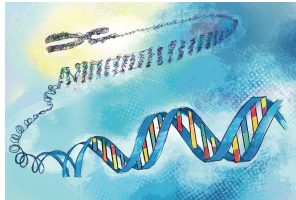


CRASHKURS

Einführung in die Genomische Medizin

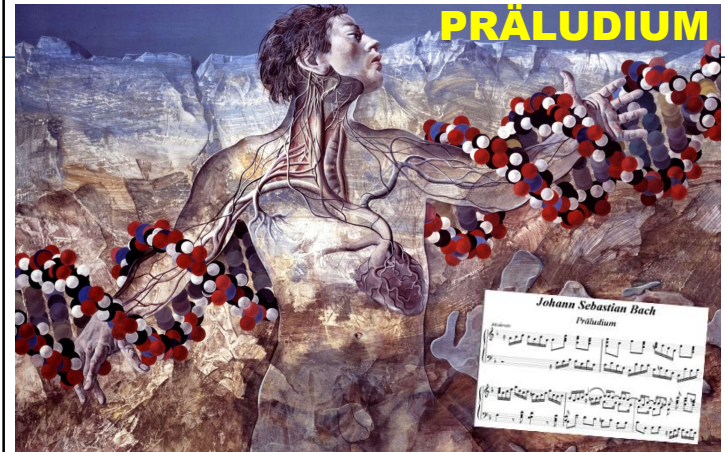


Thomas D. Szucs

Universität Basel

1

PRÄLUDIUM



2

Genomik trifft klinische Praxis

- Neue genetische Tests werden im **KVG** aufgenommen
- Patient fragt wegen Gentest über welchen die **Medien** berichten
- Patient kommt mit **Internet** DNA Testergebnisse in die Praxis
- Besuch einer **Fortbildung** – umfangreiche Information über molekulare Mechanismen

3

3

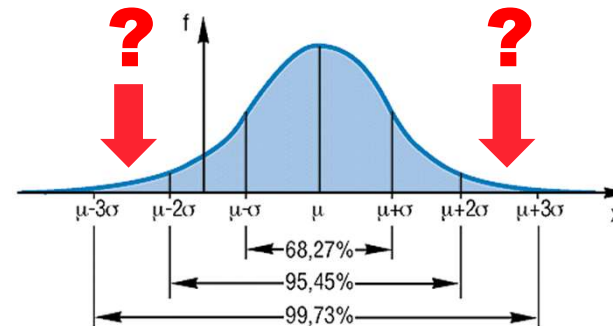
**VORAB 2 GRÜNDE
WESHALB ALLES SO
SPANNEND IST**

4

Grund #1 „Durchschnittsformel“

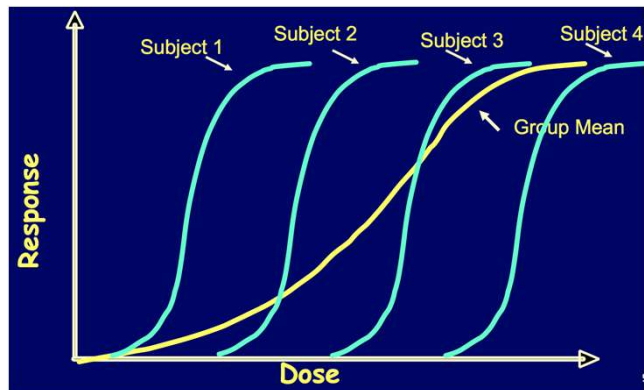
5

Was ist mit den Extremen?



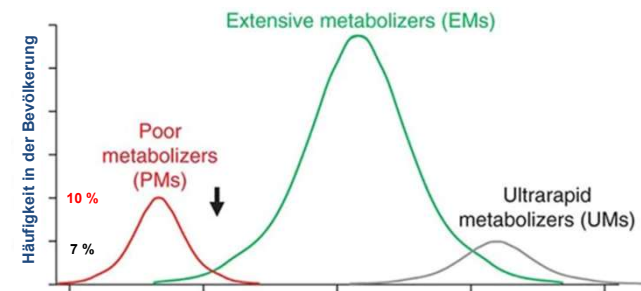
6

Dosis $\neq$ Exposition



7

Schnelle und langsame Verstoffwechsler



8

Zwischenfazit



9

Grund #2 Variation

10

Grund für die Variation

Unterschiede in den Eiweissen!



11

Agenda

Die Grundlagen

Die Anwendungen

DIE ZUKUNFT

12

Agenda

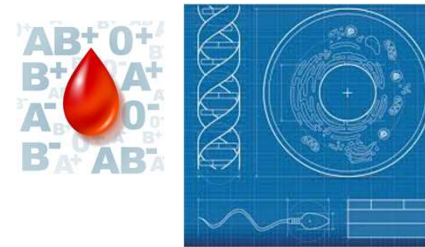
Die Grundlagen

13

13

Grund für die Verschiedenheit

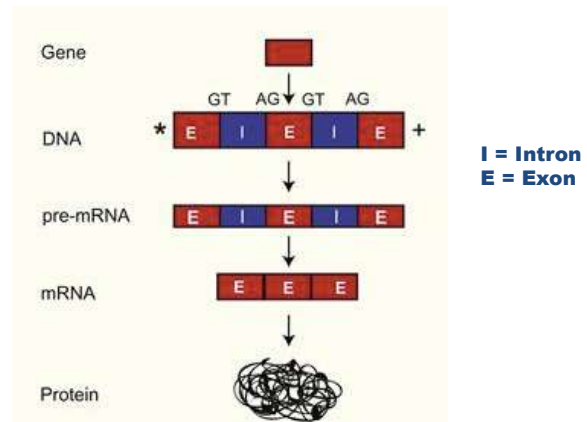
Unterschiede in den Eiweissen!



