



|pharma**NAGEN**

Temas candentes en farmacoterapia 2019  
Farmacogenómica en el SNS-O

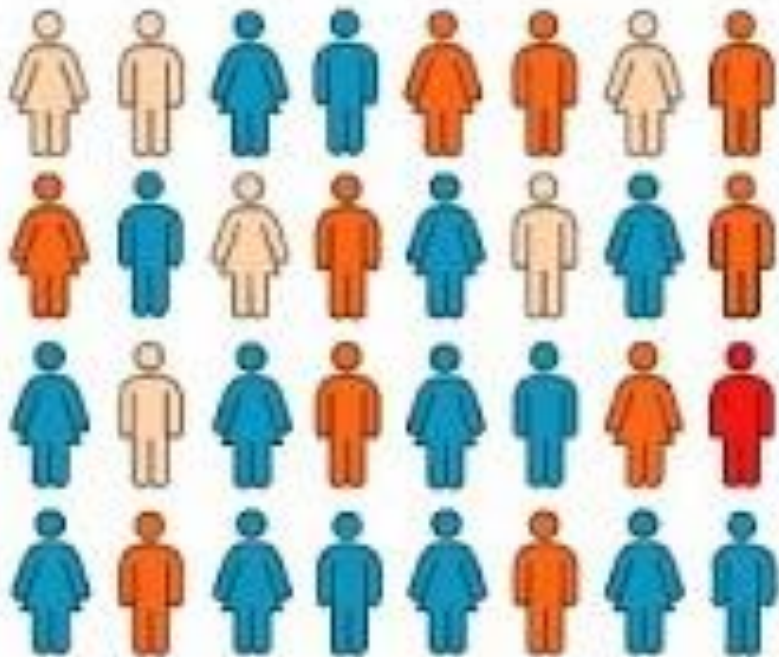
Juan José Beloqui Lizaso  
Servicio de Farmacia CHN.

# INDICE

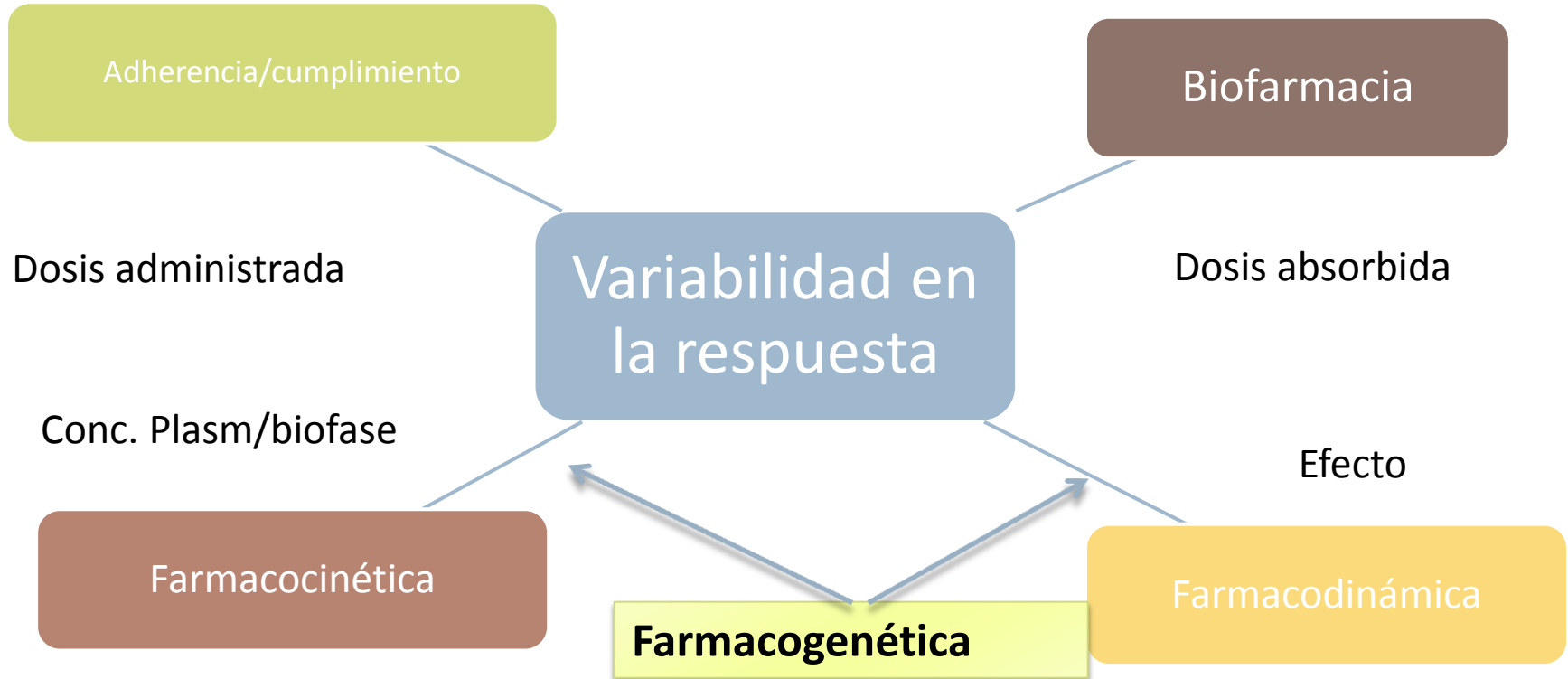
- 1 | El papel de la farmacogenética en la variabilidad.**
- 2 | ¿Cómo somos?**
- 3 | Utilidad de la farmacogenética.**
- 4 | Recursos, ejemplos.**



