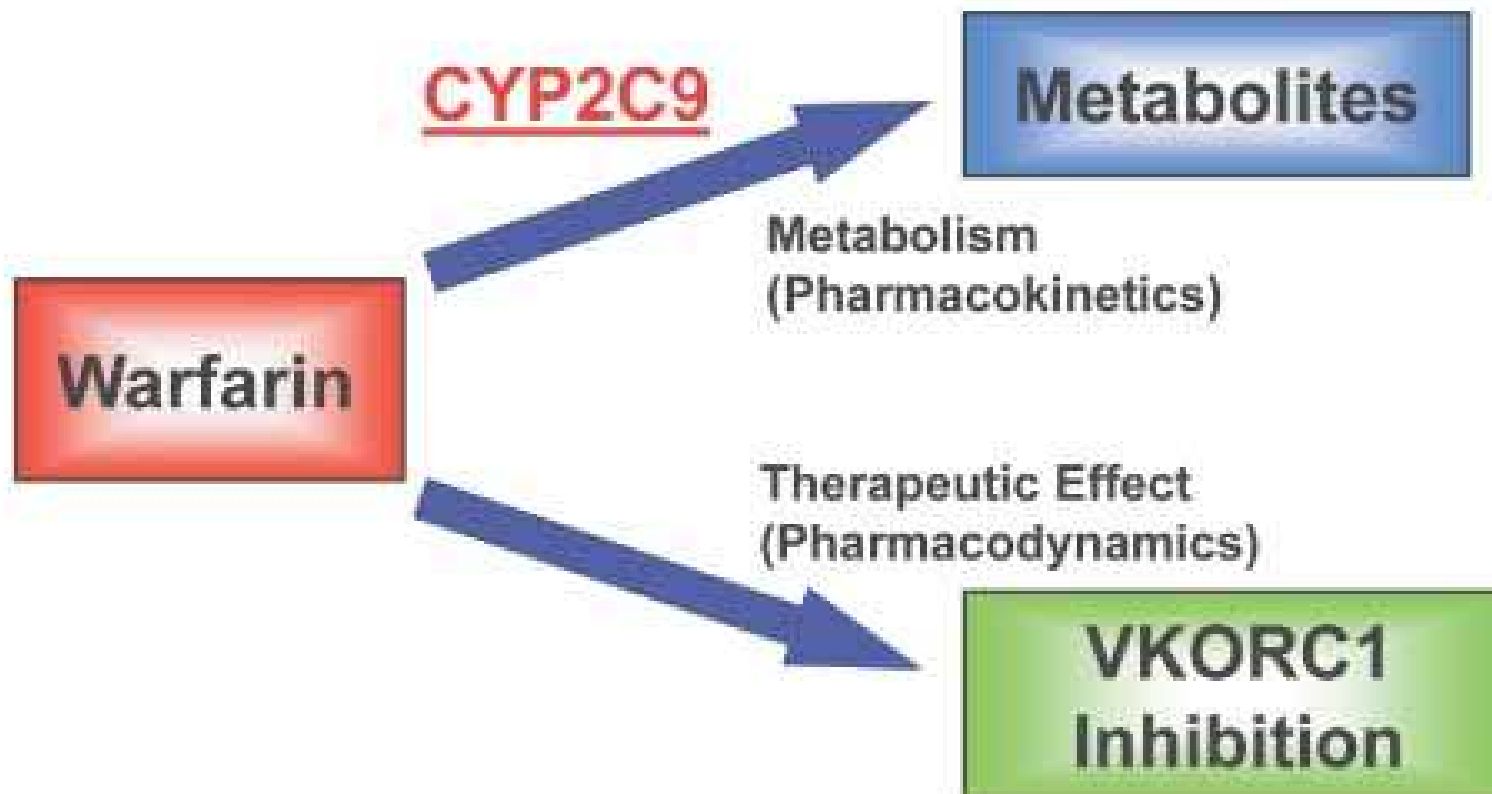


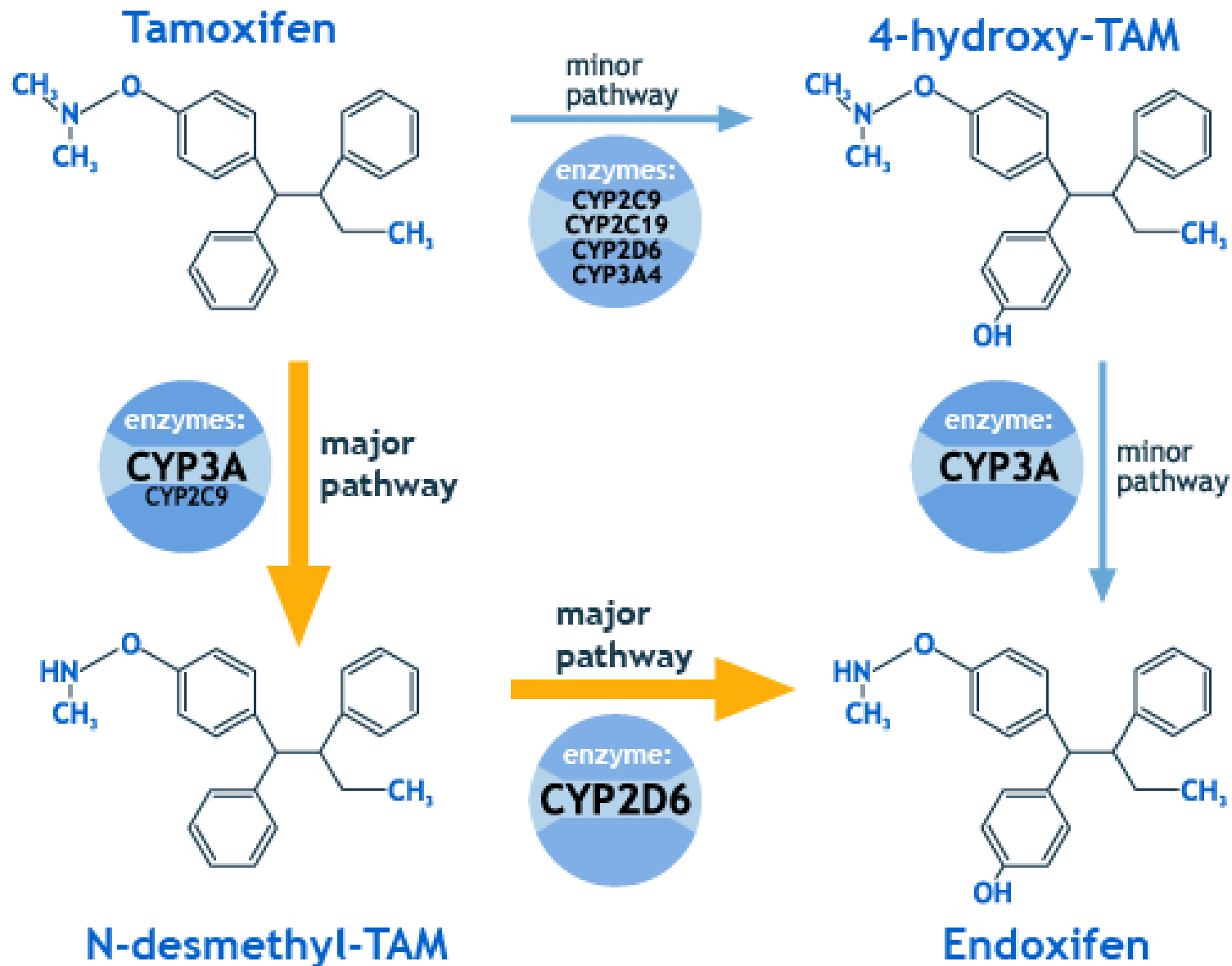
Table 1
***CYP2C9* Alleles and Effect on Enzyme Metabolism**

<i>CYP2C9</i> Allele	Nucleotide Change	Effect on Enzyme Metabolism
*1	None (wild type)	Normal (extensive) activity
*2	430C>T	Reduced activity
*3	1075A>C	Minimal activity
*4	1076T>C	Reduced activity
*5	1080C>G	Reduced activity
*6	818delA	No activity
*11	1003C>T	Reduced activity

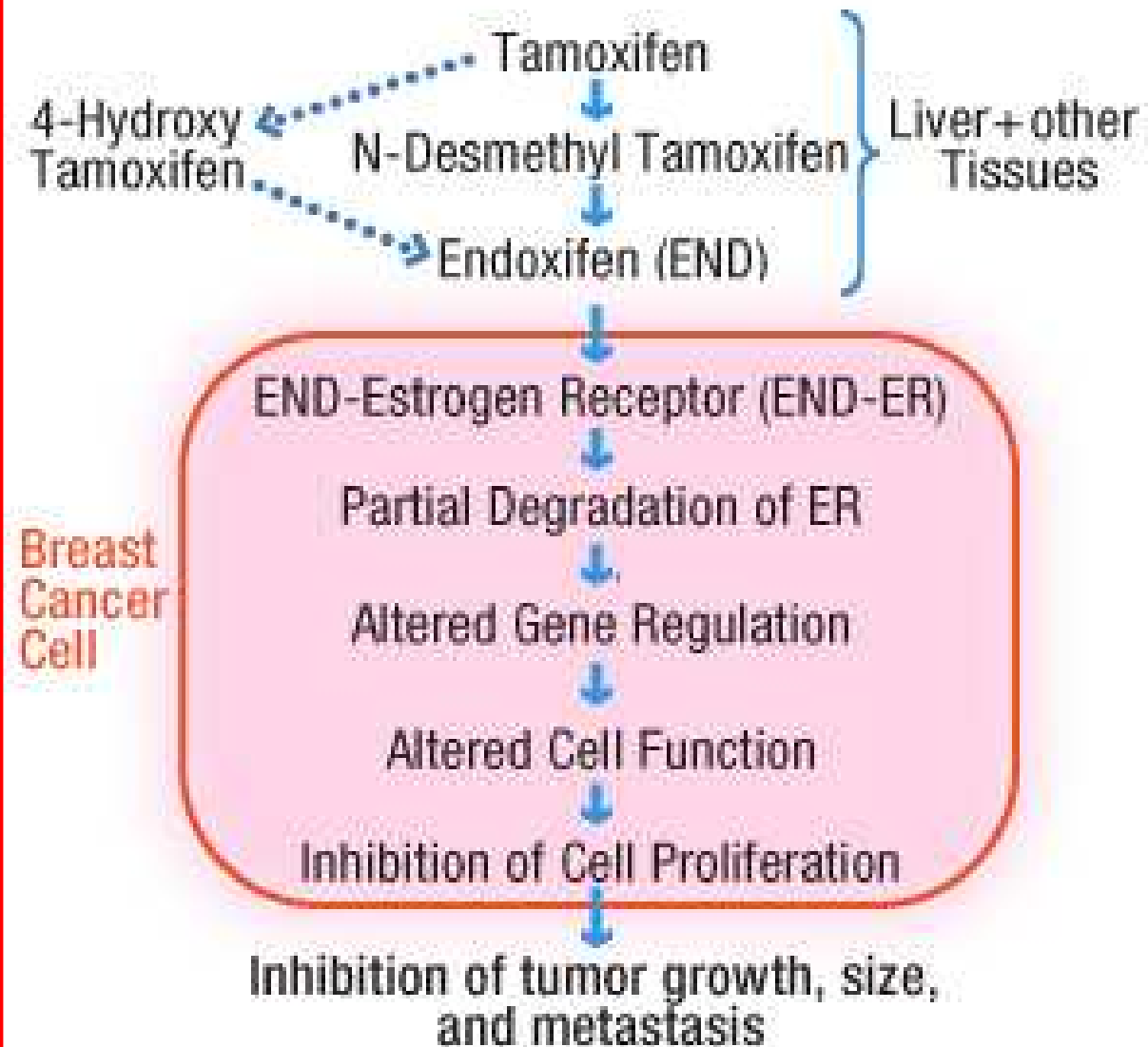
Table 2
Sensitivity to Warfarin Based on Combined *CYP2C9* and *VKORC1* Genotypes

Warfarin sensitivity	<i>CYP2C9</i> genotype	<i>VKORC1</i> promoter genotype
Normal	*1/*1	G/A
Less than normal	*1/*1	G/G
Mild	*1/*2 *2/*2 *1/*3	G/G
	*2/*3	
Moderate	*1/*2 *2/*2 *1/*3	G/A
	*1/*1	
	*3/*3	
High	*2/*3	G/A
	*1/*2	
	*3/*3	
Very high	*2/*2 *1/*3 *2/*3 *3/*3	A/A

From Tamoxifen to Endoxifen via CYP2D6



Outline of Action of Endoxifen on Breast Cancer Tissues



Trastuzumab	HER2	PathVysion HER2 DNA Probe Kit	"Detection of HER2 protein overexpression is necessary for selection of patients appropriate for Herceptin therapy because these are the only patients studied for whom benefit has been shown. Assessment for HER2 overexpression and of HER2 gene amplification should be performed by laboratories with demonstrated proficiency in the specific technology being utilized." (Herceptin (trastuzumab) label: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=8221)
Dasatinib Imatinib	BCR-ABL (BCR and ABL1 translocation)	BCR-ABL quantitation in CML; BCR-ABL mutations in CML	"SPRYCEL is also indicated for the treatment of adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) with resistance or intolerance to prior therapy." (Sprycel (dasatinib) label: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=8592)
Tetrabenazine	CYP2D6	AmpliChip CYP450 Test	"Patients should be genotyped for CYP2D6 prior to treatment with daily doses of tetrabenazine over 50 mg. Patients who are poor metabolizers should not be given daily doses greater than 50 mg." (Xenazine (tetrabenazine) label: http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/021894lbl.pdf)

5-FU, 5-fluorouracil; CML, chronic myelogenous leukemia; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; TPMT, thiopurine methyltransferase.

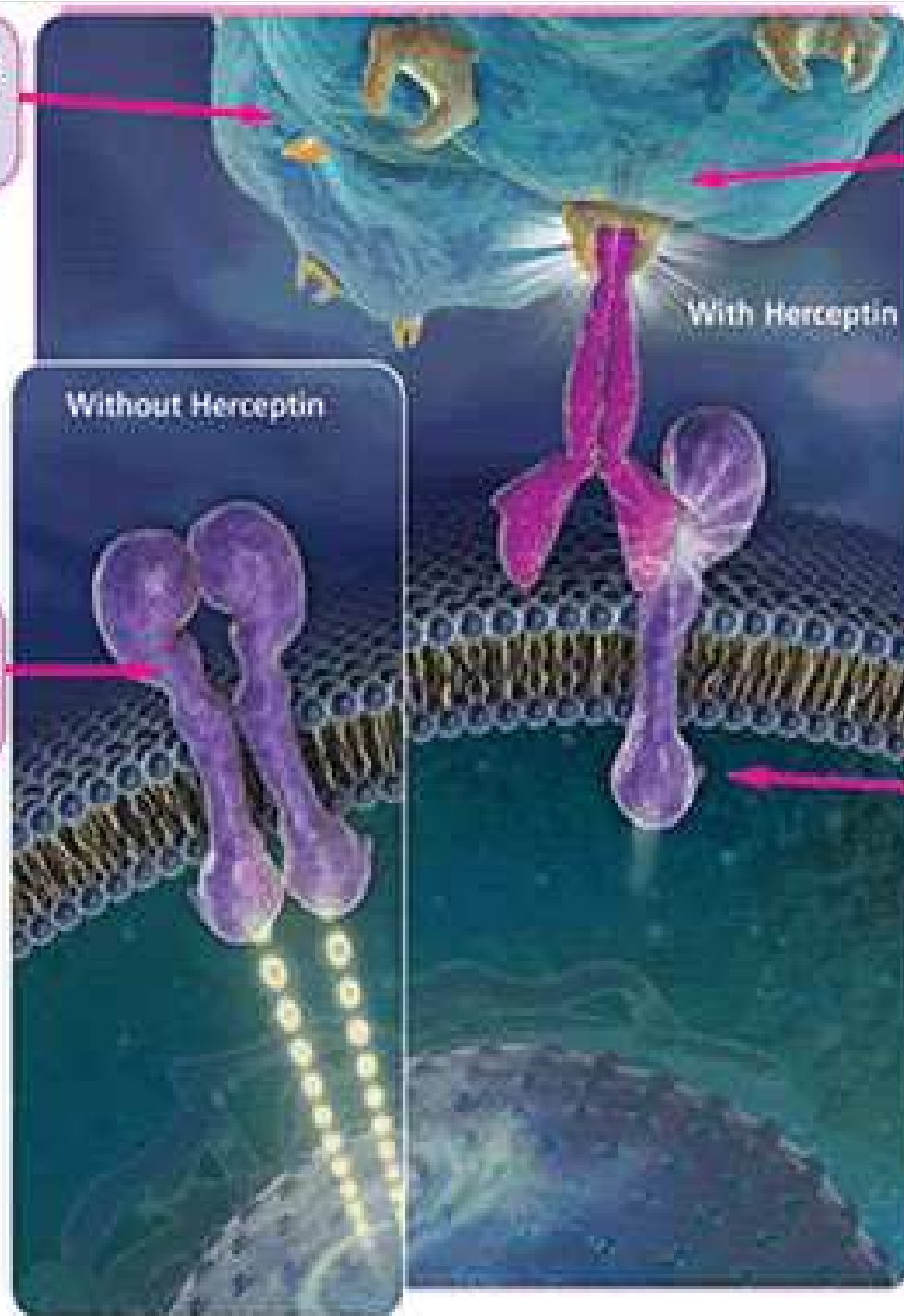
^aThe names of specific pharmacogenetic tests are provided for information purposes only as examples of available tests and do not constitute an endorsement of any particular test or vendor. ^bAll URLs were retrieved on 3 March 2009. Pharmacogenetic tests and vendors of these tests were identified through Internet searches using the Google search engine (<http://www.google.com>) and by searching the Food and Drug Administration (FDA) website (<http://www.fda.gov>) and the Pharmacogenomics Reporter website (<http://www.genomeweb.com/newsletter/pharmacogenomics-reporter>) using gene names, variant names, and/or drug names as query terms. For each drug, the most recent drug label was retrieved from the FDA website (<http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA/index.cfm>); if the most recent drug label version was unavailable from the FDA but was available at DailyMed, the label was retrieved from DailyMed (<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm>).