14

14

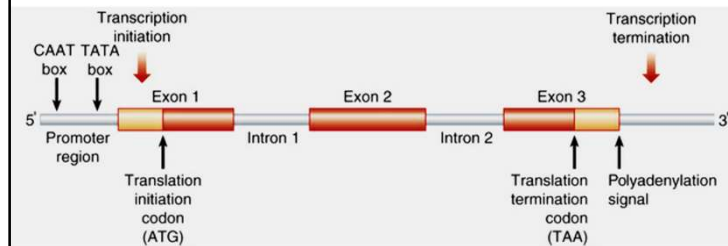
Anatomie eines Protein-kodierenden Gens



15

15

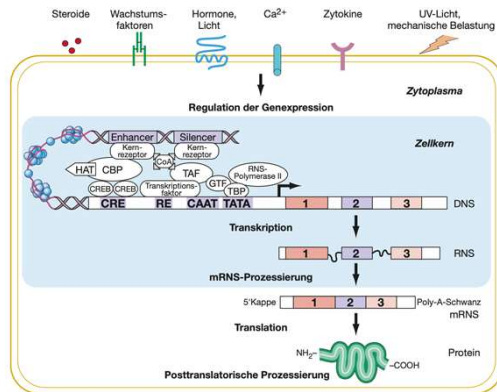
Humane Genstruktur



16

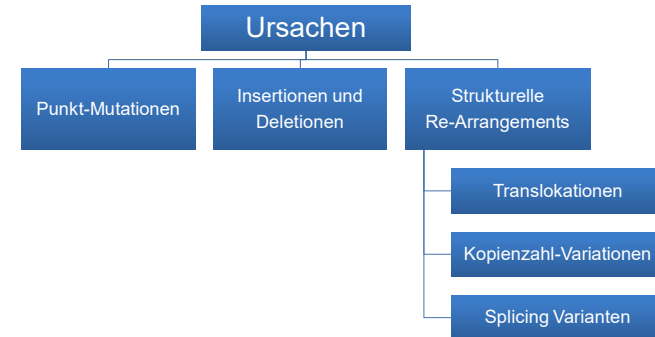
16

Genetischer Informationsfluss



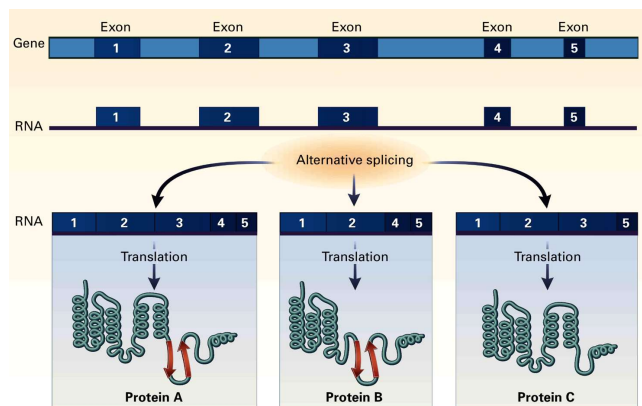
17

Mechanismen der genomischen Variation



18

Strukturelle Variation: Spleissen



19

Zum Verständnis einer Mutation

ICH HAB MUT UND DAS IST GUT

Mis-sense Mutation Veränderung einer Aminosäure
ICH HAB **G**UT UND DAS IST GUT

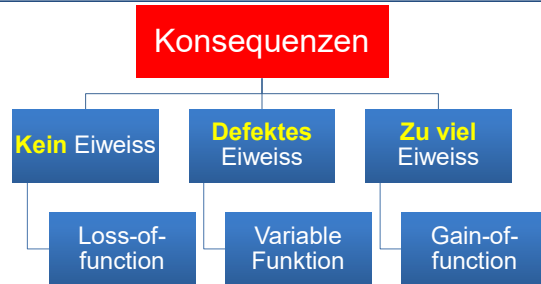
Non-sense Mutation (Abbruch)
ICH HAB MUT UND DAS IST **XXX**

Frameshift Mutation (zB Insertion einer Base)
ICH HAB MU**U** TUN DDA SIS TGU

In-frame Mutation (zB Deletion von 3 Nukleotiden)
ICH HAB MUT ... DAS IST GUT

20

Konsequenz von Mutationen



21

21

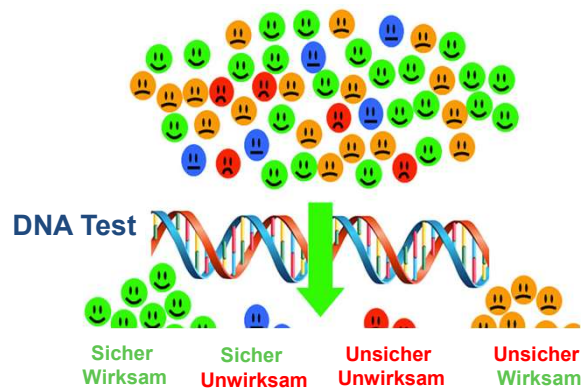
Agenda

Die Anwendung

22

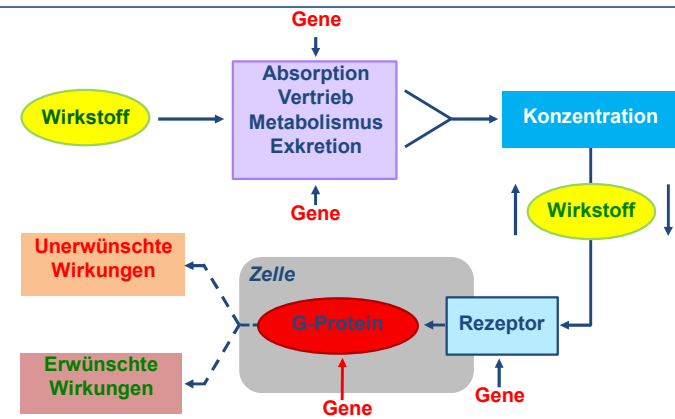
22

Basis Konzept Pharmakogenetik



23

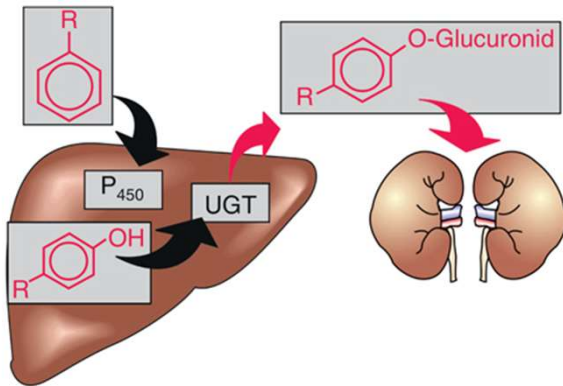
Gene und Arzneimittelwirkung



24

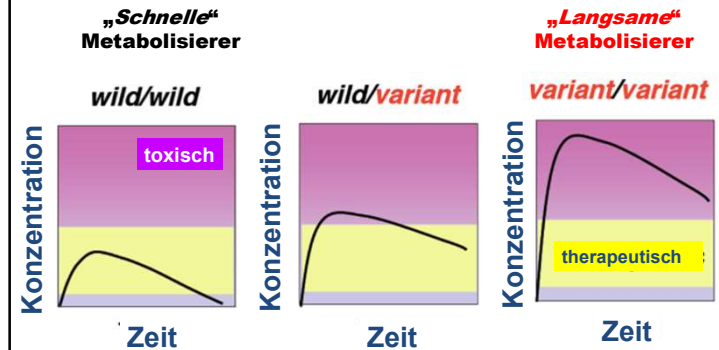
24

Metabolismus: Phase I und Phase II Reaktionen



25

Genvarianten und Arzneimittelkonzentrationen im Blut



26

Wichtige Pharma Gene



27

CYP2C19



28

Vorzeitiges Stop Kodon SNP: *CYP2C19*3*

Referenz oder «wild type» Nukleotidsequenz					
GTG	TCA	CAG	GAA	GAG	
Korrespondierende Aminosäuresequenz					
Thr	Pro	Trp	Ile	Gln	
CYP2C19*3 Polymorphismus – Nukleotidsequenz					
ACC	CCC	TAG	ATC	CAG	
Korrespondierende Aminosäuresequenz					
Thr	Pro	STOP	-	-	