-  Respuesta total
-  Respuesta parcial
-  Sin respuesta
-  Respuesta adversa severa



# Fuentes variabilidad



# Evolución

---

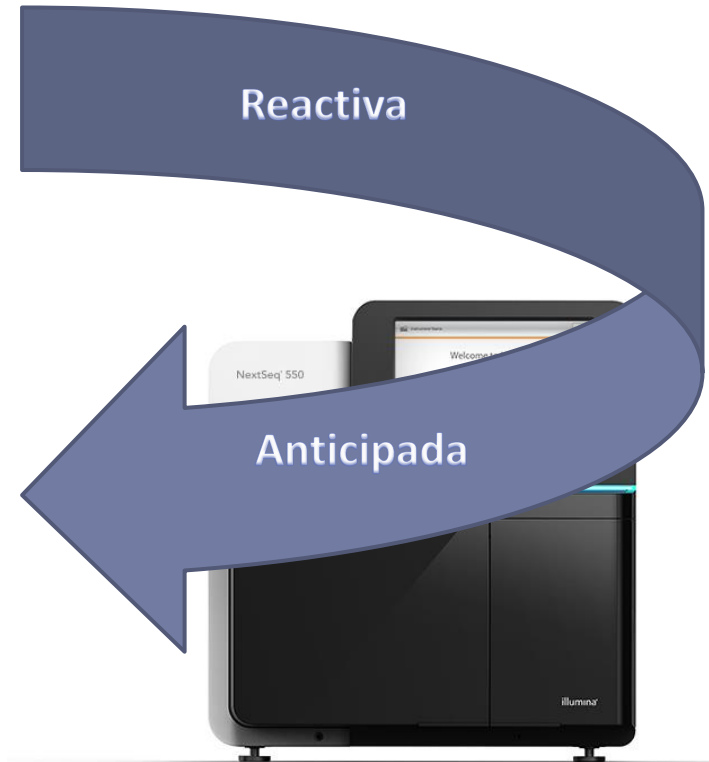
- ▶ Pitágoras: siglo VI A.C. Favismo. Anemia hemolítica por ingesta de habas. (G6PD).
- ▶ 1909: Wilhelm Johannsen. Fenotipo y Genotipo.
- ▶ 1959: Friedrich Vogel: Farmacogenética
- ▶ Metabolismo de isoniazida (neuritis periférica) NAT2
- ▶ 1987: Caracterización de CYP2D6.
- ▶ 1990: TPMT, etc.