Immune cells targeting cancerous cells bound by Herceptin

Herceptin is the only approved HER2 therapy designed to bind to HER2+ tumor cells and flag them for destruction by the immune system

Dimerized HER2 receptors signal tumor cells to proliferate

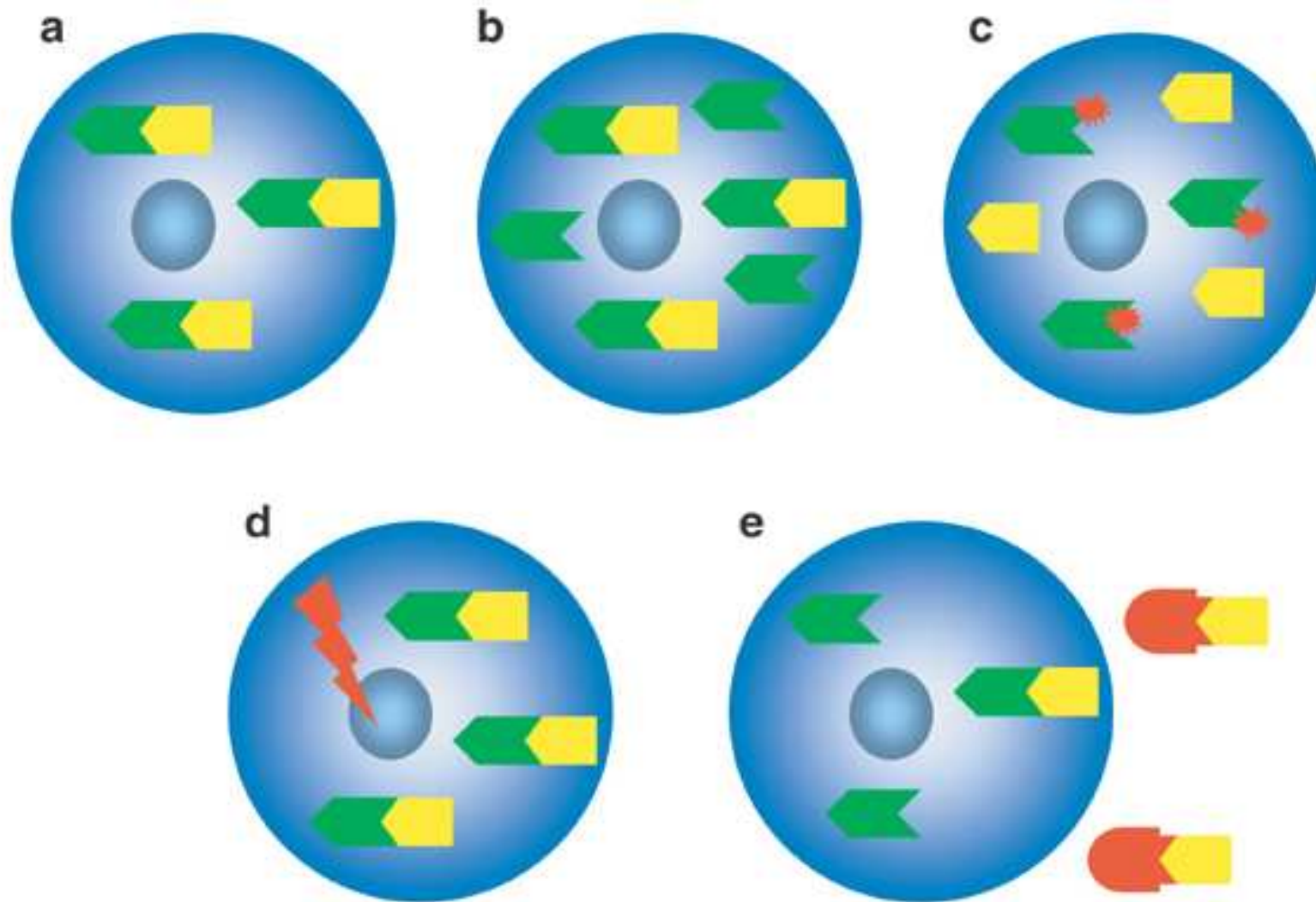
Herceptin blocks downstream HER2 signaling to inhibit proliferation of cells



Trastuzumab	HER2	PathVysion HER2 DNA Probe Kit	"Detection of HER2 protein overexpression is necessary for selection of patients appropriate for Herceptin therapy because these are the only patients studied for whom benefit has been shown. Assessment for HER2 overexpression and of HER2 gene amplification should be performed by laboratories with demonstrated proficiency in the specific technology being utilized." (Herceptin (trastuzumab) label: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=8221)
Dasatinib Imatinib	BCR-ABL (BCR and ABL1 translocation)	BCR-ABL quantitation in CML; BCR-ABL mutations in CML	"SPRYCEL is also indicated for the treatment of adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) with resistance or intolerance to prior therapy." (Sprycel (dasatinib) label: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=8592)
Tetrabenazine	CYP2D6	AmpliChip CYP450 Test	"Patients should be genotyped for CYP2D6 prior to treatment with daily doses of tetrabenazine over 50 mg. Patients who are poor metabolizers should not be given daily doses greater than 50 mg." (Xenazine (tetrabenazine) label: http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/021894lbl.pdf)

5-FU, 5-fluorouracil; CML, chronic myelogenous leukemia; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; TPMT, thiopurine methyltransferase.

^aThe names of specific pharmacogenetic tests are provided for information purposes only as examples of available tests and do not constitute an endorsement of any particular test or vendor. ^bAll URLs were retrieved on 3 March 2009. Pharmacogenetic tests and vendors of these tests were identified through Internet searches using the Google search engine (<http://www.google.com>) and by searching the Food and Drug Administration (FDA) website (<http://www.fda.gov>) and the Pharmacogenomics Reporter website (<http://www.genomeweb.com/newsletter/pharmacogenomics-reporter>) using gene names, variant names, and/or drug names as query terms. For each drug, the most recent drug label was retrieved from the FDA website (<http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA/index.cfm>); if the most recent drug label version was unavailable from the FDA but was available at DailyMed, the label was retrieved from DailyMed (<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm>).



Resistance of Philadelphia-chromosome positive leukemia towards the kinase inhibitor imatinib (STI571, Glivec): a targeted oncoprotein strikes back

Trastuzumab	HER2	PathVysion HER2 DNA Probe Kit	"Detection of HER2 protein overexpression is necessary for selection of patients appropriate for Herceptin therapy because these are the only patients studied for whom benefit has been shown. Assessment for HER2 overexpression and of HER2 gene amplification should be performed by laboratories with demonstrated proficiency in the specific technology being utilized." (Herceptin (trastuzumab) label: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=8221)
Dasatinib Imatinib	BCR-ABL (BCR and ABL1 translocation)	BCR-ABL quantitation in CML; BCR-ABL mutations in CML	"SPRYCEL is also indicated for the treatment of adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) with resistance or intolerance to prior therapy." (Sprycel (dasatinib) label: http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=8592)
Tetrabenazine	CYP2D6	AmpliChip CYP450 Test	"Patients should be genotyped for CYP2D6 prior to treatment with daily doses of tetrabenazine over 50 mg. Patients who are poor metabolizers should not be given daily doses greater than 50 mg." (Xenazine (tetrabenazine) label: http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/021894lbl.pdf)

5-FU, 5-fluorouracil; CML, chronic myelogenous leukemia; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; TPMT, thiopurine methyltransferase.

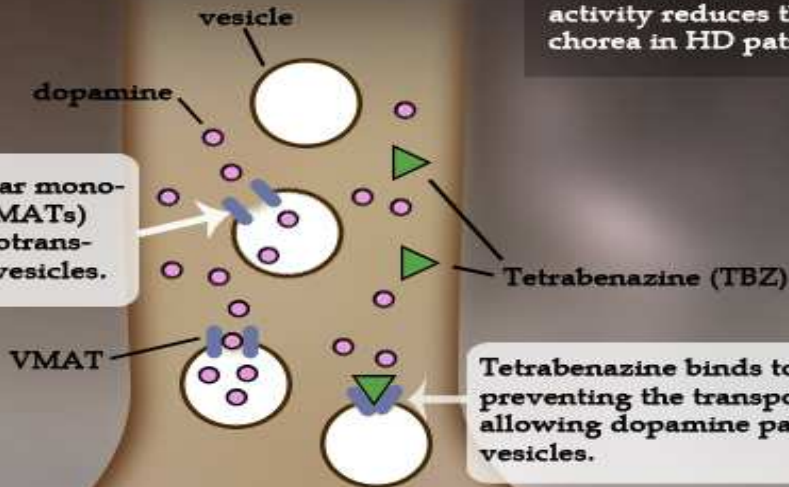
^aThe names of specific pharmacogenetic tests are provided for information purposes only as examples of available tests and do not constitute an endorsement of any particular test or vendor. ^bAll URLs were retrieved on 3 March 2009. Pharmacogenetic tests and vendors of these tests were identified through Internet searches using the Google search engine (<http://www.google.com>) and by searching the Food and Drug Administration (FDA) website (<http://www.fda.gov>) and the Pharmacogenomics Reporter website (<http://www.genomeweb.com/newsletter/pharmacogenomics-reporter>) using gene names, variant names, and/or drug names as query terms. For each drug, the most recent drug label was retrieved from the FDA website (<http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA/index.cfm>); if the most recent drug label version was unavailable from the FDA but was available at DailyMed, the label was retrieved from DailyMed (<http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/about.cfm>).

Effects of Tetrabenazine

Tetrabenazine employs two mechanisms to reduce the amount of dopamine in the brain. Decrease in dopamine activity reduces the effects of chorea in HD patients.

Mechanism #1

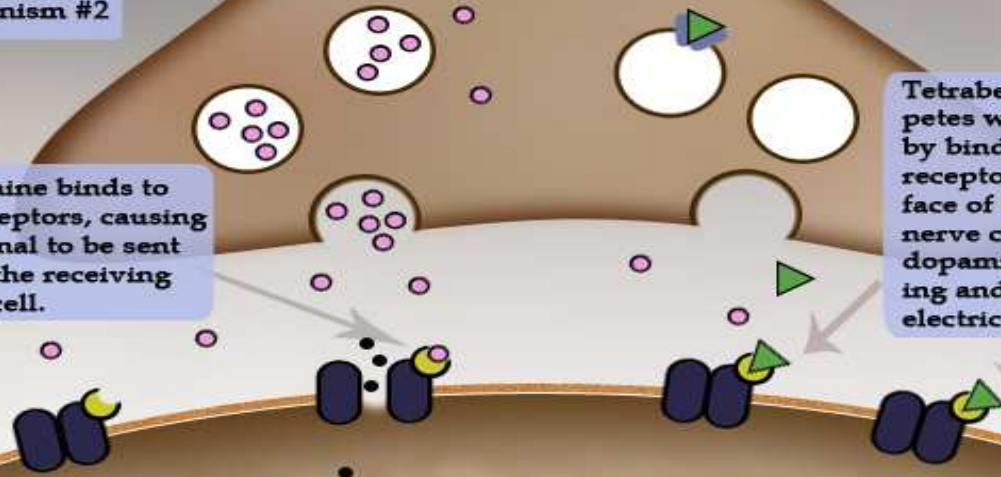
Proteins called vesicular monoamine transporters (VMATs) normally put the neurotransmitter dopamine into vesicles.



Tetrabenazine binds to VMATs, preventing the transporters from allowing dopamine particles into vesicles.

Mechanism #2

Dopamine binds to the receptors, causing the signal to be sent down the receiving nerve cell.

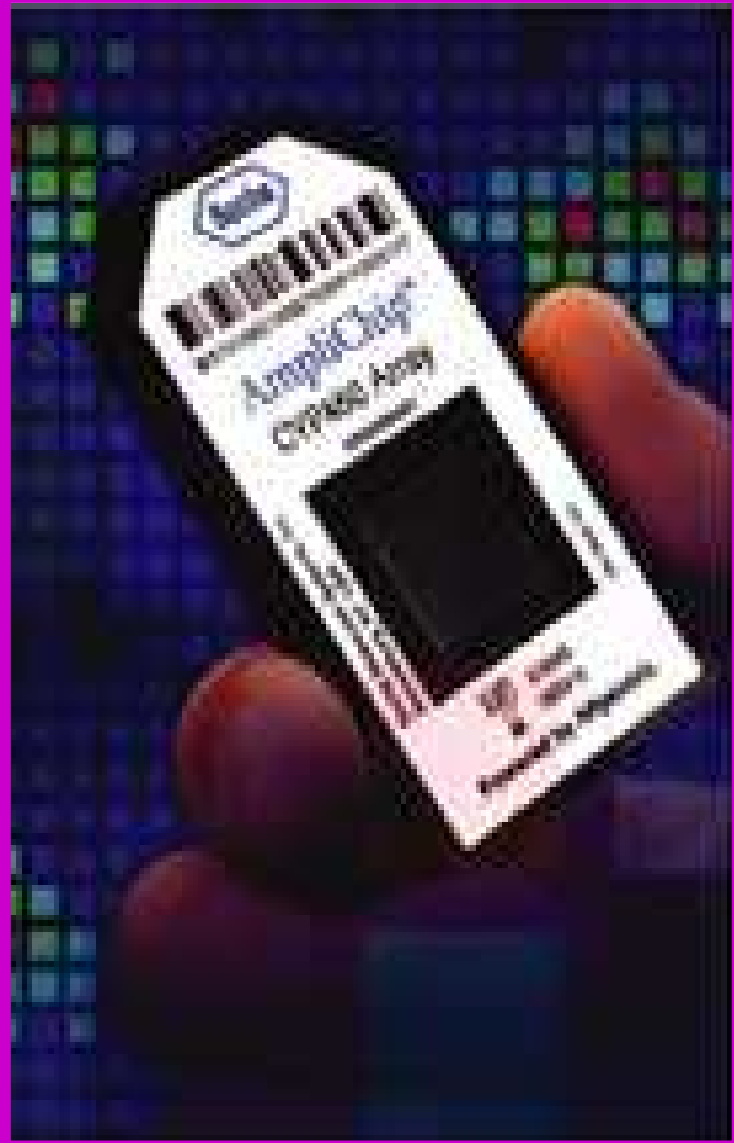


Tetrabenazine competes with dopamine by binding to receptors on the surface of the receiving nerve cell, blocking dopamine from binding and passing on electrical signals.