- Wirkung auf Funktion: CYP2C19*3 löscht Enzymaktivität komplett
- Betroffene Medikamente: Protonenpumpen Hemmer (Omeprazol, Lansoprazol)

29

29

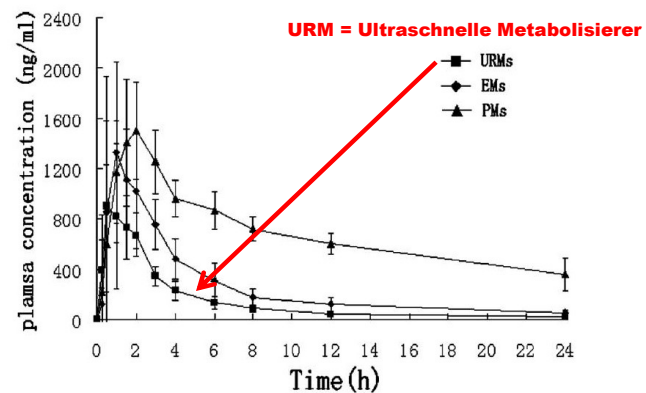
CYP2C19 Varianten und ihr Einfluss auf Pharmakokinetik

CYP2C19 Genotyp	Effekt auf Clearance	Effekt auf Erhaltungsdosis	Effekt auf Halbwertszeit	Effekt auf Dosierungsintervall
Heterozygot, loss-of-function (e.g. *1/*2)	↓	↓	↑	↑
Homozygot, loss-of-function (e.g. *2/*2)	↓↓	↓↓	↑↑	↑↑
Heterozygot, gain-of-function (e.g. *1/*17)	↑	↑	↓	↓
Homozygot, gain-of-function (e.g. *17/*17)	↑↑	↑↑	↓↓	↓↓

30

30

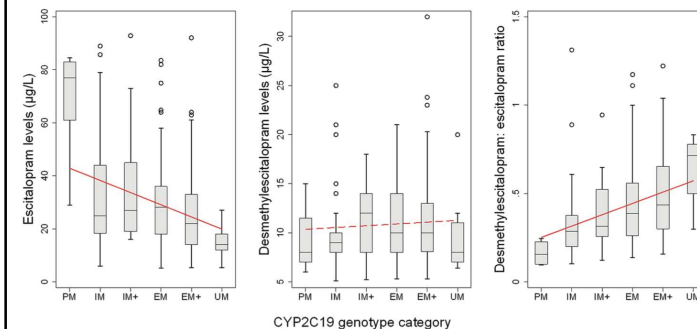
Plasmaspiegel von 200 mg Voriconazol p.o. nach CYP2C19 Phänotyp



Wang G 2009

31

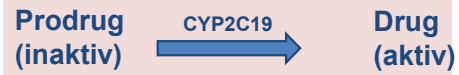
CYP2C19 Genotyp und Antidepressiva Blutspiegel



Hodgson K 2014

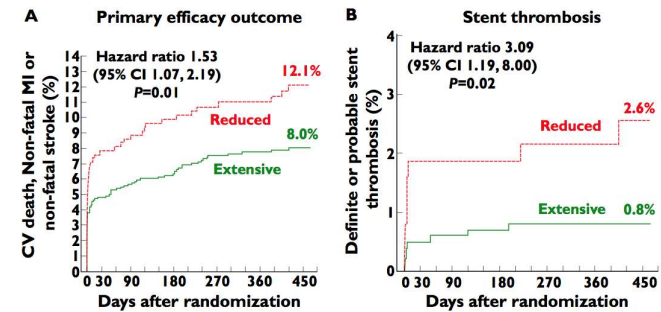
32

Prodrugs, die von CYP2C19 in eine aktive Form umgewandelt werden



33

Clopidogrel Wirkung und CYP2C19 Genotyp



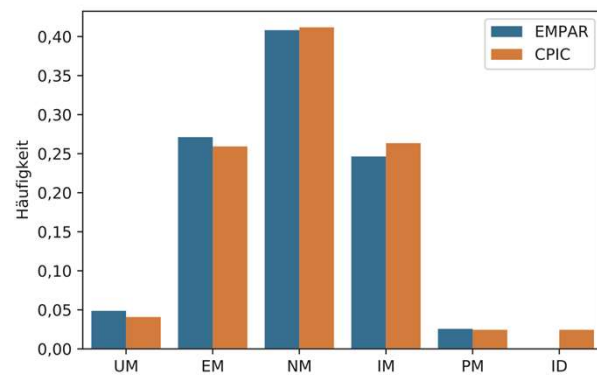
Nicht-Träger (CYP2C19*1/*1, *1/*17 und *17/*17) vs. Träger von CYP2C19 loss-of-function Allelen (Träger von *2, *3, *4, *5 oder *8 allele) behandelt in TRITON-TIMI 38 Studie mit Clopidogrel

Mega JK 2009

34

34

CYP2C19



EMPAR 2019

35

35

CYP2D6



36

Gen Deletion: CYP2D6*5 Allel

- Gesamtes Gen ist nicht vorhanden

Referenz (wild-type) Gensequenz



CYP2D6*5 Allel (Gen Deletion)



- **Wirkung auf Funktion:** Funktionsverlust (loss of function) des CYP2D6 Enzyms führt zu einem schlechten (poor) Metabolisierungs-Phänotyp
- **Betroffene Medikamente:** selektive Serotonin Wiederaufnahme Hemmer (SSRIs), Tamoxifen, Kodein, β -Blocker

37

37

Kopienzahl Variante: CYP2D6*2XN Allel

- Zusätzliche Kopien des CYP2D6 Gens sind auf einem einzigen Chromosom vorhanden

Referenz (wild-type) Gensequenz



CYP2D6*2X2 Allel (Kopienzahl-Variation)

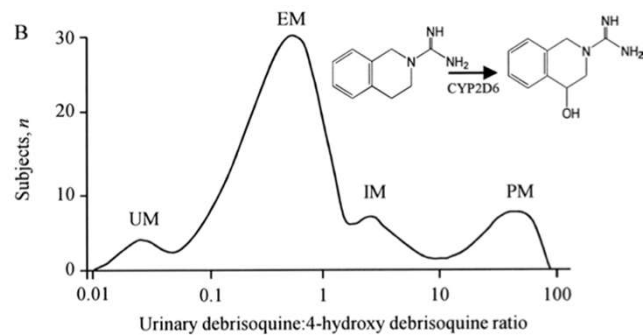


- **Wirkung auf Funktion:** mehr CYP2D6 Enzym führt zu einem ultra-schnellen Metabolisierer Phänotyp
- **Betroffene Medikamente:** SSRIs, Tamoxifen, Kodein, β -Blocker

38

38

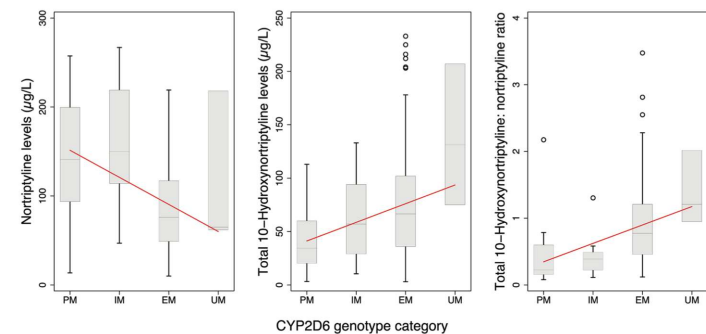
CYP2D6 Phänotyp: Verteilung = Multimodal



39

39

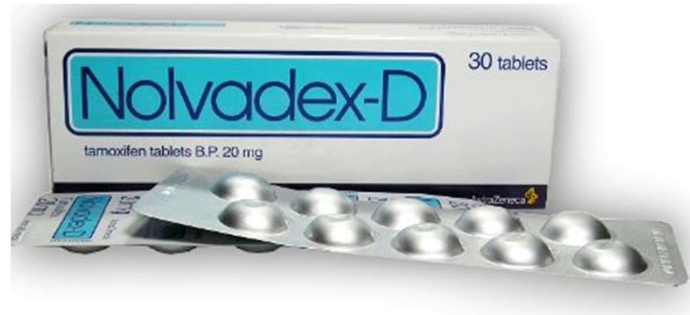
CYP2D6 Genotyp und Antidepressiva Blutspiegel



Hodgson K 2014

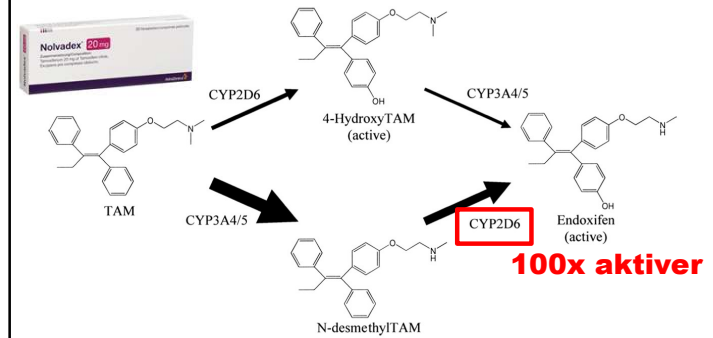
40

Fallbeispiel Tamoxifen



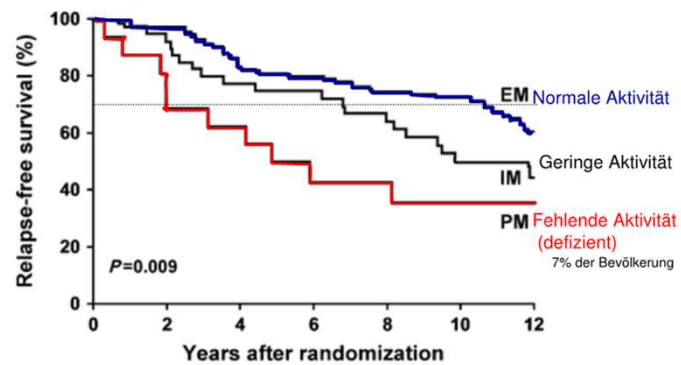
41

Metabolismus von Tamoxifen (simpl)



42

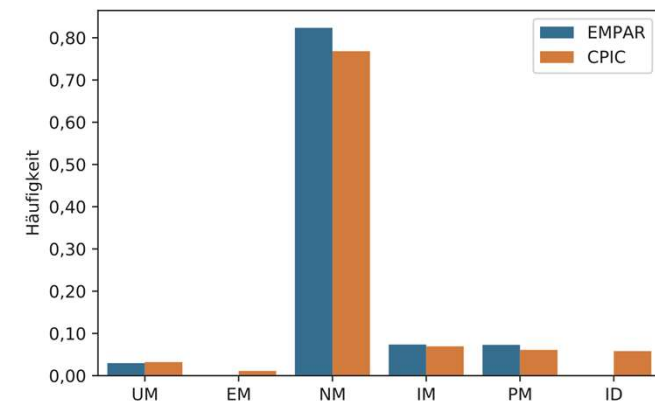
Rezidivfreies Überleben unter Tamoxifen



Goetz 2007

43

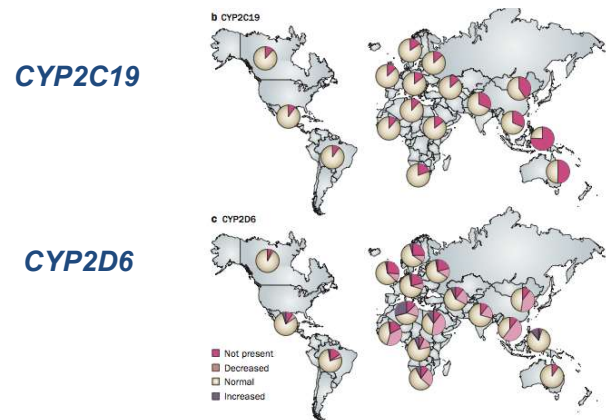
CYP2D6



EMPAR 2019

44

Globale Verteilung der CYP Varianten



Sistonen J 2009

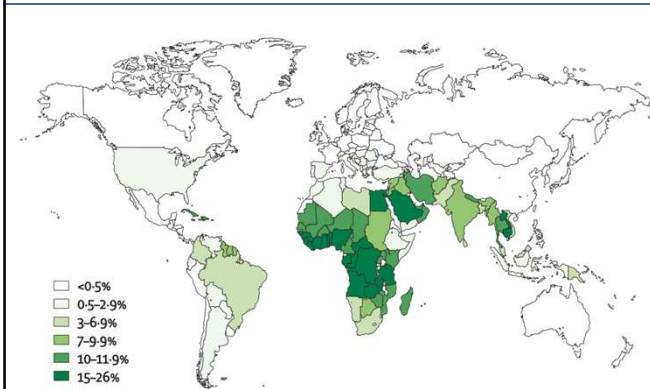
45

G6PD



46

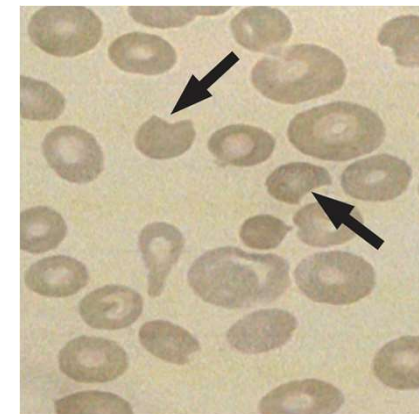
Verteilung G6PD-Mangel Prävalenz Schweiz <0,5%