**ΤΟ ΠΡΩΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ ΜΕ
ΕΠΙΣΗΜΗ ΟΔΗΓΙΑ ΑΠΟ
ΤΟΝ FDA ΓΙΑ
ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΟ
ΕΛΕΓΧΟ ΕΙΝΑΙ Η
ΑΤΟΜΟΧΕΤΙΝΕ
(*STRATTERA*)**

ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΙΣΟΜΟΡΦΩΝ CYP2D6 ΚΑΙ CYP2C19 (Affymetrix DNA Bio-Chip – Roche)

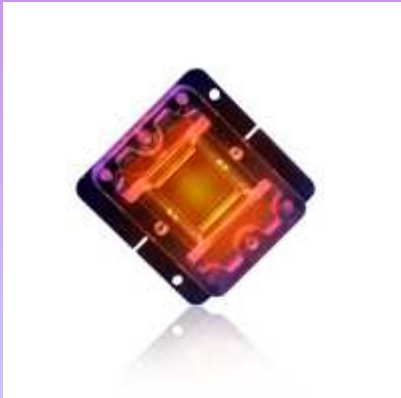


Roche AmpliChip P450 Array

Nature Reviews Drug Discovery 3; 739-748 (2004)



INFINITY™ Analyzer



ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗΣ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΞΗ

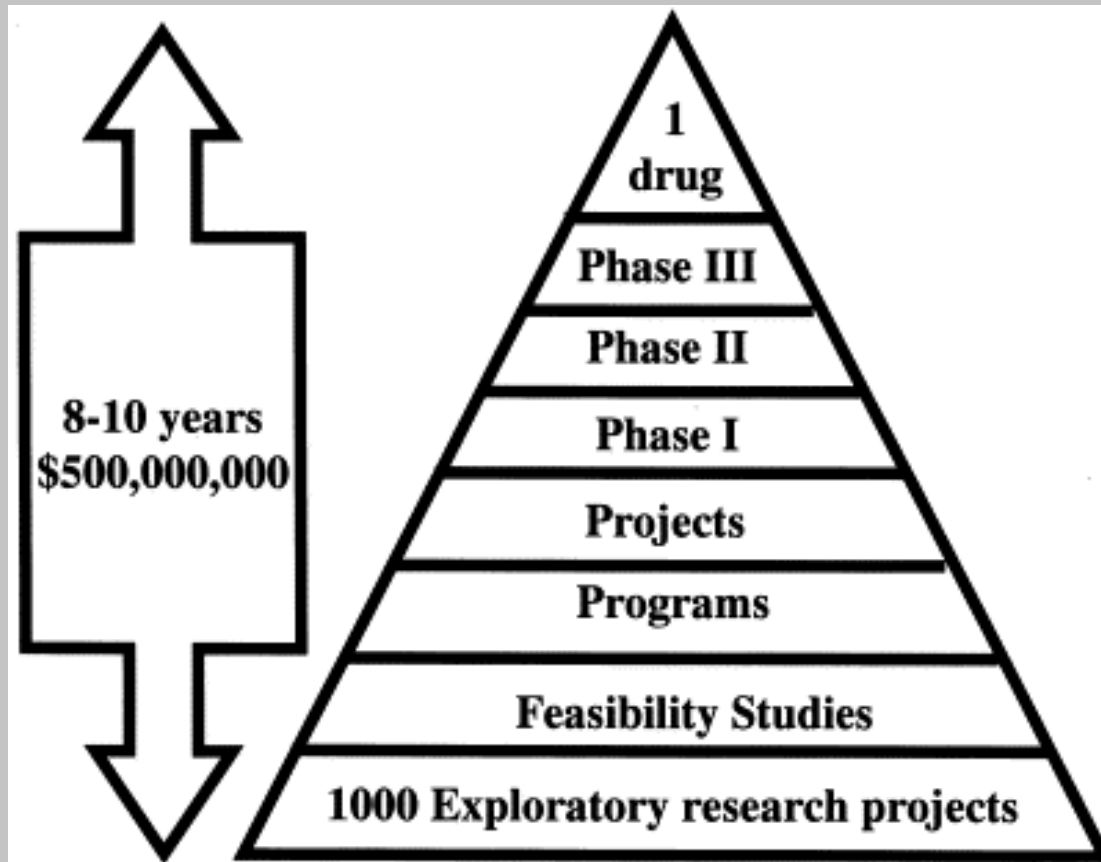
ΜΕΓΙΣΤΗ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ
ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ
ΜΟΡΙΑΚΗ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
ΕΠΑΝΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΕΙΔΙΚΩΝ
ΝΟΣΩΝ

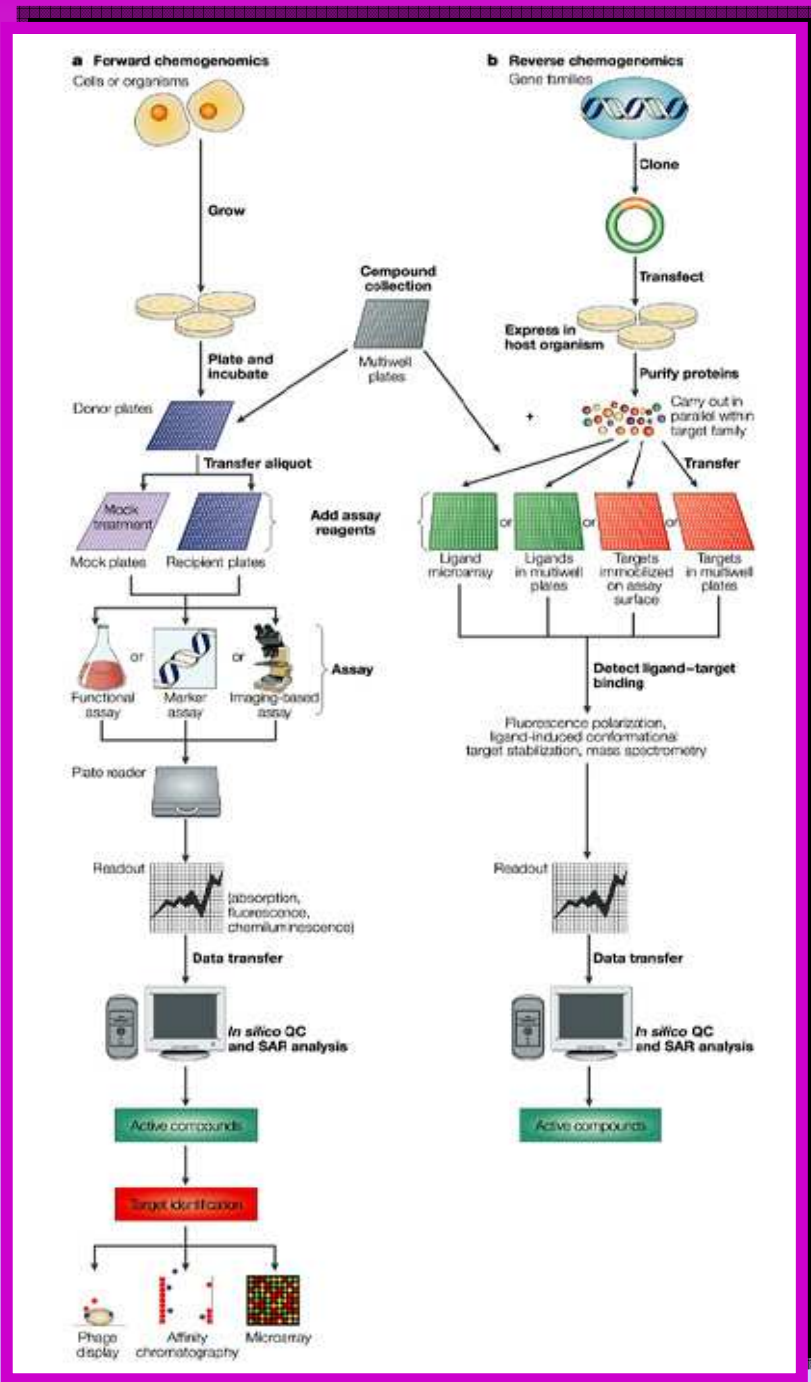
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ



The relative number of research projects from the earliest phases of drug discovery until the final stages of development and registration

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗΣ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

- ΕΠΙΛΟΓΗ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΑΠΟ ΤΗ
ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**



ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗΣ ΣΤΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ

- **ΕΠΙΛΟΓΗ ΔΡΑΣΤΙΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΑΠΟ ΤΗ
ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

- **ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΜΕΙΩΣΗ ΑΡΙΘΜΟΥ
ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ ΣΤΗ ΔΕΥΤΕΡΗ ΚΑΙ
ΤΡΙΤΗ ΦΑΣΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ**

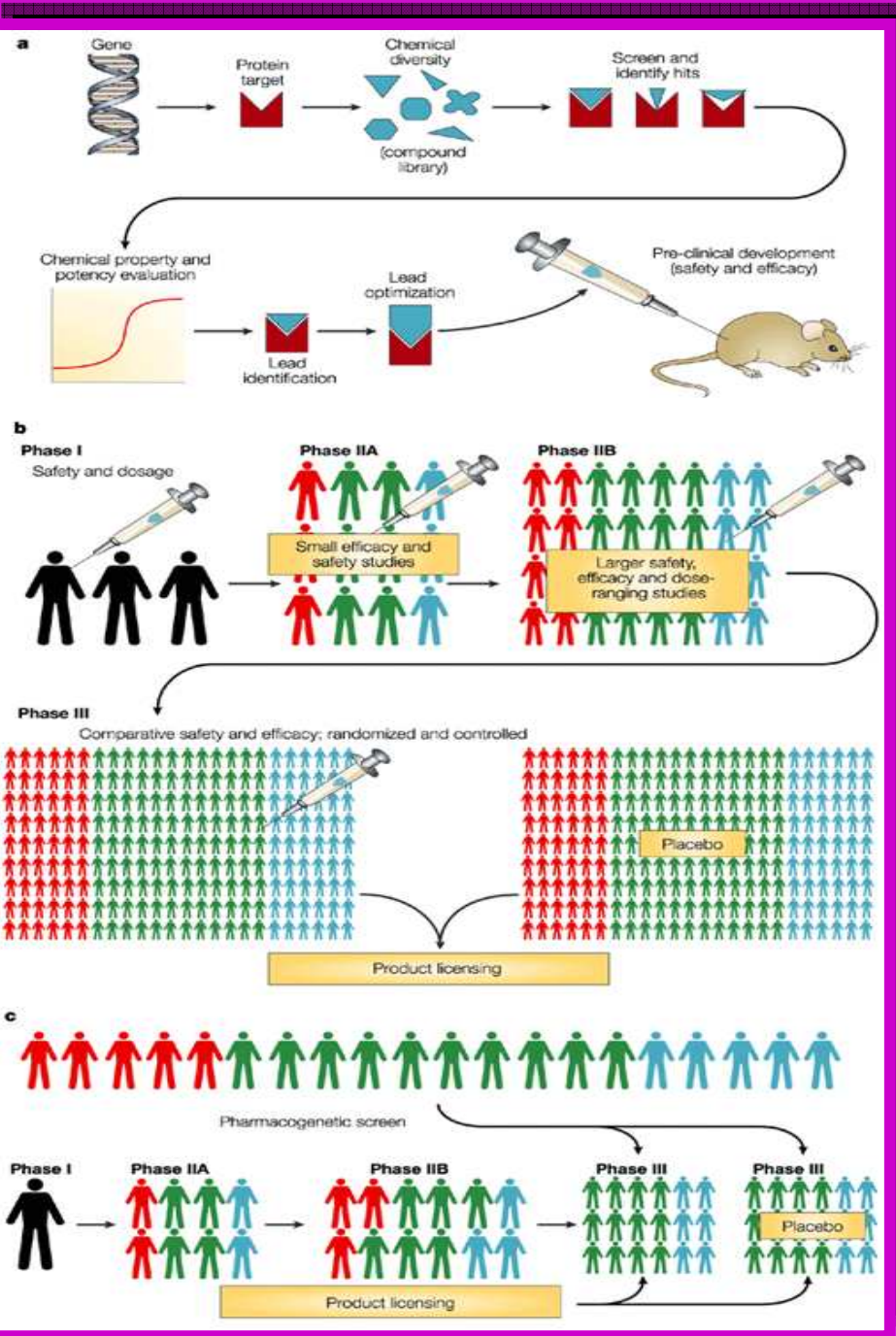


Table 1 | **Biotechnology and genomics companies developing pharmacogenetics**

Company	Founded	Location	Focus
Acadia Pharmaceuticals	1997	US	Pharmacogenomic drug discovery in psychiatry
Affymetrix	1992	US	Gene chips for pharmacogenetic applications
Axis-Shield	1982	UK	Clinical diagnostics
Celera Diagnostics	2000	US	Clinical PGx diagnostics
Curagen	1996	US	PGx association and toxicogenomic studies
DeCODE (Encode)	1996 (1999)	Iceland	Clinical PGx diagnostics (pharmacogenomics CRO)
DiaDexus	1997	US	Clinical PGx diagnostics
DNAPrint Genomics	2000	US	Clinical PGx diagnostics
DxS	2001	UK	PGx genetic analysis services
Epidaurus	1997	Germany	PGx assays and services
Epigenomics	1998	Germany	Clinical PGx diagnostics
Exon Hit Therapeutics	1997	France	Clinical PGx diagnostics
First Genetic Trust	2000	US	Genetic banking services
Gaifar	1997	Germany	Clinical PGx diagnostics (viral genotyping)
GAG Biosciences	2000	Germany	PGx genotyping services
Genaisance	1997	US	PGx services and diagnostics
Gene Logic	1994	US	Toxicogenomic services
Genelex	1997	US	Direct to consumer PGx testing
Genomics Health	2000	US	PGx patient testing services
Genset (Serono)	1999	France (Switzerland)	Association studies of drug response
Gentris	2001	US	Clinical PGx diagnostics
Interleukin Genetics	1999	US	PGx diagnostics
Millennium	1993	US	Clinical PGx diagnostics/ pharmacogenomic drug discovery
Myriad Genetics	1991	US	Clinical PGx association studies
Orchid Biosciences	1995	US and UK	PGx genotyping services
Oxagen	1997	UK	PGx association studies
Perlegen	2000	US	PGx association studies
Sciona	2000	UK	PGx diagnostics
Third Wave	1993	US	Clinical PGx diagnostics
Vita Genomics	2001	Taiwan	PGx association studies

CRO, clinical research organization; PGx, pharmacogenetics; UK, United Kingdom; US, United States.

Box 1 | Pharmacogenetics investors

US-based

Abbott Laboratories, 4 | Amgen, 1 | Becton Dickinson, 2 | Biogen, 3 | Bristol-Myers Squibb, 5 |
Dade Behring, 1 | Janssen, 1 | Lilly, 2 | Merck, 3 | Pfizer*, 10 | Schering Plough, 1 | Wyeth, 1

European Union-based

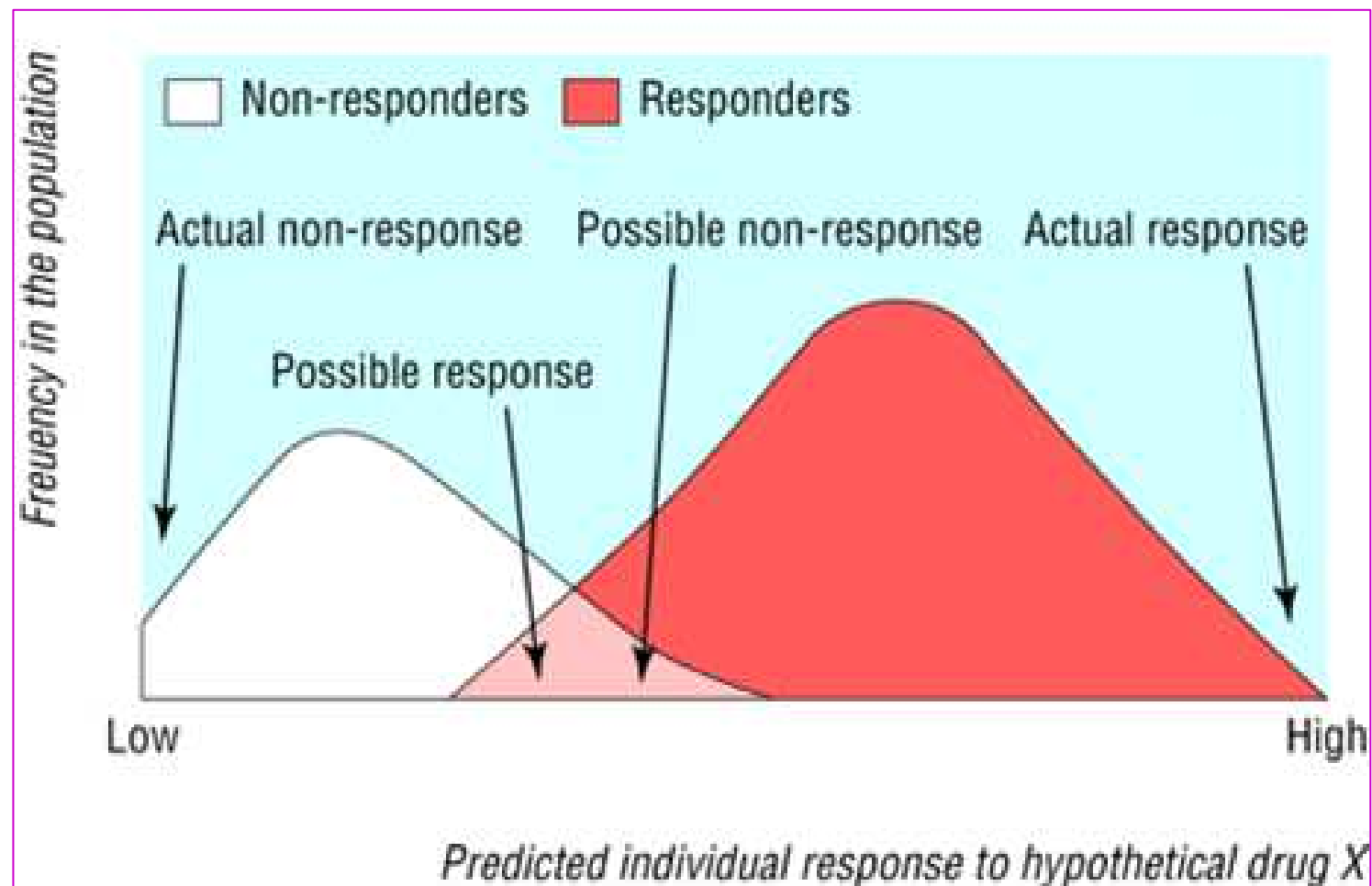
AstraZeneca, 5 | Aventis[‡], 5 | Bayer, 4 | Biomeriux, 1 | Boehringer Ingelheim, 1 | GlaxoSmithKline[§],
1 | Novartis, 2 | Novo Nordisk, 1 | Roche, 2 | Roche Diagnostics, 3 | Sanofi Synthelabo, 1