Capellini MD Lancet 2008

47

Anisopoikilozytose, Biss Zellen während akuter Hämolyse bei G6PD-Mangel Patient



48

47

48

Medikamente, die bei Patienten mit einem G6PD-Mangel vermieden werden sollten

Kategorie	Vorhersehbare Hämolyse («unsafe»)	Mögliche Hämolyse
Antimalaria	Primaquin Dapson	Chloroquin (Nivaquine®) Chinin (Limptar®)
Analgetika	Phenazopyridin	Acetylsalicylsäure (Aspirin®) Paracetamol (Dafalgan®, Panadol®)
Antibiotika	Nitrofurantoin (Uvamin®)	Sulfasalazin (Salazopyrin®) Sulfadiazin (Flammazine®, Ialugen plus®) Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol, Bactrim®, Nopil®)* Chinolone (Ciprofloxacin, Norfloxacin, Levofloxacin)*
Anderes	Rasburicase (Fasturtec®) Methylenblau Toluidinblau	Isoniazid Ascorbinsäure (Vitamin C) Glibenclamid (Daonil®) Vitamin K (Konakion®) Isosorbiddinitrat (Isoket®) Succimer (Succinyl®)
Chemikalien	Anilinfarbstoff (Teerfarbstoffe) Naphthalen (Mottenkugeln) Henna Favabohnen	

Luzzato L Br J Haematol 2014

49

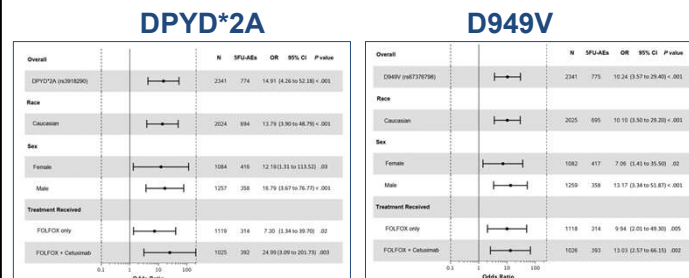
49

DPD



50

DPYD Varianten und Grad ≥ 3 Toxizität unter 5-FU



DPYD*2A: c.1905+1G>A; rs3918290
D949: c.2846A>T; rs67376798

Lee AM 2014

51

51

Assoziation von DPYD Varianten mit FP Toxizität und FP-Dosisanpassungen

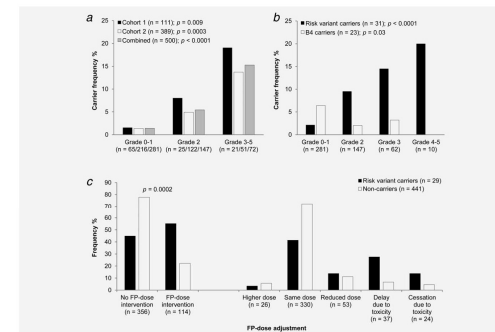


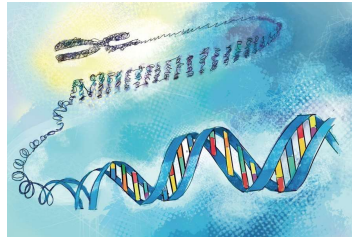
Figure 2. Association of DPYD risk variants with FP toxicity and FP-dose interventions. (a) Association of c.1129-5923G/hapB3 with increasing severity of FP toxicity in two prospective cohorts; p-values were calculated using ORs with three toxicity categories; (b) Carrier frequencies of combined DPYD risk variants (c.1129-5923G/hapB3, c.1479T>C, c.1905+1G>A, c.2846A>T), and the potentially protective hapB4 in the combined prospective cohorts (n = 500) according to toxicity grade; p-values were calculated using ORs adjusted for CPL and sex with four toxicity categories; (c) FP-dose interventions after the first or second therapy cycle in risk variant carriers (black bars) and non-carriers (white bars) among prospectively recruited patients with known dosing (n = 470); FP-dose intervention included FP-dose reductions, therapy delay or cessation due to toxicity; p-value was calculated using FT.

Froehlich TK et al 2015

52

52

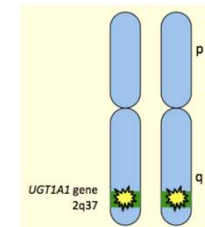
UGT



53

Morbus Meulengracht (Gilbert Syndrom)

- Prävalenz: 8% (M>F)
- Klinik: signifikante Hyperbilirubinämie, ohne gesteigerter Hämolyse
- Kein eigenständiger Krankheitswert
- Beim Fasten, Stress und bei bestimmten Medikamenten steigt das Bilirubin weiter an



54

GENETISCHE VARIATION ARZNEIMITTEL- TRANSPORT

55

Influx Transporter

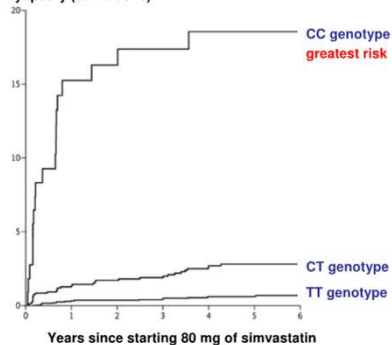


Bild: Biologis AG

56

Assoziation von *OATP1B1* 521T*C mit Simvastatin-induzierter Myopathie

% patients with myopathy (cumulative)



- *OATP1B1* is an influx transporter.
- Statins like simvastatin, pravastatin, atorvastatin are transported into the hepatocyte.
- Carriers of the CC genotype present with lower influx rates.
- Therefore, statin plasma concentrations are higher in CC carriers → **toxicity**.

NEJM 2008

57

57

Kumulatives Risiko von Myopathien durch Simvastatin (*OATP1B1*)



Genotyp	Häufigkeit in der Bevölkerung	Myopathie Risiko (Odds ratio)
TT	0.730	1.0
CT	0.249	4.5
CC	0.021	16.9

Sub Sahara: 2%
Amerika: 2%
Ostasien: 2%
Naher Osten: 5%

SEARCH, NEJM 2008

58

58

Efflux Transporter



Bild: Biologis AG

59

59



BEISPIEL SCHMERZEN

60

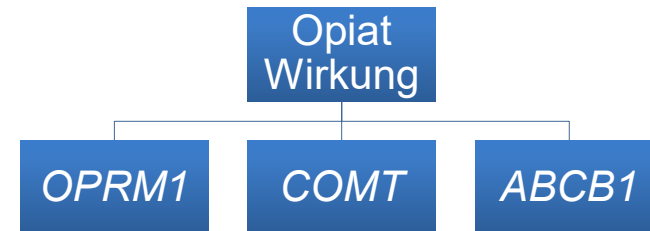
60

Rot-haarige benötigen 20% mehr Anästhetika

61

61

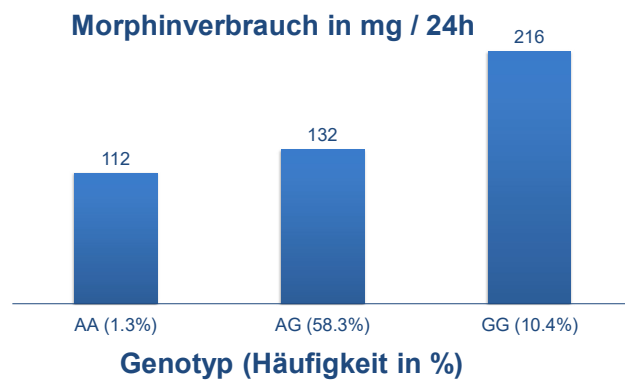
Opiate: genetische Varianten mit höchster Evidenz



62

62

Einige Patienten brauchen mehr Morphin



Reyes-Gibby CC 2007

Grund: Variante Opiat Rezeptor (*OPRM1*)

63

Emails der Freude

64

64

Email 29.4.2018

Lieber Thomas Szucs,

was für eine grossartige Sache! Eine vierstündige OP und gleich danach war ich frei und frisch im Kopf und die ganze, schreckliche, vielmonatige schwere Erschöpfung von früher blieb aus! Ich mache gerade ein Paper fertig, gehe gleich spazieren und die Welt ist gut.