Japanese companies

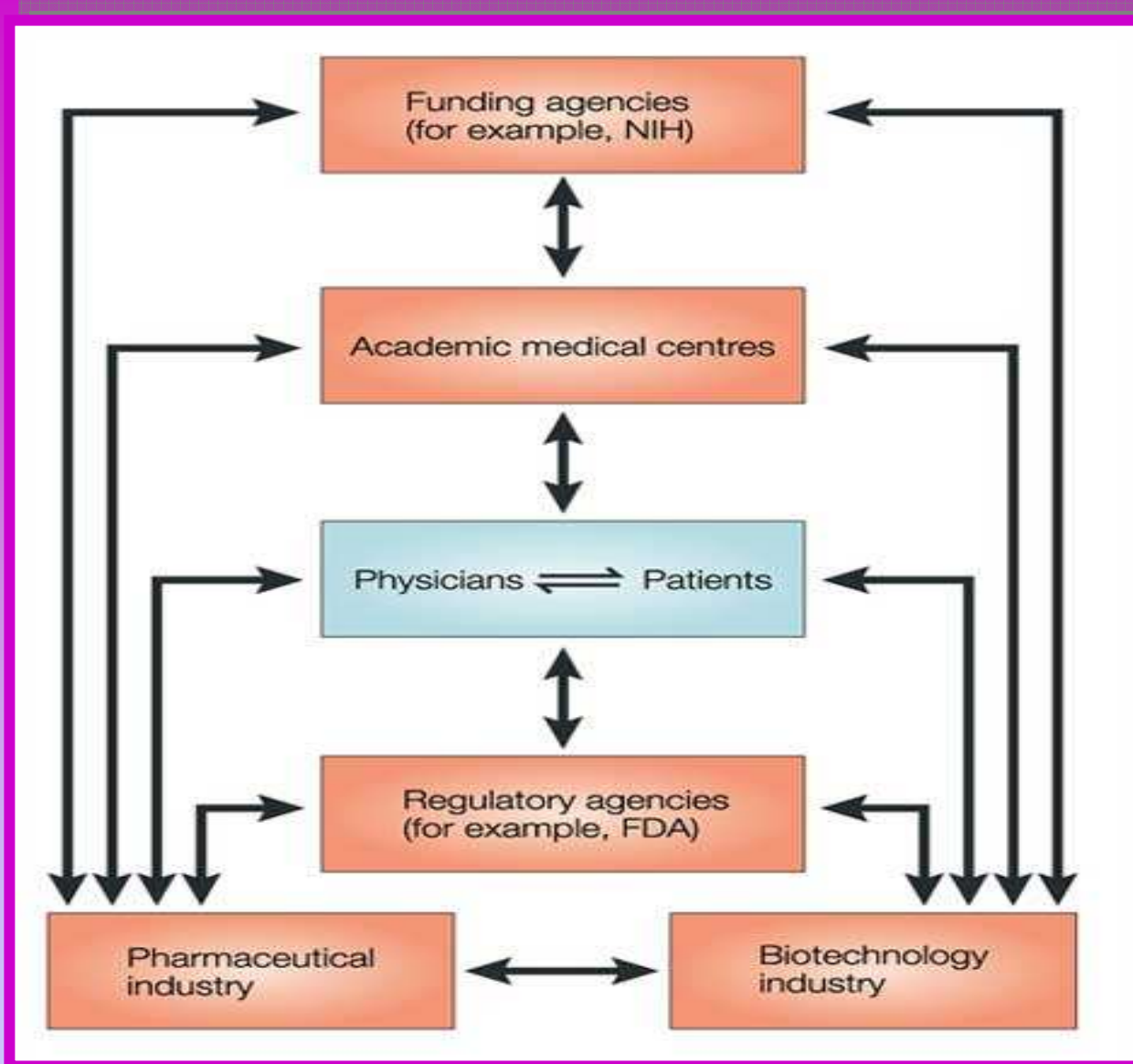
Daiichi, 2 | Ono Pharmaceuticals, 1 | Sankyo, 1

*Includes Parke-Davis, Warner Lambert and Pharmacia. [‡]Includes Rhone Poulenc Rorer.

[§]Includes SmithKline Beecham. Numbers refer to number of alliances with other companies.



Clinical validity of testing—the probabilistic nature of pharmacogenomics



Schematic representation of pharmacogenomic 'players' and their relationships

FDA, Food and Drug Administration; NIH, National Institutes of Health

Nature Reviews Drug Discovery 3; 739-748 (2004)

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΔΟΧΗΣ ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

A. ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

- ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΠΙΣΤΙΑ
- ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ
- ΚΟΣΤΟΣ
- ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΕΣ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ
- ΠΡΟΣΒΑΣΙΜΟΤΗΤΑ

B. ΔΙΑΔΙΚΑΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

- ΗΘΙΚΑ
- ΚΟΙΝΩΝΙΚΑ
- ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ
- ΝΟΜΙΚΑ
- ΚΑΝΟΝΕΣ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ

a



- ★ Brigham and Women's Hospital
- ★ Indiana University
- ★ Stanford University
- ★ University of California at San Diego
- ★ University of Chicago
- ★ Washington University

- ★ Children's Hospital Oakland
- ★ Mayo Foundation
- ★ University of California at Los Angeles
- ★ University of California at San Francisco
- ★ Vanderbilt University
- ★ Yale University



Molecular and
Pharmacogenetics
Laboratory

Department of Pathology

Referring Institution Information

Name: Doe, John
Date of birth: 01-01-1900
Autopsy date: 01-01-2001
Specimen type: Peripheral blood
Institution: MCMEQ, Milwaukee, WI
Case #: 01-0000

MCW Laboratory Information

PG#: 01-000
Date received: 01-01-2001
Date reported: 02-02-2001

Results:

<u>Test</u>	<u>Result</u>	<u>Method</u>
CYP 2D6 *3	WT	LC PCR
	WT	Conventional
CYP 2D6 *4	HT	LC PCR
	HT	Conventional
CYP 2D6 *5	WT	Long Chain PCR

Interpretation:

<u>Genotype</u>	<u>Phenotype</u>
<u>Wildtype (WT)</u> - no detectable variant on either allele	2D6 Enzyme activity at or near 100%
<u>Heterozygous (HT)</u> - variant present on only one allele	2D6 Enzyme activity may be less than WT
<u>Homozygous (HM)</u> - same variant present on both alleles	2D6 Enzyme activity significantly reduced
<u>Multiple HT</u> - *5 and any other variant, or *3 and *4 in combination	2D6 Enzyme activity significantly reduced

Comments:

This panel tests for CYP 2D6 *3, *4, and *5. These three variants account for 95% of all known 2D6 variants as of 2001. Other 2D6 variants may be present that may affect enzyme activity levels.

Steven H. Wong, Ph.D.
Scientific Director
Clin Tox, TDM & Pharmacogenetics

Michael A. Wagner, Ph.D.
Postdoctoral Fellow
Tox, TDM & Pharmacogenetics

Mailing Address:
Department of Pathology
P.O. Box 26509
Milwaukee, WI 53228-0509
(414) 805-6966 (Pathology Administrative Offices)
(414) 805-6968 (Chairman's Office)
(414) 805-6980 (FAX)



OFFICE OF THE MEDICAL EXAMINER

Milwaukee County

Date 2/14/00

ME Case No. 00-0006

Name

Age 41 yrs. Autopsy Date 1/2/00

REPORT OF TOXICOLOGICAL ANALYSIS

Ethyl Alcohol:	Blood gm% W/V	Subdural gm% W/V	Vitreous gm% W/V	AM Blood gm% W/V
----------------	------------------	---------------------	---------------------	---------------------

None Detected

% CO : <2.5

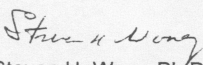
Complete Toxicology Screen:

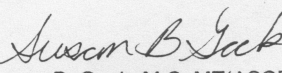
Urine drug screen positive for: Methadone and metabolite
Amitriptyline
Nortriptyline
Benzodiazepines
Caffeine
Nicotine & metabolite

Blood immunoassay screen: Benzodiazepines Positive

Analyte Quantitation:

Analyte	Specimen	Results	Method
Amitriptyline	Iliac Blood	1.50 ug/ml	GC/FID
Nortriptyline	Iliac Blood	2.20 ug/ml	GC/FID
Methadone	Iliac Blood	0.70 ug/ml	GC/FID
Diazepam	Iliac Blood	0.19 ug/ml	GC/ECD
Desmethyldiazepam	Iliac Blood	0.13 ug/ml	GC/ECD


Steven H. Wong Ph.D.
Scientific Director


Susan B. Gock M.S. MT(ASCP)
Technical Director

933 WEST HIGHLAND AVENUE • MILWAUKEE, WISCONSIN 53233 • TELEPHONE (414) 223-1200

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗΣ



ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΣΗΣ

ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

www.erthe.gr

- Ευαγγελία Κουσκούνη, Αναπλ. Καθηγήτρια Βιοπαθολογίας, Ιατρική Σχολή Παν. Αθηνών
- Βασίλης Τσαμαδιάς, Μοριακός Βιολόγος – Γενετιστής, Μεταπτυχιακός Φοιτητής
- Στέλλα Δεμερίδου, Τεχνολόγος
- Ελβα Σαμαρά, Παρασκευάστρια-Αιμολήπτρια
- Μανώλης Παπακωνσταντίνου, Μοριακός Βιολόγος-Γενετιστής (στο πτυχίο), Μεταπτυχιακός Φοιτητής



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Εργαστήριο Βιοχημικής και Γενετικής Θεραπευτικής Εξατομίκευσης (ΕΒΓΘΕ)
Βασ. Σοφίας 76, Τ.Κ. 115 28 ΑΘΗΝΑ, Τηλ. Επικοινωνίας : 210 - 7286259

Διευθυντής : Ευαγγελία Κουσκούνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βιοπαθολογίας
Επιστημονικός Συντονιστής : Εμμανουήλ Β. Οικονόμου, Επικ. Καθηγητής Φαρμακογενετικής

ΕΛΕΓΧΟΣ ΜΟΡΙΑΚΑ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΜΕΝΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥ:	
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ:	Παρασκευή, 11 Ιουνίου 1976
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΔΕΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑΣ:	Πέμπτη, 23 Ιουλίου 2009
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ:	Πέμπτη, 30 Ιουλίου 2009
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΑΡΑΛΑΒΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ:	Παρασκευή, 28 Αυγούστου 2009
ΤΥΠΟΣ ΔΕΓΜΑΤΟΣ:	ΠΑΗΡΕΣ ΑΙΜΑ
ΤΥΠΟΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ:	ΥΒΡΙΑΣΜΟΣ ΤΑΙΝΙΑΣ – PCR

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ	Γ Ο Ν Ο Τ Υ Π Ο Σ	
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ V	G1691A (Leiden)	G/G	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ V	A4070G	---	---
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ V	A5279G	---	---
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ II	G20210A	G/A	ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΤΗΣ
MTHFR	C677T	C/T	ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΤΗΣ
MTHFR	A1298C	A/C	ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΤΗΣ
PAI-1	- 675 5G/4G	5G/5G	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ
PAI-1	A844G	G/G	ΟΜΟΖΥΓΩΤΗΣ

ΙΣΟΔΥΝΑΜΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΜΟΡΙΑΚΑ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΜΕΝΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗΣ (ΙΑΒΠΓΕ) : 0,83

Μεγίστη Τιμή του ΙΑΒΠΓΕ : 2

Κάθε τιμή του ΙΑΒΠΓΕ εκτός της μηδενικής υποδεικνύει αντίστοιχο βαθμό γενετικής επιβάρυνσης

ΙΣΟΔΥΝΑΜΙΚΟΣ : ισοδυναμική συνεισφορά κάθε ελεγχόμενου παράγοντα στη συνολική γενετική επιβάρυνση

ΣΧΟΛΙΑ

Ετεροζυγωτική ετερογένεια των γονιδίων της προθρομβίνης (FII G20210A) που σχετίζεται με ήπια Ειδική Μοριακά Προσδιοριζόμενη Γενετική Θρομβοφιλία και διπλή ετεροζυγωτική γενετική ετερογένεια του γονιδίου που σχετίζεται με μέτρια Μη Ειδική Μοριακά Προσδιοριζόμενη Γενετική Θρομβοφιλία – Μονήρης ομοζυγωτική γενετική ετερογένεια του γονιδίου που σχετίζεται με ήπια Γενετική Ινωδολυτική Ανεπάρκεια. Λόγω του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού και σε συνδυασμό με τα ευρήματα του λοιπού εργαστηριακού ελέγχου, επί οξέων επειγόντων ή αφινιδίων προθρομβωτικών συνθηκών (π.χ. χειρουργική επέμβαση) πρόταση αντιθρομβωτικής θεραπείας σε δόση αναστολής του παράγοντα Χα > 0,6 IU/ml. Επί περιορισμένης διάρκειας προθρομβωτικών συνθηκών (π.χ. κύηση) πρόταση αντιθρομβωτικής θεραπείας σε δόση αναστολής του παράγοντα Χα : 0,5 - 0,6 IU/ml (πιθανή περαιτέρω μείωση των επικτήτως χαμηλών επιπέδων της δραστηριότητας της ολικής πρωτεΐνης S επί προθρομβωτικών συνθηκών, συνδυασμένη με τη γενετική ετερογένεια του PAI-1 αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής - πιθανή κλινική εκδήλωση της γενετικής προδιάθεσης ανάπτυξης προθρομβωτικής φλεγμονής που συνάδει με τη γενετική ετερογένεια του MTHFR που αποτελεί παράγοντα που συνδέεται με επιφανειακή υπέρκρουση διαμεμβρανικών διακυτταρικών συνδέσμων P- και E-σελεκτίνης που επιτρέπουν την προσκόλληση διηγεργμένων λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων στην επίσης διηγεργμένη επιφάνεια του αγγειακού ενδοθηλίου αλλά και τη μεταξύ των κυττάρων αυτών σύμπλεξη που αποτελεί το εναρκτήριο γεγονός ανάπτυξης προθρομβωτικής φλεγμονής - έμμεση προδιάθεση ανάπτυξης μικτής, αιμοπεταλιογενούς και ενδοθηλιογενούς, προθρομβωτικής φλεγμονής), συνδυασμένη με αντιαιμοπεταλιακού τύπου αντιθρομβωτική θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε ημερήσια δόση 100 mg (αντιμετώπιση πιθανής κλινικής εκδήλωσης γενετικής προδιάθεσης ανάπτυξης αιμοπεταλιογενούς προθρομβωτικής φλεγμονής και της γενετικής αιμοπεταλιακής θρομβοφιλίας. Επί μακροχρόνιων προθρομβωτικών συνθηκών, πρόταση αντιθρομβωτικής θεραπείας από το στόμα με αναταγωνιστή της βιταμίνης K σε δόση στόχου INR : 1,5 - 2, συνδυασμένη με ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε ημερήσια δόση 100 mg. Επί αγγειοπλαστικής, πρόταση δόσης εφόσον με 600mg κλοπιδογρέλης το πολύ 2 ώρες πριν από την επέμβαση και στη συνέχεια δόση συντήρησης με κλοπιδογρέλη σε ημερήσια δόση 75 mg. Επί θεραπείας με ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή κλοπιδογρέλη, πρόταση ελέγχου της αντίστασης στην αντιθρομβωτική δράση της αντίστοιχης θεραπείας. Πρόταση διαρκούς ετήσιου ελέγχου επιπέδων ομοκυστεΐνης πλάσματος.