Vielen, vielen Dank. Natürlich Sorge ich für Nachschub....
herzliche Grüsse

SR

65

65

Email 18.9.2018

Sehr geehrter Herr Prof. Szucs

Es sind heute drei Wochen her, dass ich meine Operation hatte und gerne möchte ich Ihnen die Rückmeldung geben, dass ich die opiatfreie Narkose nach wie vor wirklich gut vertragen habe. Erstmals: vielen herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!! Diese war äusserst wertvoll für mich.

Es war wirklich so, dass ich mich die ganze Zeit einfach „mich selber“ gefühlt habe und nie so diffuse Gefühlszustände und Ängste hatte, wie ich sie nach einer normalen Narkose jeweils erlebt hatte, hatte. Und dies gerade bei einem Eingriff, der mir sehr grosse Sorgen bereitet hatte. Auch sehr angenehm war, dass mir nie Übel war. Das einzige was ich immer noch merke, ist einfach Müdigkeit, was mir aber normale noch so einem Eingriff erscheint.

Zudem bin ich sehr erleichtert, dass man nichts weiter als die DCIS gefunden hat und ich keine weitere Therapie brauche. In rund zwei Monaten werde ich nochmals operiert, da dann die definitiven Implantate eingesetzt werden. Dann werde ich nochmals die selbe Narkose erhalten und dieser Gedanke ist sehr beruhigend für mich.

Freundliche Grüsse

HS

66

66

HLA



67

67

Abacavir Hypersensitivität ist abhängig vom Gen HLA-B*5701



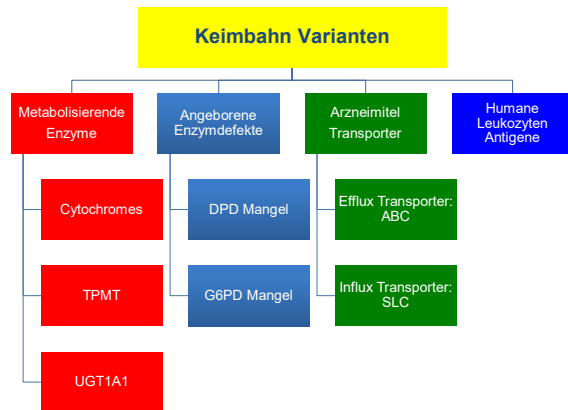
- Idiosynkratisch, nicht im Tier vorhersehbar.
- Tritt innerhalb max 6 Wochen auf
- Unbedingt absetzen, potentiell fatale Reaktion
- Betrifft ca 2-9 % aller Patienten



68

68

Zusammenfassung: Pharmakogenomik unerwünschter Arzneimittelwirkungen



69

69

Agenda

DIE ZUKUNFT

70

70

**UND WAS BEDEUTET DAS
FÜR DIE KLINIK?**

49

71

Gen-basierte Entscheidungen

Prognose

Wie wird die Erkrankung verlaufen?

Prädiktion

Wer spricht auf eine Massnahme an (Prävention und Therapie)?

Risiko

Wer wird krank?

Prävention

Wie Unerwünschtes vermeiden?

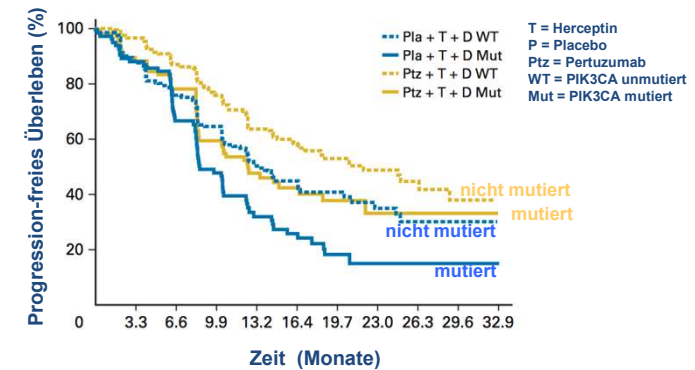
72

72

1. BEISPIEL *PROGNOSE*

73

Patientinnen mit Brustkrebs ohne Mutation haben eine bessere Prognose



Baselga J 2014, CLEOPATRA Study; EGFR+, firstline, metastatic breast cancer

74

2. BEISPIEL *RISIKO*

75

23andMe Risikobericht

Elevated Risk

NAME	CONFIDENCE	YOUR RISK	AVG. RISK	COMPARED TO AVERAGE
Coronary Heart Disease	★★★★	61.2%	46.8%	1.31x
Venous Thromboembolism	★★★★	17.9%	12.3%	1.45x
Chronic Kidney Disease	★★★★	4.2%	3.4%	1.22x
Restless Legs Syndrome	★★★★	2.5%	2.0%	1.25x
Exfoliation Glaucoma	★★★★	2.2%	0.7%	2.90x
Crohn's Disease	★★★★	0.84%	0.53%	1.59x
Multiple Sclerosis	★★★★	0.47%	0.34%	1.37x
Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESCC)	★★★★	0.43%	0.36%	1.21x
Stomach Cancer (Gastric Cardia Adenocarcinoma)	★★★★	0.28%	0.23%	1.22x
Primary Biliary Cirrhosis	★★★★	0.10%	0.08%	1.25x

76

3. BEISPIEL *PRÄDIKTION*

77

Treating advanced prostate cancer

Enzalutamide (XTANDI®)

112 tablets 40 mg
CHF 4011.40



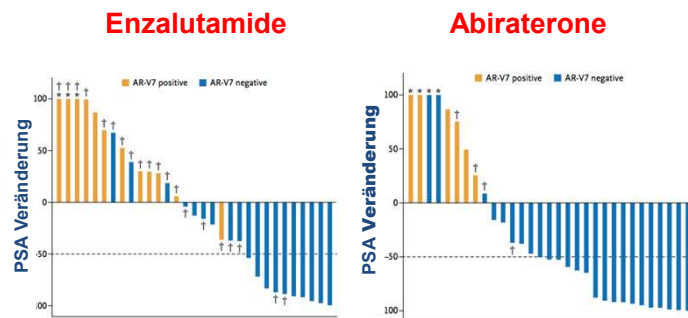
Abiraterone (ZYTIGA®)

112 tablets 250 mg
CHF 4305.00



78

PSA – Antwort und Mutation *AR-V7*



Warum sollten Versicherer bezahlen, wenn die Therapie nicht wirkt?