Ο Επιστημονικός Συντονιστής

Εμμανουήλ Β. Οικονόμου, Pharm.D., Ph.D., F.E.S.C., L.F.I.B.A., I.O.M.

Επικ. Καθηγητής Φαρμακογενετικής Ιατρικής Σχολής Παν. Αθηνών

Η εξέταση πραγματοποιήθηκε με μεθοδολογία και αντιδραστήρια που διαθέτουν Πιστοποιητικό Ποιότητας (CE) και Χώρα Εργαστηριακής Διάγνωσης (IVD) από την Ευρωπαϊκή Ένωση

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ: Γεωργιάδης Βασίλειος, B.Sc, Μοριακός Βιολόγος - Γενετιστής
ΤΕΧΝΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ: Αλεμπίδου Στυλιανή, Τεχνολόγος - Σμαρά Έλβα, Παρασκευάστρια
ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ: Κ.Ε.ΕΑ.Ι.Ν.Ο

Ετεροζυγωτική ετερογένεια των γονιδίων της προθρομβίνης (FII G20210A) που σχετίζεται με ήπια Ειδική Μοριακά Προσδιοριζόμενη Γενετική Θρομβοφιλία και διπλή ετεροζυγωτική γενετική ετερογένεια του γονιδίου που σχετίζεται με μέτρια Μη Ειδική Μοριακά Προσδιοριζόμενη Γενετική Θρομβοφιλία – Μονήρης ομοζυγωτική γενετική ετερογένεια του γονιδίου που σχετίζεται με ήπια Γενετική Ινωδολυτική Ανεπάρκεια. Λόγω του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού και σε συνδυασμό με τα ευρήματα του λοιπού εργαστηριακού ελέγχου, επί οξέων επειγόντων ή αφινιδίων προθρομβωτικών συνθηκών (π.χ. χειρουργική επέμβαση) πρόταση αντιθρομβωτικής θεραπείας σε δόση αναστολής του παράγοντα Χα > 0,6 IU/ml. Επί περιορισμένης διάρκειας προθρομβωτικών συνθηκών (π.χ. κύηση) πρόταση αντιθρομβωτικής θεραπείας σε δόση αναστολής του παράγοντα Χα : 0,5 - 0,6 IU/ml (πιθανή περαιτέρω μείωση των επικτήτως χαμηλών επιπέδων της δραστηριότητας της ολικής πρωτεΐνης S επί προθρομβωτικών συνθηκών, συνδυασμένη με τη γενετική ετερογένεια του PAI-1 αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα φλεβικής θρόμβωσης και πνευμονικής εμβολής - πιθανή κλινική εκδήλωση της γενετικής προδιάθεσης ανάπτυξης προθρομβωτικής φλεγμονής που συνάδει με τη γενετική ετερογένεια του MTHFR που αποτελεί παράγοντα που συνδέεται με επιφανειακή υπέρκρουση διαμεμβρανικών διακυτταρικών συνδέσμων P- και E-σελεκτίνης που επιτρέπουν την προσκόλληση διηγεργμένων λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων στην επίσης διηγεργμένη επιφάνεια του αγγειακού ενδοθηλίου αλλά και τη μεταξύ των κυττάρων αυτών σύμπλεξη που αποτελεί το εναρκτήριο γεγονός ανάπτυξης προθρομβωτικής φλεγμονής - έμμεση προδιάθεση ανάπτυξης μικτής, αιμοπεταλιογενούς και ενδοθηλιογενούς, προθρομβωτικής φλεγμονής), συνδυασμένη με αντιαιμοπεταλιακού τύπου αντιθρομβωτική θεραπεία με ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε ημερήσια δόση 100 mg (αντιμετώπιση πιθανής κλινικής εκδήλωσης γενετικής προδιάθεσης ανάπτυξης αιμοπεταλιογενούς προθρομβωτικής φλεγμονής και της γενετικής αιμοπεταλιακής θρομβοφιλίας. Επί μακροχρόνιων προθρομβωτικών συνθηκών, πρόταση αντιθρομβωτικής θεραπείας από το στόμα με αναταγωνιστή της βιταμίνης K σε δόση στόχου INR : 1,5 - 2, συνδυασμένη με ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε ημερήσια δόση 100 mg. Επί αγγειοπλαστικής, πρόταση δόσης εφόσον με 600mg κλοπιδογρέλης το πολύ 2 ώρες πριν από την επέμβαση και στη συνέχεια δόση συντήρησης με κλοπιδογρέλη σε ημερήσια δόση 75 mg. Επί θεραπείας με ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή κλοπιδογρέλη, πρόταση ελέγχου της αντίστασης στην αντιθρομβωτική δράση της αντίστοιχης θεραπείας. Πρόταση διαρκούς ετήσιου ελέγχου επιπέδων ομοκυστεΐνης πλάσματος.



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Εργαστήριο Βιοχημικής και Γενετικής Θεραπευτικής Εξατομίκευσης (ΕΒΓΘΕ)
Βασ. Σοφίας 76, Τ.Κ. 115 28 ΑΘΗΝΑ, Τηλ. Επικοινωνίας : 210 - 7286259

Διευθυντής : Ευαγγελία Κουσκούνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βιοπαθολογίας
Επιστημονικός Συντονιστής : Εμμανουήλ Β. Οικονόμου, Επικ. Καθηγητής Φαρμακογενετικής

Θ Ρ Ο Μ Β Ο Γ Ο Ν Ο Τ Υ Π Ι Κ Ο Σ Ε Λ Ε Γ Χ Ο Σ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥ:	[REDACTED]
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ:	Παρασκευή, 11 Ιουνίου 1976
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑΣ:	Πέμπτη, 23 Ιουλίου 2009
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ:	Δευτέρα, 17 Αυγούστου 2009
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΑΡΑΛΑΒΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ:	Παρασκευή, 28 Αυγούστου 2009
ΤΥΠΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ:	ΠΑΗΡΕΣ ΑΙΜΑ
ΤΥΠΟΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ:	PCR - RFLP

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ	Γ Ο Ν Ο Τ Υ Π Ο Σ	
Γλυκοπρωτεϊνικός Υποδοχέας GpIba	C434T	---	---
Γλυκοπρωτεϊνικός Υποδοχέας GpIa	C807T	T/T	ΟΜΟΖΥΓΩΤΗΣ
Γλυκοπρωτεϊνικός Υποδοχέας GpIIb	Ile 843 Ser	---	---
Γλυκοπρωτεϊνικός Υποδοχέας GpIIIa	T1565G	T/C [PLA1/PLA1]	ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΤΗΣ
Υποδοχέας Διφωσφορικής Αδενοσίνης P2Y12	H1 / H2	---	---
PECAM - 1	L125V - C/G	G/G	ΟΜΟΖΥΓΩΤΗΣ
P-SELECTIN	T715P - A/C	A/C	ΕΤΕΡΟΖΥΓΩΤΗΣ

ΙΣΟΔΥΝΑΜΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΜΟΡΙΑΚΑ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΜΕΝΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗΣ (ΙΑΒΠΓΕ) : 1,5

Μεγίστη Τιμή του ΙΑΒΠΓΕ : 2
Κάθε τιμή του ΙΑΒΠΓΕ εκτός της μηδενικής υποδεικνύει αντίστοιχο βαθμό γενετικής επιβάρυνσης
ΙΣΟΔΥΝΑΜΙΚΟΣ : ισοδυναμική συνεισφορά κάθε ελεγχόμενου παράγοντα στη συνολική γενετική επιβάρυνση

ΣΧΟΛΙΑ

Ομοζυγωτική ετερογένεια του γονιδίου που κωδικοποιεί τον γλυκοπρωτεϊνικό υποδοχέα Ia και αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα αρτηριακής και φλεβικής θρομβώσεως με αυξημένη σύμπλεξη των αιμοπεταλίων με το κολλαγόνο ως αποτέλεσμα αύξησης του αριθμού των αντίστοιχων υποδοχέων. Ετεροζυγωτική ετερογένεια του γονιδίου που κωδικοποιεί το γλυκοπρωτεϊνικό υποδοχέα IIIa και αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα κυρίως αρτηριακής θρομβώσεως με αυξημένη σύμπλεξη των αιμοπεταλίων με το ινωδογόνο ως αποτέλεσμα αύξησης της δεσμευτικής ικανότητας του αμετάβλητου αριθμού των αντίστοιχων υποδοχέων. Ομοζυγωτική ετερογένεια του γονιδίου που κωδικοποιεί τον διακυτταρικό σύνδεσμο προσκόλλησης στο αγγειακό ενδοθήλιο (PECAM-1), προάγει την ανάπτυξη της αθηροσκλήρυνσης στο αρτηριακό δίκτυο, ιδιαίτερα σε άτομα χαμηλού κινδύνου ανάπτυξης αθηρωματικής νόσου, και αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα κυρίως αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Ετεροζυγωτική ετερογένεια του γονιδίου που κωδικοποιεί τον διακυτταρικό σύνδεσμο που συμβάλει στην έναρξη της προθρομβωτικής φλεγμονώδους αντίδρασης διαμέσου της σύμπλεξης αιμοπεταλίων με λευκοκυτταρικούς υποπληθυσμούς και αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα κυρίως φλεβικής θρομβώσεως και χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας.
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ : Η ομοζυγωτική ετερογένεια του γονιδίου GpIa (C807T) συνδέεται με μέτρια Γενετική Αιμοπεταλιακή Θρομβοφιλία προσκολλητικού (προδιαθεσικός παράγοντας ανάπτυξης διατοχωματικού θρόμβου) ενώ η ετεροζυγωτική ετερογένεια του γονιδίου που κωδικοποιεί τον GpIIIa συνδέεται με ήπια Γενετική Αιμοπεταλιακή Θρομβοφιλία συγκολλητικού τύπου (προδιαθεσικός παράγοντας ανάπτυξης διαλυτού θρόμβου) - Η ομοζυγωτική ετερογένεια του γονιδίου που κωδικοποιεί το PECAM και η ετεροζυγωτική ετερογένεια του γονιδίου που κωδικοποιεί την P-selectin συνδέονται με μέτρια γενετική προδιάθεση ανάπτυξης αιμοπεταλιογενούς προθρομβωτικής φλεγμονής.

Ο Επιστημονικός Συντονιστής

Εμμανουήλ Β. Οικονόμου, Pharm.D., Ph.D., F.E.S.C., L.F.I.B.A., I.O.M.
Επικ. Καθηγητής Φαρμακογενετικής Ιατρικής Σχολής Παν. Αθηνών

Η εξέταση πραγματοποιήθηκε με μεθοδολογία και αντιδραστήρια που διαθέτουν Πιστοποιητικό Ποιότητας (CE) και Λόγια Εργαστηριακής Αιτιολογίας (IVD) από την Ευρωπαϊκή Ένωση

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ: Τσαμαδιάς Βασίλειος, B.Sc, Μοριακός Βιολόγος - Γενετιστής
ΤΕΧΝΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ: Αλεμπίδου Στυλιανή, Τεχνολόγος - Σαμαρά Έλβα, Παρασκευάστρια
ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ: Κ.Ε.Ε.Α.Π.ΝΟ

Ομοζυγωτική ετερογένεια του γονιδίου που κωδικοποιεί τον γλυκοπρωτεϊνικό υποδοχέα Ia και αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα αρτηριακής και φλεβικής θρομβώσεως με αυξημένη σύμπλεξη των αιμοπεταλίων με το κολλαγόνο ως αποτέλεσμα αύξησης του αριθμού των αντίστοιχων υποδοχέων. Ετεροζυγωτική ετερογένεια του γονιδίου που κωδικοποιεί το γλυκοπρωτεϊνικό υποδοχέα IIIa και αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα κυρίως αρτηριακής θρομβώσεως με αυξημένη σύμπλεξη των αιμοπεταλίων με το ινωδογόνο ως αποτέλεσμα αύξησης της δεσμευτικής ικανότητας του αμετάβλητου αριθμού των αντίστοιχων υποδοχέων.

Ομοζυγωτική ετερογένεια του γονιδίου που κωδικοποιεί τον διακυτταρικό σύνδεσμο προσκόλλησης των αιμοπεταλίων στο αγγειακό ενδοθήλιο (PECAM-1), προάγει την ανάπτυξη της αθηρωσκλήρυνσης στο αρτηριακό δίκτυο, ιδιαίτερα σε άτομα χαμηλού κινδύνου ανάπτυξης αθηρωματικής νόσου, και αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα κυρίως αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου. Ετεροζυγωτική ετερογένεια του γονιδίου που κωδικοποιεί τον διακυτταρικό σύνδεσμο που συμβάλει στην έναρξη της προθρομβωτικής φλεγμονώδους αντίδρασης διαμέσου της σύμπλεξης αιμοπεταλίων με λευκοκυτταρικούς υποπληθυσμούς και αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα κυρίως φλεβικής θρομβώσεως και χρόνιας φλεβικής ανεπάρκειας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ : Η ομοζυγωτική ετερογένεια του γονιδίου GpIa (C807T) συνδέεται με μέτρια Γενετική Αιμοπεταλιακή Θρομβοφιλία προσκολλητικού (προδιαθεσικός παράγοντας ανάπτυξης διατοχωματικού θρόμβου) ενώ η ετεροζυγωτική ετερογένεια του γονιδίου που κωδικοποιεί τον GpIIIa συνδέεται με ήπια Γενετική Αιμοπεταλιακή Θρομβοφιλία συγκολλητικού τύπου (προδιαθεσικός παράγοντας ανάπτυξης διαλυτού θρόμβου) - Η ομοζυγωτική ετερογένεια του γονιδίου που κωδικοποιεί το PECAM και η ετεροζυγωτική ετερογένεια του γονιδίου που κωδικοποιεί την P-selectin συνδέονται με μέτρια γενετική προδιάθεση ανάπτυξης αιμοπεταλιογενούς προθρομβωτικής φλεγμονής.



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΑΡΧΑΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Εργαστήριο Βιοχημικής και Γενετικής Θεραπευτικής Εξατομίκευσης (ΕΒΓΘΕ)
Βασ. Σοφίας 76, Τ.Κ. 115 28 ΑΘΗΝΑ, Τηλ. Επικοινωνίας : 210 - 7286259

Διευθυντής : Ευαγγελία Κουσκούνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βιοπαθολογίας
Επιστημονικός Συντονιστής : Εμμανουήλ Β. Οικονόμου, Λέκτορας Κλινικής Βιοχημείας

ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΒΑΣΗΣ ΟΣΤΙΚΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥ:	[Redacted]
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΑΡΑΛΑΒΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ:	Παρασκευή, 22 Μαΐου 2009
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑΣ:	Πέμπτη, 14 Μαΐου 2009
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ:	Δευτέρα, 18 Μαΐου 2009
ΤΥΠΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ:	ΠΑΡΕΣ ΑΙΜΑ
ΤΥΠΟΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ:	PCR - ΒΙΟΜΙΚΡΟΣΥΣΤΟΙΧΙΑ ΥΒΡΙΑΙΣΜΟΥ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ

ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ	ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΣ	ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	ΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ
ΚΟΛΛΑΓΟΝΟ ΤΥΠΟΥ I	COL1A1 - SP1	SS	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ
ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΚΑΛΣΙΤΟΝΙΝΗΣ	CTR - ALUI	AA	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ
ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΙΚΟΣ ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ A	ESR1P - PvuI	PP	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ
ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΙΚΟΣ ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ A	ESR1X - XbaI	XX	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ
ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	VDRB - BsmI	bb	ΟΜΟΖΥΓΩΤΗΣ
ΥΠΟΔΟΧΕΑΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ D	VDRF - FokI	ff	ΟΜΟΖΥΓΩΤΗΣ

ΙΣΘΑΥΝΑΜΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΜΟΡΙΑΚΑ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΖΟΜΕΝΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΕΠΙΒΑΡΥΝΣΗΣ (ΙΑΒΗΓΕ) : **0,66**

Μεγίστη Τιμή του ΙΑΒΗΓΕ : 2

Κάθε τιμή του ΙΑΒΗΓΕ εκτός της μηδενικής υποδεικνύει αντίστοιχο βαθμό γενετικής επιβάρυνσης

ΙΣΘΑΥΝΑΜΙΚΟΣ : ισθυναμική συνεισφορά κάθε ελεγχόμενου παράγοντα στη συνολική γενετική επιβάρυνση

ΣΧΟΛΙΑ

Τριπλή γενετική προδιάθεση απώλειας οστικής μάζας (ομοζυγωτική παρουσία αλληλομόρφων A και P (η δεύτερη χωρίς κλινική σημασία λόγω του φύλου) και ετεροζυγωτική παρουσία αλληλομόρφου f). Γενετική προδιάθεση συμβατικής εντερικής απορρόφησης ασβεστίου (ετεροζυγωτική παρουσία αλληλομόρφου b) και ατελούς οστικής καθήλωσης του απορροφούμενου ασβεστίου (ομοζυγωτική απουσία αλληλομόρφων b και f). Γενετική προδιάθεση μειωμένου κινδύνου οστεοπορωτικών καταγμάτων (ομοζυγωτική απουσία αλληλομόρφου X) που περιορίζεται από την ομοζυγωτική παρουσία του αλληλομόρφου A. Γενετική προδιάθεση αυξημένης απόκρισης στη θεραπεία με διφωσφονικά (bb). ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ : Η συνολική εικόνα του γενετικού ελέγχου υποδεικνύει πρόταση θεραπείας με διφωσφονικά (κατά προτίμηση με 35 mg ρισενδρονάτης μία φορά την εβδομάδα λόγω του κινδύνου οστεοπορωτικών καταγμάτων και ιδιαίτερα επί μειωμένων επιπέδων τεστοστερόνης στο αίμα) συνδυασμένη με θεραπεία με ασβέστιο από το στόμα σε ημερήσια δόση 1000 mg και βιταμίνη D σε ημερήσια δόση 400 IU. Επί αποτυχίας της θεραπείας και απουσίας υπερασβεσταιμίας, νόσου Paget ή οστεόφιλης μεταστατικής νόσου, πρόταση θεραπείας με βιοσυνθετική ανθρώπινη PTH 1-34 (teripatide 20 µg/ημερησίως)

Ο Επιστημονικός Συντονιστής

Εμμανουήλ Β. Οικονόμου, Pharm.D., Ph.D., F.E.S.C., L.F.I.B.A., I.O.M.
Λέκτορας Κλινικής Βιοχημείας Ιατρικής Σχολής Παν. Αθηνών

Η εξέταση πραγματοποιήθηκε με μεθοδολογία και αντιδραστήρια που διαθέτουν Πιστοποιητικό Ποιότητας (CE) και Άδεια Εργαστηριακής Διάγνωσης (IVD) από την Ευρωπαϊκή Ένωση

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ: Τσαμαδιάς Βασίλειος, B.Sc, Μοριακός Βιολόγος - Γενετιστής

ΤΕΧΝΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ: Αεμερίδου Στυλιανή, Τεχνολόγος - Σμαρά Έλβα, Παρασκευάστρια

ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ: Κ.Ε.Ε.Α.Π.ΝΟ

Τριπλή γενετική προδιάθεση απώλειας οστικής μάζας (ομοζυγωτική παρουσία αλληλομόρφων A και P (η δεύτερη χωρίς κλινική σημασία λόγω του φύλου) και ετεροζυγωτική παρουσία αλληλομόρφου f). Γενετική προδιάθεση συμβατικής εντερικής απορρόφησης ασβεστίου (ετεροζυγωτική παρουσία αλληλομόρφου b) και ατελούς οστικής καθήλωσης του απορροφούμενου ασβεστίου (ομοζυγωτική απουσία αλληλομόρφων b και f). Γενετική προδιάθεση μειωμένου κινδύνου οστεοπορωτικών καταγμάτων (ομοζυγωτική απουσία αλληλομόρφου X) που περιορίζεται από την ομοζυγωτική παρουσία του αλληλομόρφου A. Γενετική προδιάθεση αυξημένης απόκρισης στη θεραπεία με διφωσφονικά (bb). ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ : Η συνολική εικόνα του γενετικού ελέγχου υποδεικνύει πρόταση θεραπείας με διφωσφονικά (κατά προτίμηση με 35 mg ρισενδρονάτης μία φορά την εβδομάδα λόγω του κινδύνου οστεοπορωτικών καταγμάτων και ιδιαίτερα επί μειωμένων επιπέδων τεστοστερόνης στο αίμα) συνδυασμένη με θεραπεία με ασβέστιο από το στόμα σε ημερήσια δόση 1000 mg και βιταμίνη D σε ημερήσια δόση 400 IU. Επί αποτυχίας της θεραπείας και απουσίας υπερασβεσταιμίας, νόσου Paget ή οστεόφιλης μεταστατικής νόσου, πρόταση θεραπείας με βιοσυνθετική ανθρώπινη PTH 1-34 (teripatide 20 µg/ημερησίως)



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

Εργαστήριο Βιοχημικής και Γενετικής Θεραπευτικής Εξατομίκευσης (ΕΓΘΕ)
Βασ. Σοφίας 76, Τ.Κ. 115 28 ΑΘΗΝΑ, Τηλ. Επικοινωνίας : 210 – 7286259

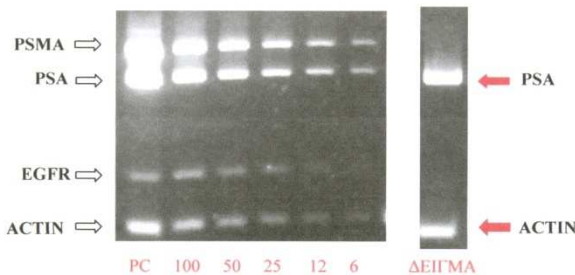
Διευθυντής : Ευαγγελία Κουσκούνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βιοπαθολογίας
Επιστημονικός Συντονιστής : Εμμανουήλ Οικονόμου, Επίκουρος Καθηγητής Φαρμακογενετικής

ΗΜΠΟΣΟΤΙΚΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ : ██████████
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ : ██████████
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΚΤΥΠΩΣΕΩΣ: 13/10/2009

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΔΕΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑΣ : 15-05-2009
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΛΥΣΗΣ : 02-06-2009
ΤΥΠΟΣ ΔΕΓΜΑΤΟΣ : ΠΛΗΡΕΣ ΑΙΜΑ
ΤΥΠΟΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ : ΑΝΟΣΟΜΑΓΝΗΤΙΚΟΣ ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΟΣ – RT-PCR – ΗΛΕΚΤΡΟΦΟΡΗΣΗ ΓΕΛΗΣ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ



ΕΞΕΤΑΣΗ ΘΕΤΙΚΗ ΓΙΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΠΡΟΣΤΑΤΗ ΣΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΣΕ ΑΡΙΘΜΟ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΟ ΤΩΝ 100 ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΑΝΑ 5 ml ΑΙΜΑΤΟΣ

ΣΧΟΛΙΑ:

Εικόνα συμβατή με σημαντικό υπολειπόμενο καρκινικό φορτίο με μοναδική έκφραση εκείνη του γονιδίου του PSA. Τα μοριακά χαρακτηριστικά του καρκινικού φορτίου υποδεικνύουν παρουσία ορμονοάντοχων και μερικά χημειοάντοχων καρκινικών κυττάρων που θα μπορούσαν να αρνητικοποιηθούν με συνδυασμό χημειοθεραπείας (doxatacel με ή χωρίς estramustine) με αυτόλογο εμβολιασμό με δενδριτικά κύτταρα έναντι του PSA (Sipuleucel-T, APC-8015). Η αντιαγγειογενετική θεραπεία θα συνέβαλε στον περιορισμό των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων ως αναπλήρωση της μείωσης της έκφρασης του αντιαγγειογενετικού PSA από τη συνολική θεραπεία. Επί εκφράσεως CEA (αυξημένα επίπεδα CEA στη συστηματική κυκλοφορία) τα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα θα μπορούσαν να αρνητικοποιηθούν και με συνδυασμό χημειοθεραπείας με αντι-CEA εμβολιασμό (ανασυνδρασμένο CEA-MUC-1-TRICOM) ή εμβολιασμό με πλήρη καρκινικά κύτταρα (GVAX)

Ο Επιστημονικός Συντονιστής

Εμμανουήλ Β. Οικονόμου, Pharm.D., Ph.D., F.E.S.C., L.F.I.B.A., I.O.M.
Επίκουρος Καθηγητής Φαρμακογενετικής, Ιατρική Σχολή Παν. Αθηνών

Η εξέταση πραγματοποιήθηκε με μεθοδολογία και αντιδραστήρια που διαθέτουν Πιστοποιητικό Ποιότητας (CE) και Άδεια Εργαστηριακής Διάγνωσης (IVD) από την Ευρωπαϊκή Ένωση.

Εικόνα συμβατή με σημαντικό υπολειπόμενο καρκινικό φορτίο με μοναδική έκφραση εκείνη του γονιδίου του PSA. Τα μοριακά χαρακτηριστικά του καρκινικού φορτίου υποδεικνύουν παρουσία ορμονοάντοχων και μερικά χημειοάντοχων καρκινικών κυττάρων που θα μπορούσαν να αρνητικοποιηθούν με συνδυασμό χημειοθεραπείας (doxatacel με ή χωρίς estramustine) με αυτόλογο εμβολιασμό με δενδριτικά κύτταρα έναντι του PSA (Sipuleucel-T, APC-8015). Η αντιαγγειογενετική θεραπεία θα συνέβαλε στον περιορισμό των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων ως αναπλήρωση της μείωσης της έκφρασης του αντιαγγειογενετικού PSA από τη συνολική θεραπεία. Επί εκφράσεως CEA (αυξημένα επίπεδα CEA στη συστηματική κυκλοφορία) τα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα θα μπορούσαν να αρνητικοποιηθούν και με συνδυασμό χημειοθεραπείας με αντι-CEA εμβολιασμό (ανασυνδρασμένο CEA-MUC-1-TRICOM) ή εμβολιασμό με πλήρη καρκινικά κύτταρα (GVAX)



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΑΡΕΤΑΙΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

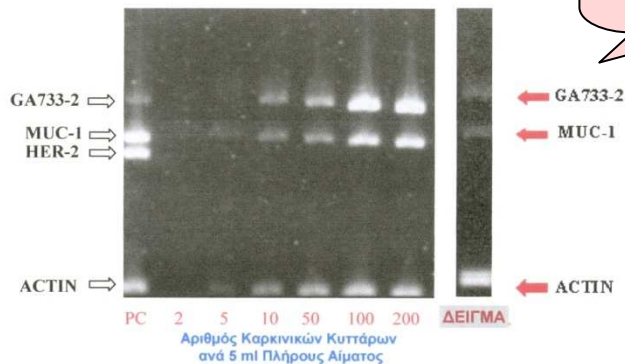
Εργαστήριο Βιοχημικής και Γενετικής Θεραπευτικής Εξατομίκευσης (ΕΒΓΘΕ)
 Βασ. Σοφίας 76, Τ.Κ. 115 28 ΑΘΗΝΑ, Τηλ. Επικοινωνίας : 210 - 7286259

Διευθυντής : Ευαγγελία Κουσκούνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βιοπαθολογίας
 Επιστημονικός Συντονιστής : Εμμανουήλ Β. Οικονόμου, Λέκτορας Κλινικής Βιοχημείας

ΗΜΙΠΟΣΟΤΙΚΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΑΣΤΟΥ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΕΞΕΤΑΖΟΜΕΝΟΥ:	[REDACTED]
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ:	
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΔΕΙΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑΣ:	Τετάρτη, 4 Ιουνίου 2008
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ:	Τετάρτη, 11 Ιουνίου 2008
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΑΡΑΛΑΒΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ:	Τετάρτη, 11 Ιουνίου 2008
ΤΥΠΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ:	ΠΛΗΡΕΣ ΑΙΜΑ
ΤΥΠΟΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ:	ΑΝΟΣΟΜΑΓΝΗΤΙΚΟΣ ΕΜΠΛΟΥΤΣΜΟΣ - RT-PCR ΗΛΕΚΤΡΟΦΟΡΗΣΗ ΓΕΛΗΣ

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ



**GP1.4 (B24.1),
HMTV, Ber-
EP4**

ΣΧΟΛΙΑ

ΕΞΕΤΑΣΗ ΘΕΤΙΚΗ ΓΙΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΑΣΤΟΥ ΣΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΣΕ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ 5-10 ΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ / 5ml ΑΙΜΑΤΟΣ.

Η ασθενής εμφανίζει στη συστηματική της κυκλοφορία καρκινικά κύτταρα με μεταστατικό δυναμικό (GA733-2) καθώς και κύτταρα που εκφράζουν την MUC-1 και ως εκ τούτου χαρακτηρίζονται από υψηλή αποκολλητική ικανότητα από τον πρωτογενή όγκο, από υψηλή προσκολλητική ικανότητα σε μεταστατικές θέσεις, αλλά ταυτόχρονα και από υψηλή αποκρισιμότητα σε ορμονική θεραπεία. Η ασθενής αναμένεται να αποκριθεί αρχικά σε κυτταροτοξική θεραπεία συνδυασμένη με αντιπολλαπλασιαστική θεραπεία και στη συνέχεια σε ορμονική θεραπεία.

Ο Επιστημονικός Συντονιστής
Εμμανουήλ Β. Οικονόμου, Pharm.D., Ph.D., F.E.S.C., L.F.I.B.A., I.O.M.
Λέκτορας Κλινικής Βιοχημείας Ιατρικής Σχολής Παν. Αθηνών

Η εξέταση πραγματοποιήθηκε με μεθοδολογία και αντιδραστήρια που διαθέτουν Πιστοποιητικό Ποιότητας (CE) και Άδεια Εργαστηριακής Διάγνωσης (IVD) από την Ευρωπαϊκή Ένωση

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ: Τσαμαδιάς Βασίλειος, B.Sc, Μοριακός Βιολόγος - Γενετιστής
 ΤΕΧΝΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ: Δεμερίδου Στυλιανή, Τεχνολόγος
 ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ: Κ.Ε.Ε.Π.ΝΟ

ΕΞΕΤΑΣΗ ΘΕΤΙΚΗ ΓΙΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΑΣΤΟΥ ΣΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΣΕ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗ 5-10 ΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΚΥΤΤΑΡΑ / 5ml ΑΙΜΑΤΟΣ.

Η ασθενής εμφανίζει στη συστηματική της κυκλοφορία καρκινικά κύτταρα με μεταστατικό δυναμικό (GA733-2) καθώς και κύτταρα που εκφράζουν την MUC-1 και ως εκ τούτου χαρακτηρίζονται από υψηλή αποκολλητική ικανότητα από τον πρωτογενή όγκο, από υψηλή προσκολλητική ικανότητα σε μεταστατικές θέσεις, αλλά ταυτόχρονα και από υψηλή αποκρισιμότητα σε ορμονική θεραπεία. Η ασθενής αναμένεται να αποκριθεί αρχικά σε κυτταροτοξική θεραπεία συνδυασμένη με αντιπολλαπλασιαστική θεραπεία και στη συνέχεια σε ορμονική θεραπεία.