Antonarakis ES 2014

79

79

4. BEISPIEL *PRÄVENTION*

80

HLA-Genotyp bedingte schwere kutane medikamentös-bedingte Hautreaktionen

Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)



Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN)

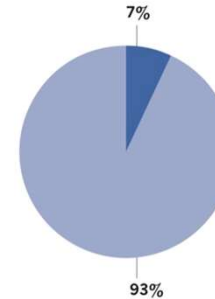


81

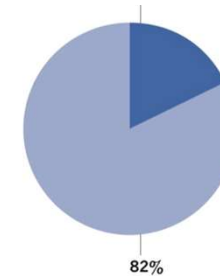
81

Wie viele Medikamente sind betroffen?

Zugelassene



Verschriebene



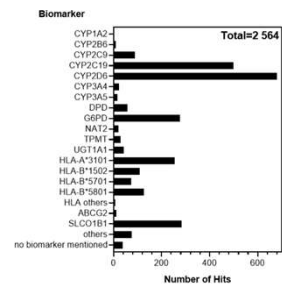
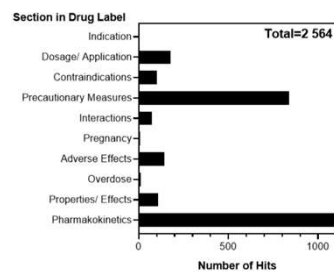
■ Relevante Pharma-Gene

Relling&Evans 2015

82

82

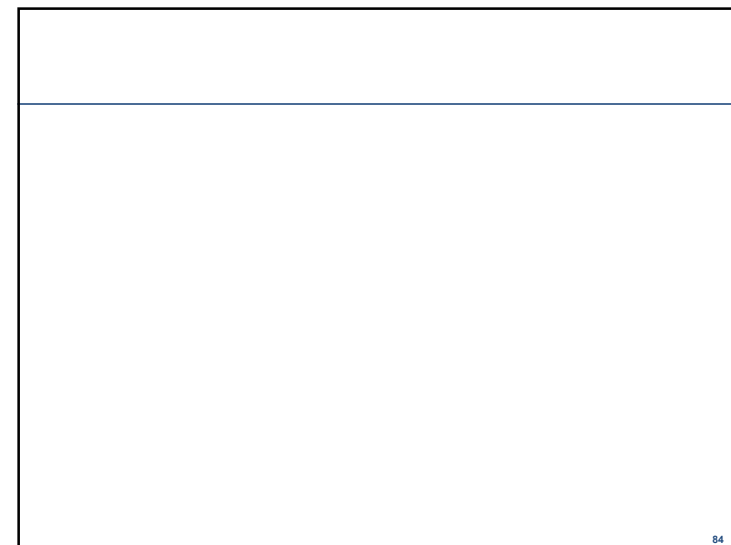
Pharmacogenetic information in Swiss drug labels – a systematic analysis



Jeiziner C 2020

83

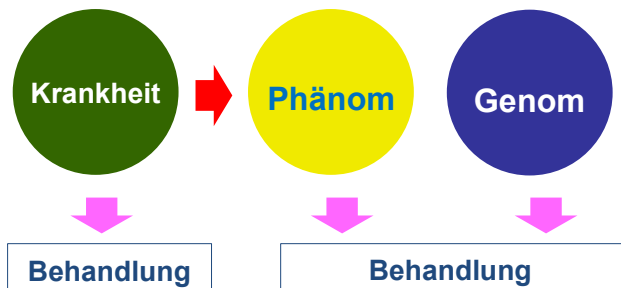
83



84

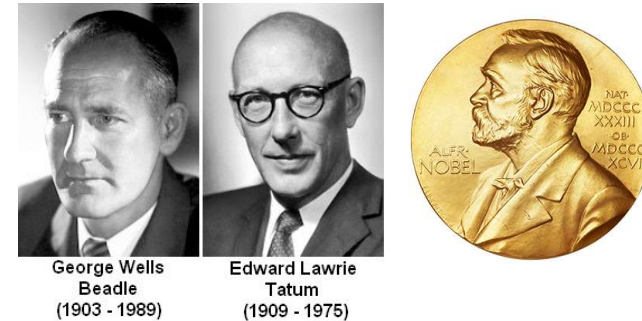
84

Genomische Sezierung von Krankheiten



85

Gestern: Ein Gen – ein Eiweiss

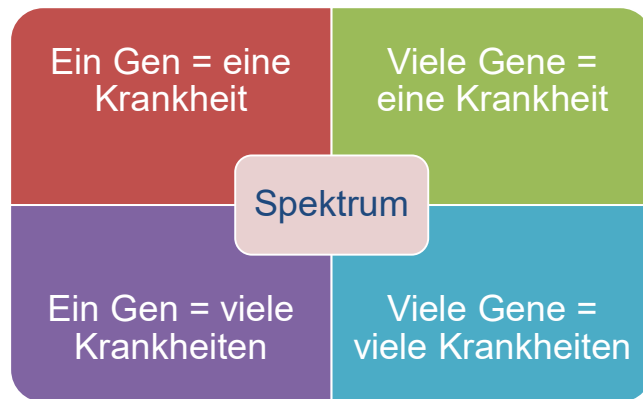


«For their discovery that genes act by regulating definite chemical events.»

86

86

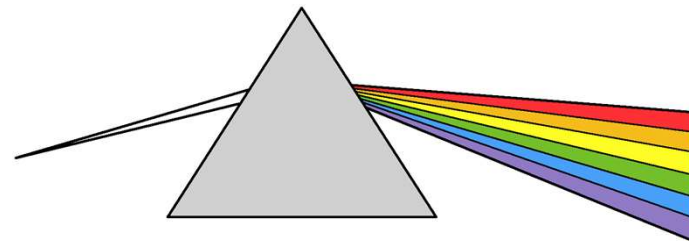
Heute: Alles ist genetisch



87

87

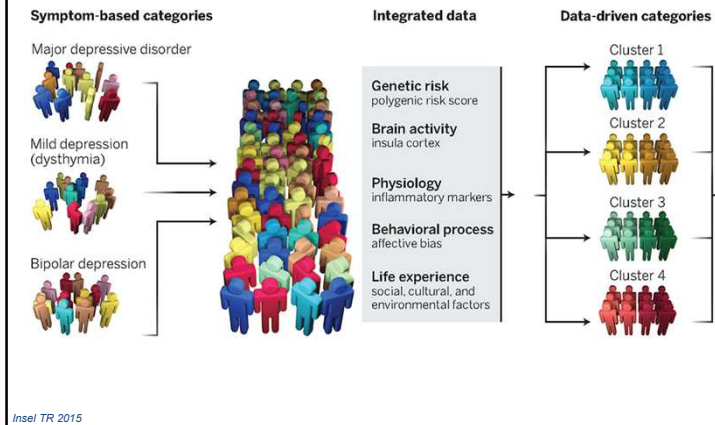
Sequenzieren bedeutet Sezieren



88

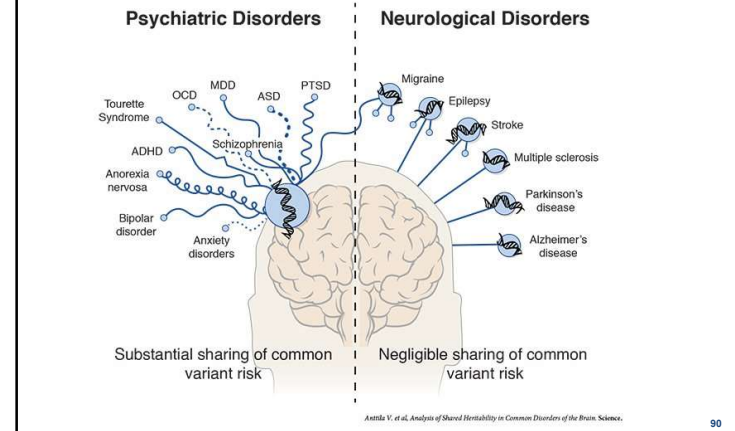
88

Krankheits-Sezierung (Beispiel Psychiatrie)



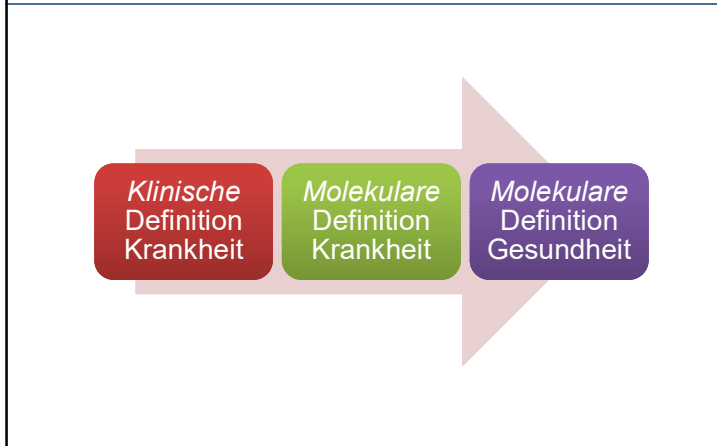
89

Gene verbinden komplexe Krankheiten



90

Neue Nomenklatur der Gen Medizin



91

Was haben diese Schauspieler gemeinsam?

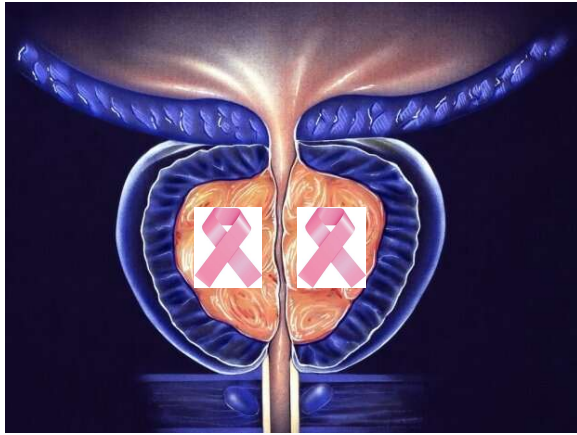


92

92

Das neue Paradigma

Was haben Prostatakrebs und Brustkrebs gemeinsam?



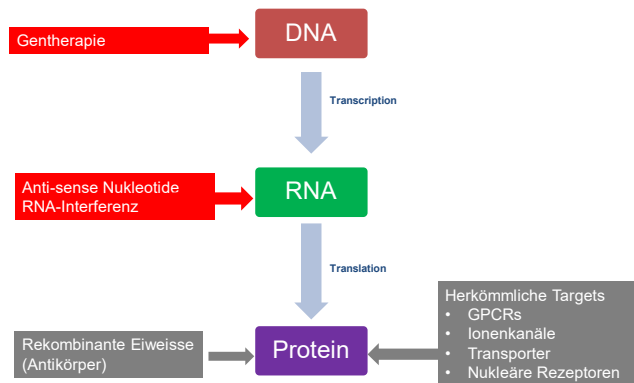
93

93

DURCHBRÜCHE IN DER THERAPIE

94

Drug targets

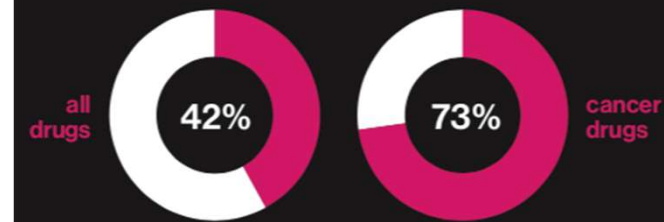


95

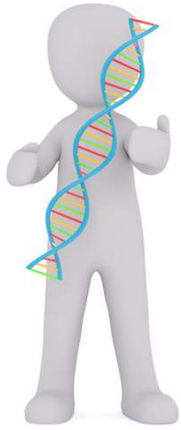
95

Medikamente basierend auf DNA

Percentage of drugs in development that may be tailored to a person's genetic profile



96



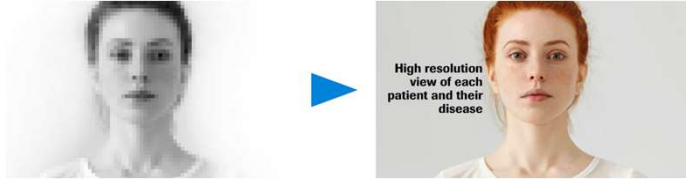
Jede Krankheit ist genetisch.

- Thomas Szucs

97

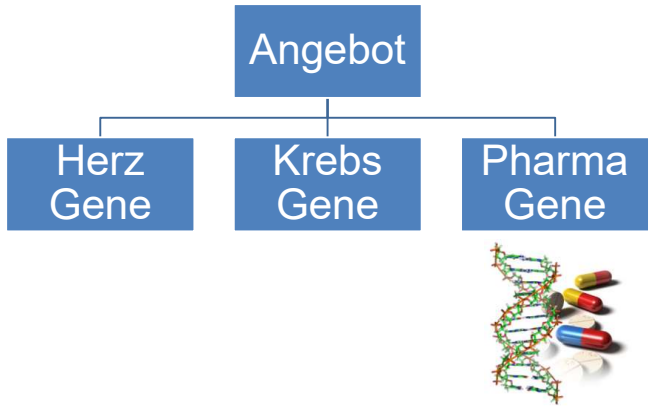
97

Präzisieren



98

Wichtigste Applikationen im klinischen Alltag



99

99

Der Zug hat den Bahnhof verlassen

100

Kontakte

Prof. Dr. med. Thomas D. Szucs

Klinik Hirslanden Zürich
Thomas.szucs@hin.ch