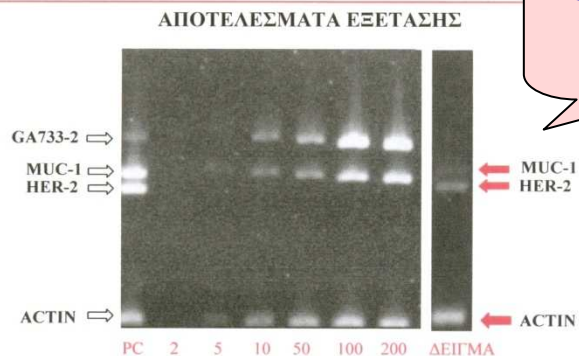
Διευθυντής : Ευαγγελία Κουσκούνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Βιοπαθολογίας
Επιστημονικός Συντονιστής : Εμμανουήλ Οικονόμου, Επίκουρος Καθηγητής Φαρμακογενετικής

**ΗΜΙΠΟΣΟΤΙΚΟΣ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟΣ
ΚΥΚΛΟΦΟΡΟΥΝΤΩΝ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΑΣΤΟΥ**

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ : ██
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ : ████████████████████████
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΚΤΥΠΩΣΕΩΣ: 13/10/2009

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΔΕΓΜΑΤΟΛΗΨΙΑΣ : 09-06-2009
ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΛΥΣΗΣ : 23-06-2009
ΤΥΠΟΣ ΔΕΓΜΑΤΟΣ : ΠΛΗΡΕΣ ΑΙΜΑ
ΤΥΠΟΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ : ΑΝΟΣΟΜΑΓΝΗΤΙΚΟΣ ΕΜΠΛΟΥΤΙΣΜΟΣ
ΗΛΕΚΤΡΟΦΟΡΗΣΗ ΓΕΛΗΣ

GP1.4 (B24.1),
HMTV, Ber-
EP4



ΕΞΕΤΑΣΗ ΘΕΤΙΚΗ ΓΙΑ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΚΑΡΚΙΝΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΜΑΣΤΟΥ ΣΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΣΕ ΑΡΙΘΜΟ ΠΕΡΙΠΟΥ 10 ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΑΝΑ 5 ml ΑΙΜΑΤΟΣ

ΣΧΟΛΙΑ: Απουσία κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων μαστού (CTCs) με μεταστατικό δυναμικό (απουσία κυττάρων που εκφράζουν GA733-2). Παρουσία σημαντικού αριθμού κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων μαστού που εκφράζουν HER-2 με μιτωτικό δυναμικό ως απόκριση στη διέγερση των ειδικών υποδοχέων τους από ειδικούς αυξητικούς παράγοντες (EGF). Παρουσία μικρού υποπληθυσμού κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων που εκφράζουν MUC-1 και ως εκ τούτου χαρακτηρίζονται από υψηλή αποκολλητική ικανότητα από τον πρωτογενή όγκο, από υψηλή προσκολλητική ικανότητα σε μεταστατικές θέσεις, αλλά ταυτόχρονα και από υψηλή αποκρισιμότητα σε ορμονική θεραπεία. Τα μοριακά χαρακτηριστικά των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων μαστού υποδεικνύουν την παρουσία κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων που δεν μπορούν να συνδεθούν με άμεση υποτροπή της νόσου, πιθανά ανταποκρίνονται σε ανοσοθεραπεία με trastuzumab, ενώ, επί απουσίας θεραπευτικής αντιμετώπισης τους, αναμένεται να παραμείνουν σε λανθάνουσα κατάσταση στη συστηματική κυκλοφορία για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους από το πέρας της προφυλακτικής ή και νέο-προφυλακτικής χημειοθεραπείας (dormant CTCs). Εντούτοις, η απουσία δεδομένων σχετικά με τη μεταβολή του αριθμού των CTCs καθώς και η μεταβολή των μοριακών χαρακτηριστικών τους σε σύγκριση με εκείνα που παρατηρήθηκαν κατά την ιστολογική εξέταση του εξαιρεθέντου συμπαγούς μορφώματος (απουσία έκφρασης HER-2, απουσία στοιχείων [έκφραση οιστρογονικών και προγεστερονικών υποδοχέων] ενδεικτικής απόκρισης στην ορμονική θεραπεία] υποδεικνύουν συστηματική παρακολούθηση της παρουσίας τους στη συστηματική κυκλοφορία. Επί αυξήσεως τους αριθμού τους ή μεταβολής των οριακών χαρακτηριστικών τους, πρόταση θεραπευτικής αντιμετώπισης ανάλογης των μεταβληθέντων μοριακών χαρακτηριστικών τους και του αριθμού τους.

Επιστημονικός Συντονιστής
Εμμανουήλ Β. Οικονόμου, Pharm.D., Ph.D., F.E.S.C., L.F.I.B.A., I.O.M.
Επίκουρος Καθηγητής Φαρμακογενετικής Ιατρικής Σχολής Παν. Αθηνών

Απουσία κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων μαστού (CTCs) με μεταστατικό δυναμικό (απουσία κυττάρων που εκφράζουν GA733-2). Παρουσία σημαντικού αριθμού κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων μαστού που εκφράζουν HER-2 με μιτωτικό δυναμικό ως απόκριση στη διέγερση των ειδικών υποδοχέων τους από ειδικούς αυξητικούς παράγοντες (EGF). Παρουσία μικρού υποπληθυσμού κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων που εκφράζουν MUC-1 και ως εκ τούτου χαρακτηρίζονται από υψηλή αποκολλητική ικανότητα από τον πρωτογενή όγκο, από υψηλή προσκολλητική ικανότητα σε μεταστατικές θέσεις, αλλά ταυτόχρονα και από υψηλή αποκρισιμότητα σε ορμονική θεραπεία. Τα μοριακά χαρακτηριστικά των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων μαστού υποδεικνύουν την παρουσία κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων που δεν μπορούν να συνδεθούν με άμεση υποτροπή της νόσου, πιθανά ανταποκρίνονται σε ανοσοθεραπεία με trastuzumab, ενώ, επί απουσίας θεραπευτικής αντιμετώπισης τους, αναμένεται να παραμείνουν σε λανθάνουσα κατάσταση στη συστηματική κυκλοφορία για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο του ενός έτους από το πέρας της προφυλακτικής ή και νέο-προφυλακτικής χημειοθεραπείας (dormant CTCs). Εντούτοις, η απουσία δεδομένων σχετικά με τη μεταβολή του αριθμού των CTCs καθώς και η μεταβολή των μοριακών χαρακτηριστικών τους σε σύγκριση με εκείνα που παρατηρήθηκαν κατά την ιστολογική εξέταση του εξαιρεθέντου συμπαγούς μορφώματος (απουσία έκφρασης HER-2, απουσία στοιχείων [έκφραση οιστρογονικών και προγεστερονικών υποδοχέων] ενδεικτικών απόκρισης στην ορμονική θεραπεία] υποδεικνύουν συστηματική παρακολούθηση της παρουσίας τους στη συστηματική κυκλοφορία. Επί αυξήσεως τους αριθμού τους ή μεταβολής των οριακών χαρακτηριστικών τους, πρόταση θεραπευτικής αντιμετώπισης ανάλογης των μεταβληθέντων μοριακών χαρακτηριστικών τους και του αριθμού τους.

ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΤΡΑΠΕΖΑΣ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ

Εργαστήριο Θεραπευτικής Εξατομίκευσης

ΤΡΑΠΕΖΑ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ

ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΑΣ ΣΤΙΣ

ΕΠΙΠΛΕΓΜΕΝΕΣ ΚΥΗΣΕΙΣ

ΤΡΑΠΕΖΑ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ

ΕΝΖΥΜΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ

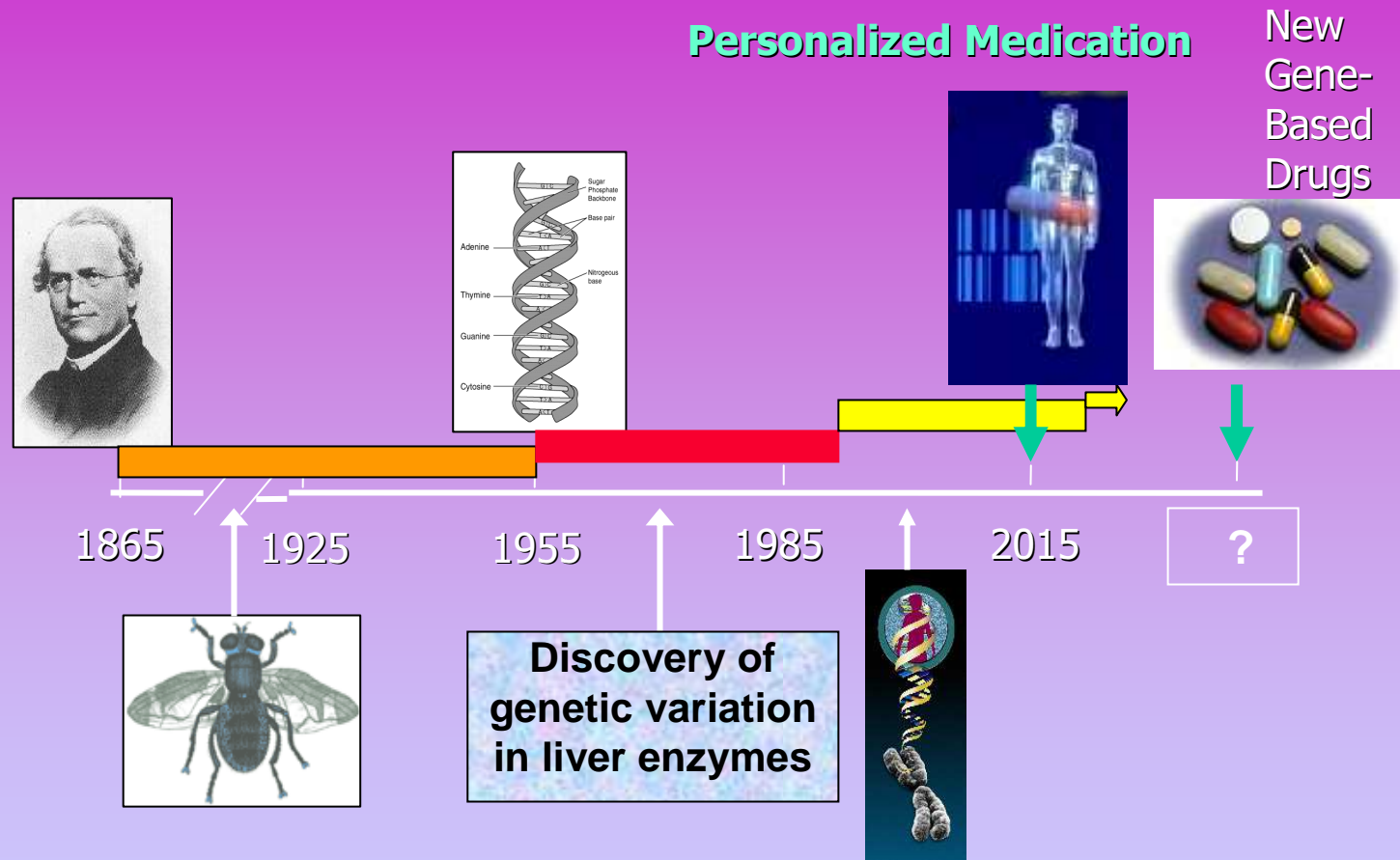
ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗΣ

- **ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΧΑΡΤΟΓΡΑΦΗΣΗ SNPs**
- **ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΗΣ ΣΧΕΣΗΣ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ-ΝΟΣΟΥ-ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ**
- **ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΩΝ ΜΕΤΑΞΥ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ**
- **ΟΜΑΔΟΠΟΙΗΣΗ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ – ΚΑΘΗΛΩΣΗ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΑ ΒΙΟ-CHIPS**
- **ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ**
- **ΜΕΙΩΣΗ ΚΟΣΤΟΥΣ ΟΡΓΑΝΟΛΟΓΙΑΣ**
- **ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗΣ

ΑΛΛΑΓΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ ΣΕ «*ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ*
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ»

Landmarks in Pharmacogenetics

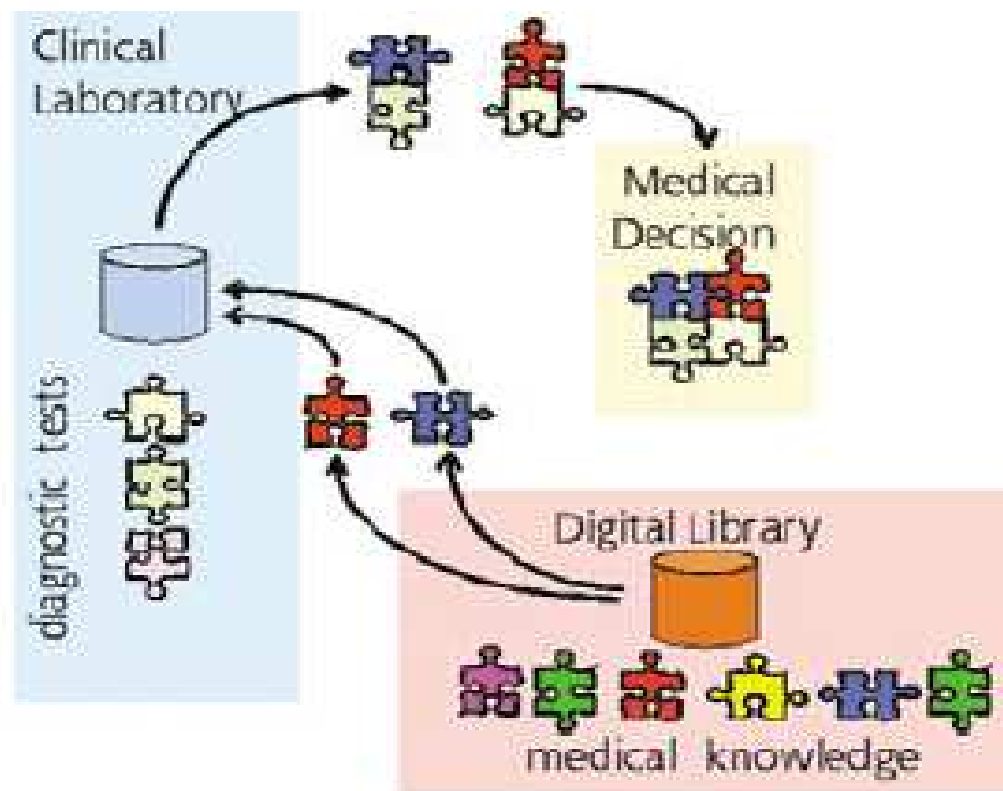


- Early Genetics
- Inception of Modern Pharmacogenetics
- Pharmacogenomics Emerges

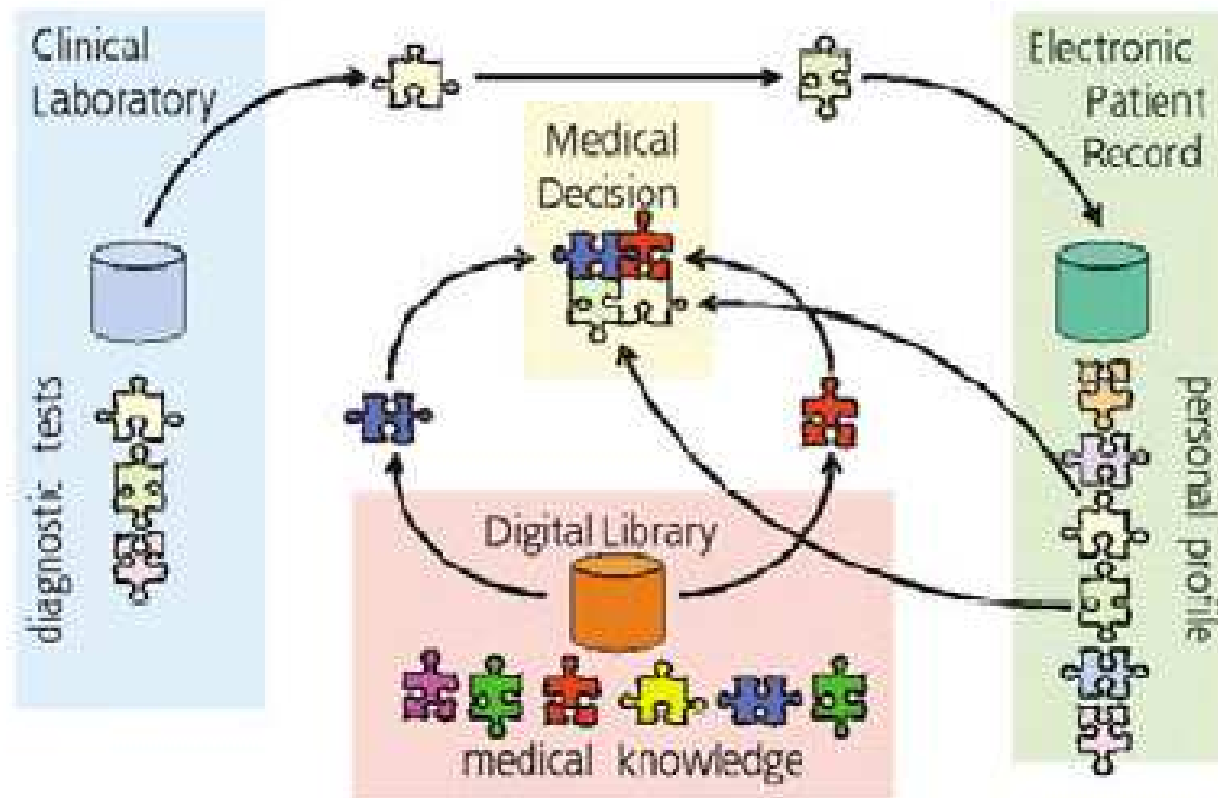
ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗΣ

ΑΛΛΑΓΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ ΣΕ «*ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ*»

ΑΝΑΔΕΙΞΗ ΤΟΥ ΚΛΙΝΙΚΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ
ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗΣ ΣΕ ΚΑΘΟΡΙΣΤΙΚΟ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΤΗΣ ΤΕΛΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ



Electronic support of medical decision making by linking diagnostic data with digital library: An alternative model. Laboratory results are annotated with information gathered from digital libraries and databases.



Electronic support of medical decision making by connecting personal profile with digital library: The comprehensive model. Data from the personal profile are connected with information from digital libraries and knowledge databases.

ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗΣ

ΑΛΛΑΓΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ
ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗΣ ΣΕ *«ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ»*

ΑΝΑΔΕΙΞΗ ΤΟΥ ΚΛΙΝΙΚΟΥ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟΥ
ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗΣ ΣΕ ΚΑΘΟΡΙΣΤΙΚΟ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ ΤΗΣ ΤΕΛΙΚΗΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ

ΑΛΛΑΓΗ ΠΡΟΣΑΝΑΤΟΛΙΣΜΟΥ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΑΠΟ *«ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ-ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗ-
ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ»* ΣΕ *«ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ-
ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗ-ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ»*

“Is it not interesting to note that medicine was, in its history, first of all curative, then preventive and finally predictive, whereas today the order is reversed: initially predictive, then preventive, and finally, only in desperation, curative?”

Jean Dausset, Nobel Prize 1980



Ethical Concerns with Pharmacogenomics

Many fear the implications pharmacogenomics can bring to their lives:

1. Through the development of individual pharmacogenomic profiles, an individual's privacy and confidentiality are at risk

2. Certain individuals (such as Health Insurance Companies or Employers) can obtain the profiles of others and use the "weak points" in their genes to discriminate

(The U.S. Senate and the U.S. House of Representatives are attempting to pass the Genetic Information Nondiscrimination Act of 2007 in hopes of protecting individuals from genetic discrimination in terms of health insurance and employment).

3. Since the drugs are more focused, the test groups become smaller, which can lead to rare and more fatal Adverse Drug Reactions

4. Developing drugs beneficial to one group but dangerous to another

5. Should physicians inform patients that due to their genetic makeup, they have a high chance of developing a disease that currently has no effective treatment?

6. What if the results from genetic testing provide more information than it was taken for? Should health care providers inform the patient?

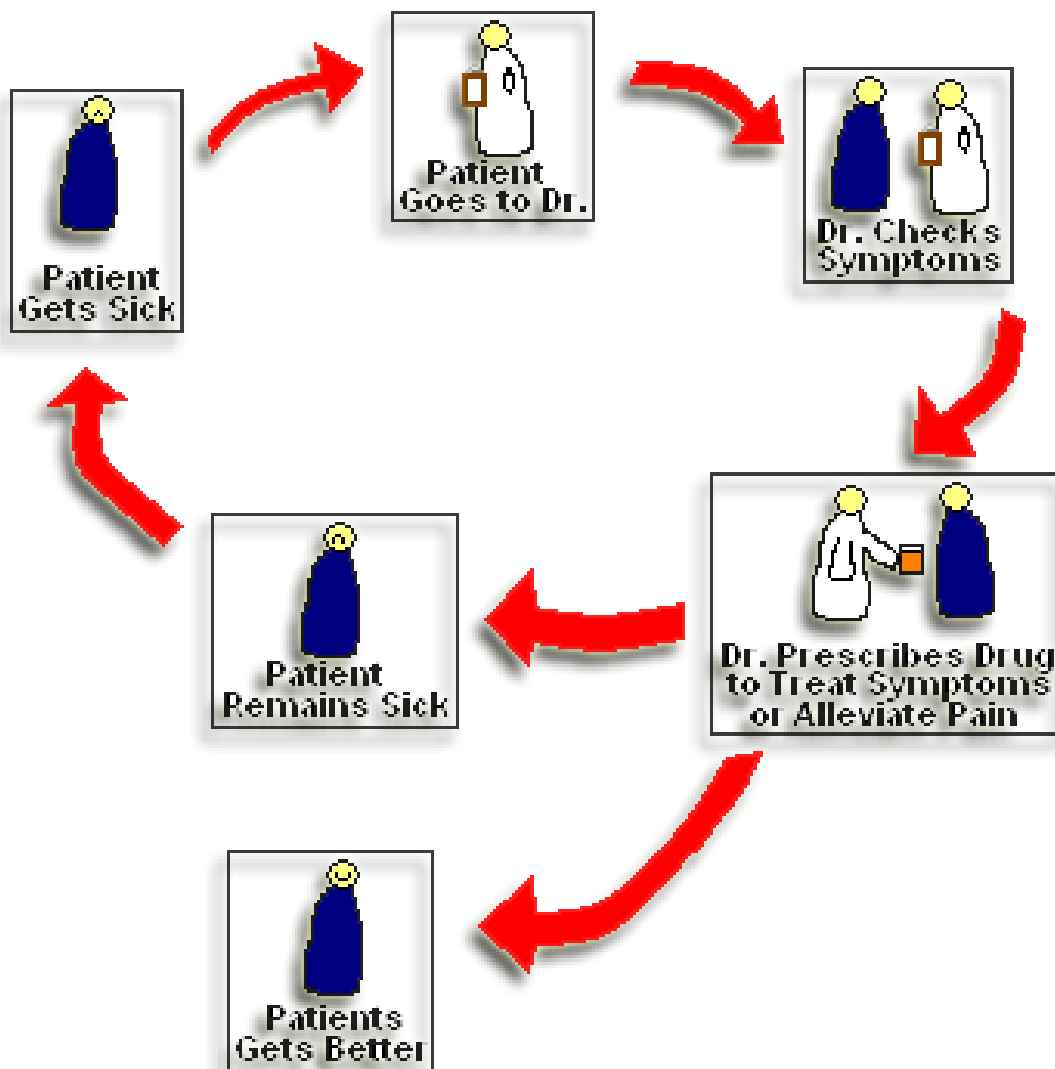
7. What are some other, harmful applications of genetics?

8. How will the FDA regulate the development and distribution of genetic tests and associated medicines?

9. Eventually, it will become challenging to fully inform patients on possible risks.

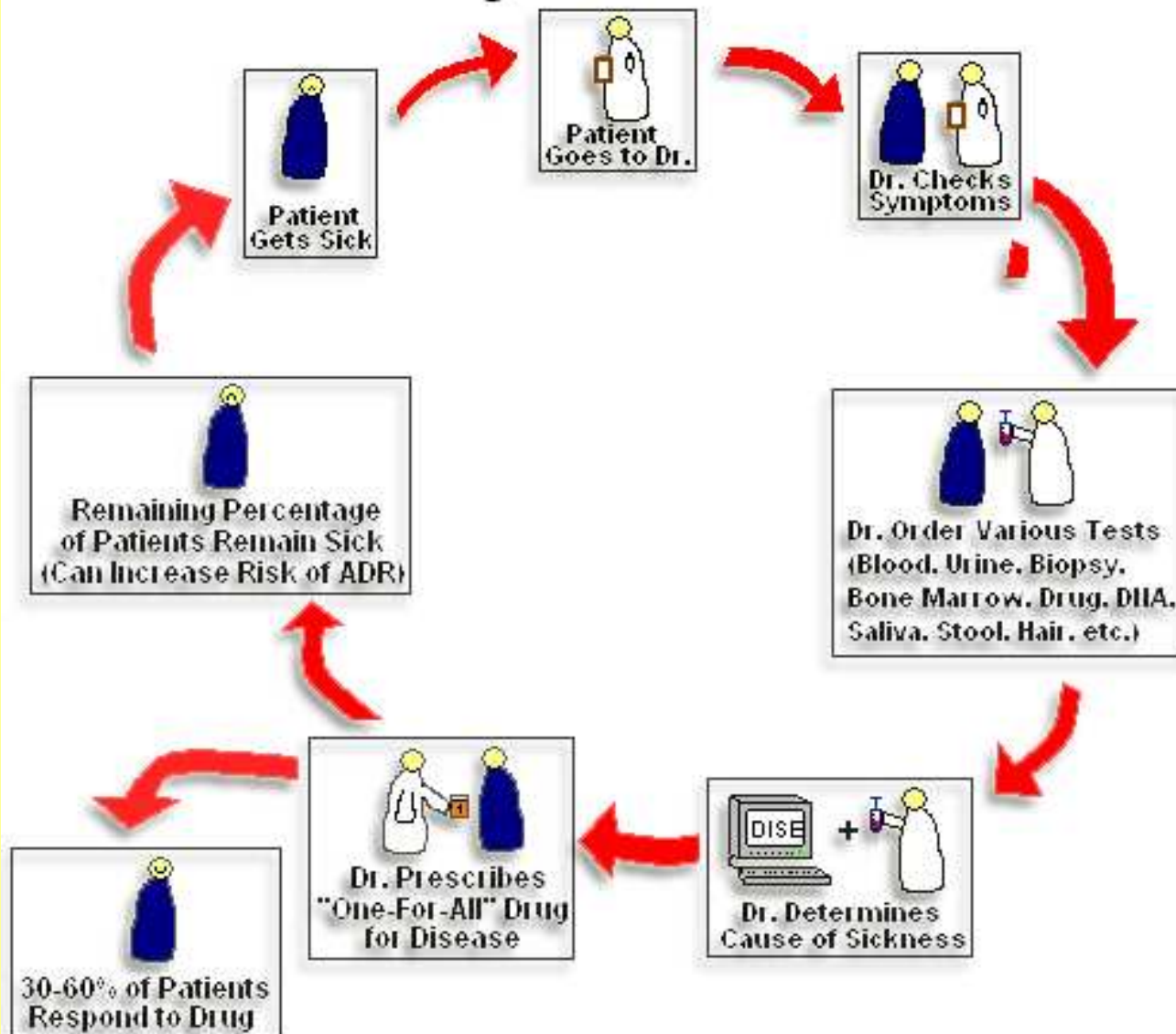
10. Will these "personalized medicines" be available only to those who can afford it?

Traditional Method



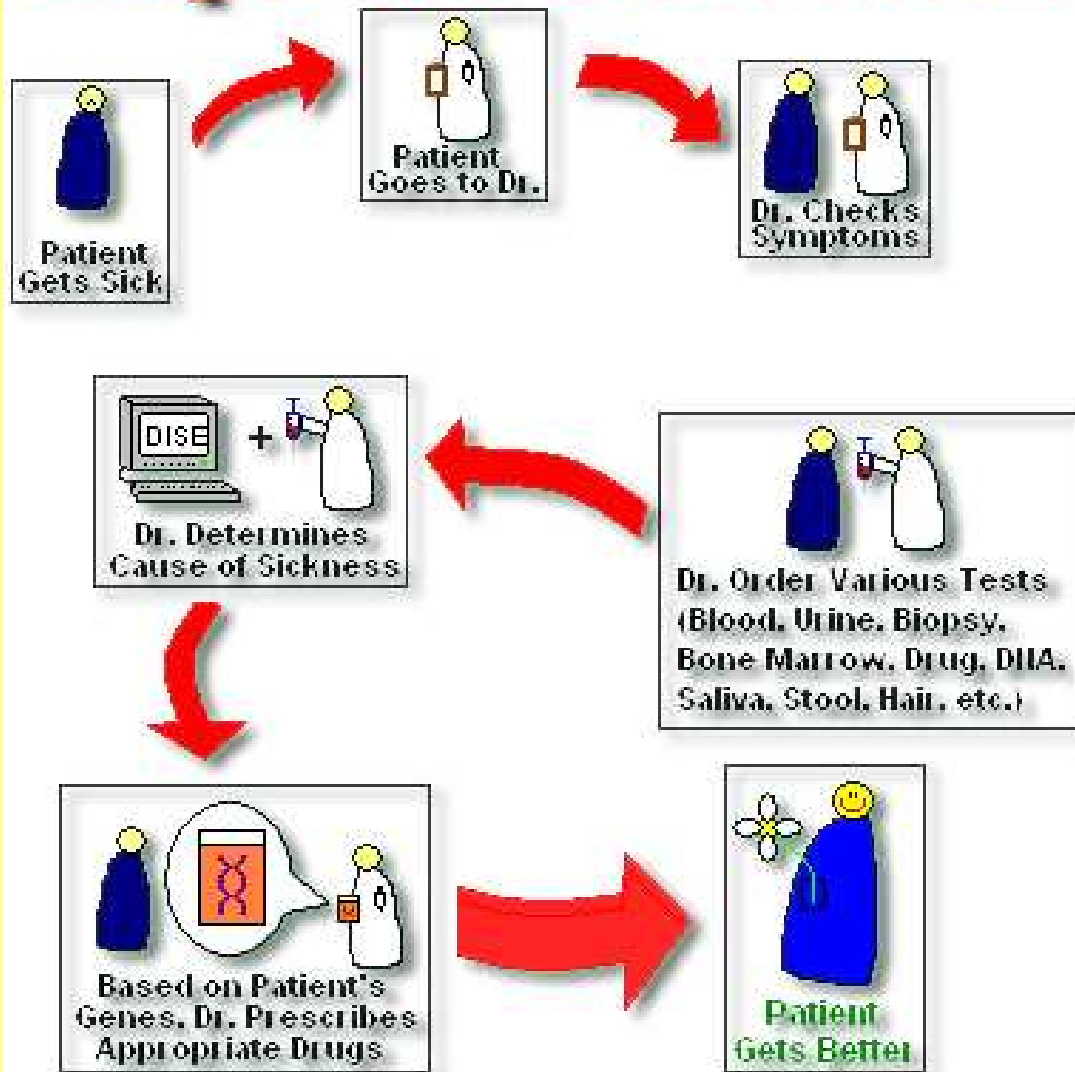
In the past, doctors prescribed drugs based on "guesses" made from the observation of the patient's visible symptoms (i.e. rashes, swelling, joint pains, muscle pains, etc). However, these "guesses" were not always accurate and some patients remained sick after taking their full prescription.

Today's Method



Today, doctors prescribed drugs based on facts and test results that determine the patient's disease. However, there are some flaws in the system. Only 30-60% of drug prescriptions are effective for patients, while the rest of the population experiences no effect or raise their changes of adverse drug reactions.

Hope for the Future



With the development and application of pharmacogenomics, individuals hope that in the future, not only will doctors be able to accurately determine the cause of a disease, but prescribe drugs catered to a patient's genes to create a near 100% effectiveness in attacking a patient's disease.

ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΩΜΙΚΗ



**ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ**



**ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΗ
ΙΑΤΡΙΚΗ**

Additional Educational Resources

For health professionals, researchers, and policy makers

- Nuffield Council on Bioethics report. *Pharmacogenetics: ethical issues* (www.nuffieldfoundation.org/pharmacogenetics). Covers research and development issues, regulation and public policy, and ethical implications for clinical practice.
- University of Cambridge Epidemiology for Policy Group. *My Very Own Medicine: What Must I Know? Information Policy for Pharmacogenetics* (www.phpc.cam.ac.uk/epg/IPP.html). Summarises a range of current issues and makes policy recommendations.
- FDA Draft Guidance for Industry: Pharmacogenomic Data Submissions (www.fda.gov/cder/guidance/5900dft.pdf). Provides guidance on when pharmacogenomic data should be submitted and how it will be assessed by regulatory authorities.
- UK Department of Health Genetics white paper. *Our inheritance, our future—realizing the potential of genetics in the NHS* (www.dh.gov.uk/PolicyAndGuidance/HealthAndSocialCareTopics/Genetics/GeneticsGeneralInformation/GeneticsGeneralArticle/fs/en?CONTENT_ID=4016430&chk=RnGBgL). Outlines the potential for genetics in health care, and proposes investments in training, manpower, research, and education to prepare the NHS.
- PharmGKB, Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base (www.pharmgkb.org). Database that contains genomic, phenotypic, and clinical information collected from pharmacogenetic research studies.

For patients

- National Institute of General Medical Sciences. *Medicines for you*. www.nigms.nih.gov/funding/medforyou.html
- Human Genome Project Information. *Pharmacogenomics*. www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/medicine/pharma.shtml
- The Wellcome Trust. *Pharmacogenetics*. www.wellcome.ac.uk/en/genome/genesandbody/hg07b001.html

All provide a basic introduction to pharmacogenetics for laypeople, and links to further reading.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΑΣ