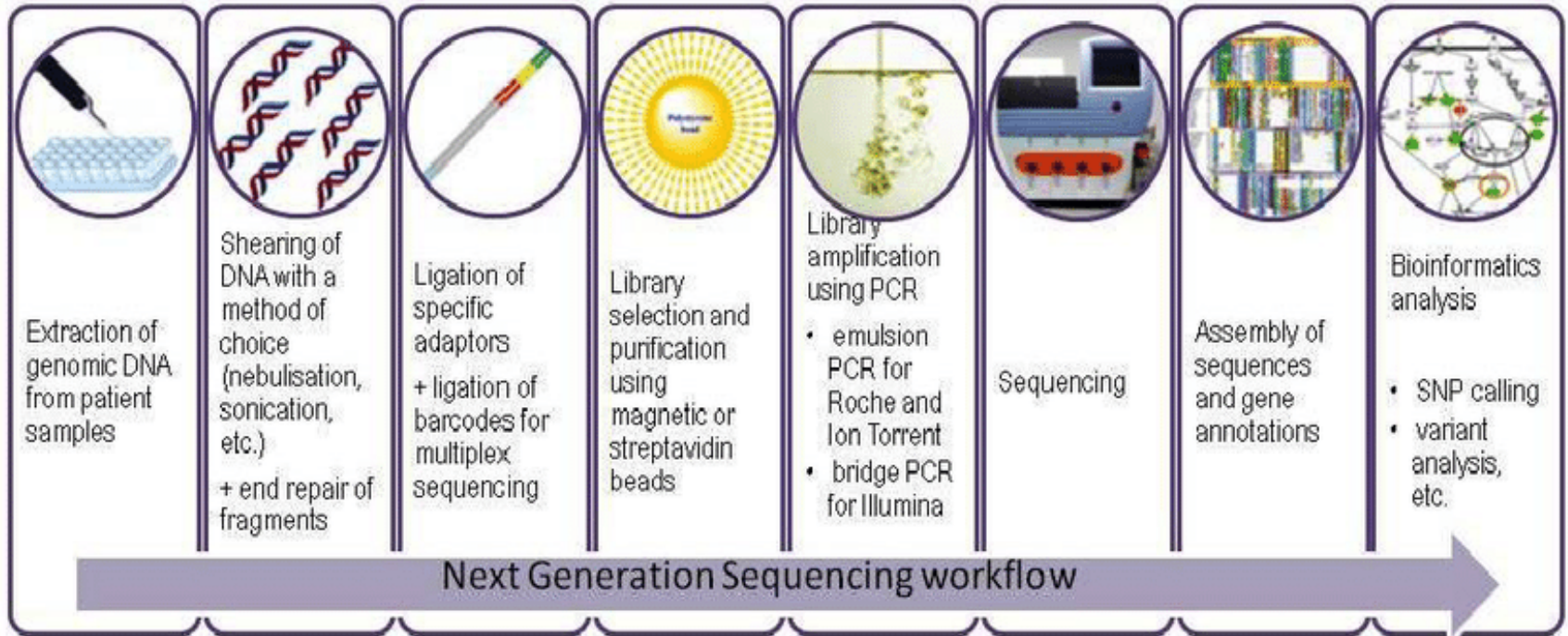


# Métodos

---

- ▶ **Test de SNP**
  - ▶ Única variación.
  - ▶ Panel de SNP.
  
- ▶ **Next Generation Sequencing**
  - ▶ Secuenciación de genoma completo
  - ▶ Secuenciación de exoma completo
  - ▶ Secuenciación dirigida







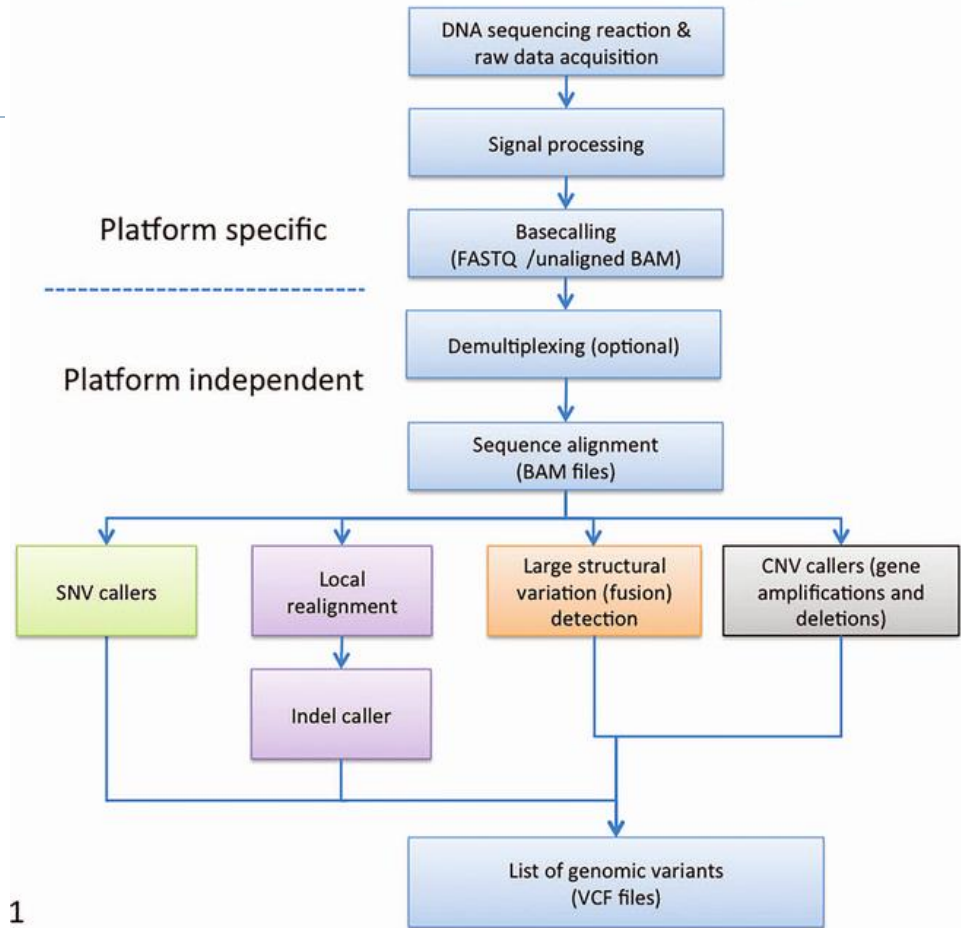
AAGGAGGTA  
GCCAACACC  
CTGTCCAACAAA  
TTATATTA  
ACACCAGCC  
AGAGTGTGCCAAATTGCCC  
ACCTACTCCACTTTCAATTATAGAGCTCACTAATAATAAAAAAAGAGCA  
GGGGGAAGTATTCAAAAACTTATGTTGTTTCAGTCGCGGGAAAGCTATG  
TCTGGGCTCCTGATCATCAAGGCAGTAACCAATCCCGAATC  
TTATTACTGGCATTACGAAAAAAAATTATTACAGGCATG  
CACAAOCAC  
GATAACTCTAGG  
CTCAGATTCTAA  
ACACCAGCC  
AGAGTGTGCCAAA  
ACCTACTCCACTTT  
GGGGGAAGTATTCAAAAACTT  
GATAACTCTAGGCGGATAA  
ACACCAGCCAAATGTAAAG

GATCAAACAAGAGCATAGTAATTGCTGCC  
AAAAAGGAGGATCGTAGTA  
TTGAAAACA  
ATAAAATTC  
AAAAAATGGCACAGTCTAAAGCTGGCCC  
GCCAACGGTGGATA  
ACTAATAATAAAAAA  
GAGTAACCAATCCCGAATC  
AGGCATG  
TGCCCGTCCCC  
AAGCACACTTAT  
AAATACAAA  
AAAATGGG  
GTC  
GATACACTGT  
TAATAATAAAA  
GTTTCAGTCG  
CTAGTCCCA  
CACAGTCTAAA





# NGS data analysis pipeline

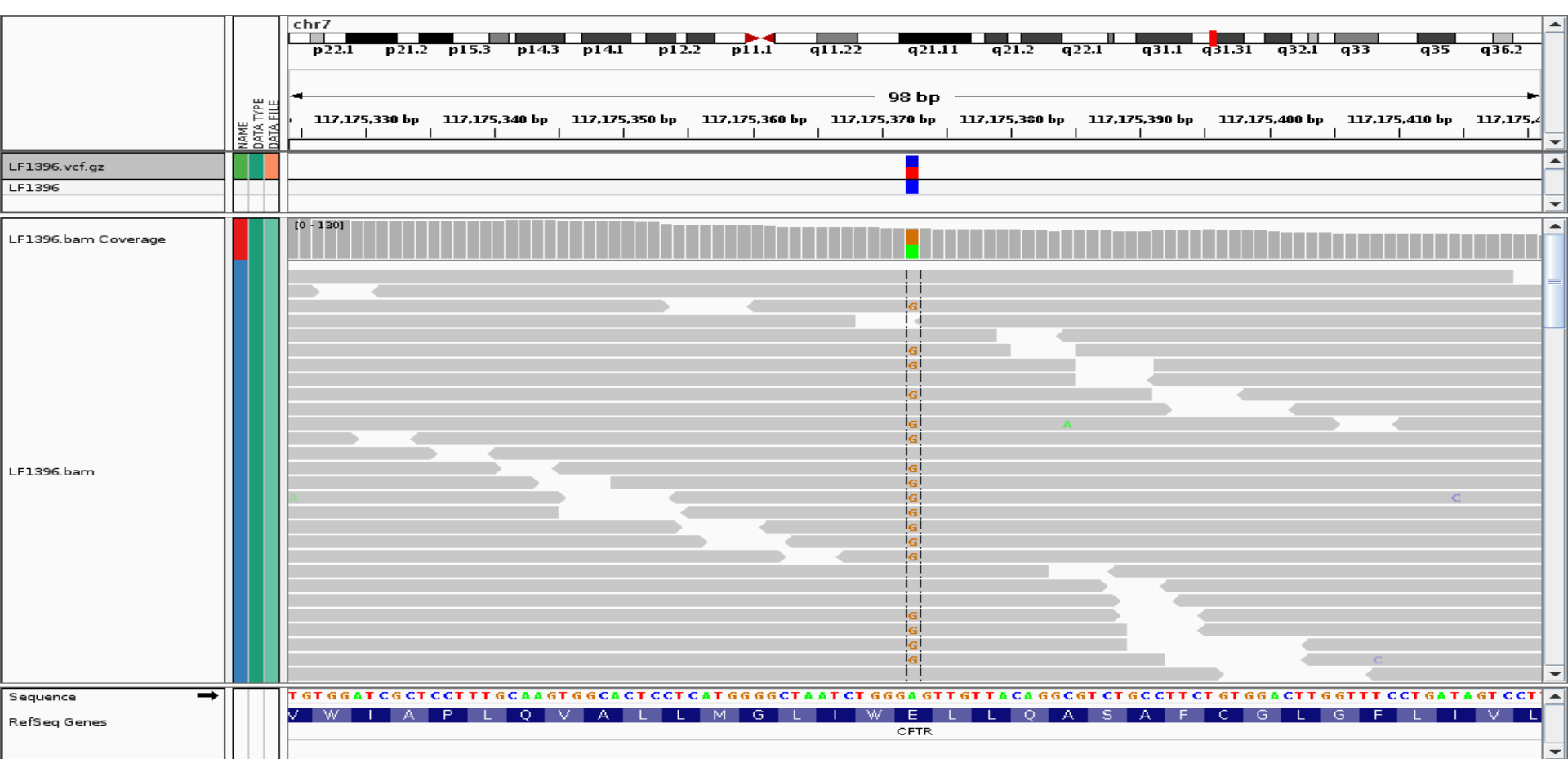


## File size range

Terabytes

Gigabytes

Megabytes /  
Kilobytes



```
##fileformat=VCFv4.1
##fileDate=20140930
##source=23andme2vcf.pl https://github.com/arrogantrobot/23
##reference=file://23andme_v3_hg19_ref.txt.gz
##FORMAT=<ID=GT,Number=1,Type=String,Description="Genotype"
#CHROM POS ID REF ALT QUAL FILTER INFO FORMAT GEN
chr1 82154 rs4477212 a . . . . GT 0/0
chr1 752566 rs3094315 g A . . . . GT 1/1
chr1 752721 rs3131972 A G . . . . GT 1/1
chr1 798959 rs11240777 g . . . . . GT 0/0
chr1 800007 rs6681049 T C . . . . . GT 1/1
chr1 838555 rs4970383 c . . . . . GT 0/0
chr1 846808 rs4475691 C . . . . . GT 0/0
chr1 854250 rs7537756 A . . . . . GT 0/0
chr1 861808 rs13302982 A G . . . . . GT 1/1
chr1 873558 rs1110052 G T . . . . . GT 1/1
chr1 882033 rs2272756 G A . . . . . GT 0/1
chr1 888659 rs3748597 T C . . . . . GT 1/1
chr1 891945 rs13303106 A G . . . . . GT 0/1
```

Genotipo

CYP2C19 \*17/\*17

Fenotipo

Metabolizador ultrarápido de voriconazol, clopidogrel...

Recomendación terapéutica



# ¿Cómo somos?

---

- ▶ Proyecto NAGEN: Navarra Genoma 1000
  - ▶ Estudio de 1000 genomas de pacientes con enfermedades raras.
  - ▶ Hallazgos incidentales: farmacogenética.



# ¿Cómo somos?

---

## ▶ Proyecto NAGEN: Navarra Genoma 1000

### ▶ **21 farmacogenes:** nivel alto de evidencia (1a/1b)

- ▶ ANKK1, CFTR, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A5, CYP4F2, DPYD, EGFR, G6PD, HLA-B, IFNL3, IFNL4, MT-RNR1, NUDT15, SLCO1B1, TPMT, UGT1A1, VKORC1, XPC.

### ▶ **61 genotipos distintos**

- ▶ **34 fármacos:** abacavir, acenocoumarol, allopurinol, aminoglycoside antibacterials, amitriptyline, atazanavir, azathioprine, bupropion, capecitabine, carbamazepine, chlorproguanil, cisplatin, citalopram, clopidogrel, codeine, efavirenz, erlotinib, fluvoxamine, gefitinib, interferons, ivacaftor, nortriptyline, ondansetron, paroxetine, peginterferon alfa-2a, phenytoin, rasburicase, sertraline, simvastatin, tacrolimus, tramadol, voriconazole, warfarin.
- ▶ ≈195.000 prescripciones en 2017.



# ¿Cómo somos?

---

- ▶ **Proyecto NAGEN: Navarra Genoma 1000**
  - ▶ 177 pacientes:
    - ▶ 100% al menos 1 variante accionable.
    - ▶ 542 genotipos distintos del “normal” en 10 genes (no todos analizados)
    - ▶ 3,41 genotipos por paciente. Máximo 7. Mínimo 1.







Paul

Peter

Philip

Richard

Robert

Sam

Susan

Tom

David

Eric

Frans

George

Herman

Joe

Maria

Max

Anita

Anne

Alex

Bernard

Bill

Alfred

Claire

Charles

# ¿Cómo somos?

Gen	Referencia rs*	Heterocigosidad	Genotipo
XPC	rs2228001	Variante en heterocigosis	XPC rs2228001 en heterocigosis (GT)
CYP2C19	rs28399504	Variante en heterocigosis	CYP2C19*2/*4A
	rs4244285	Variante en heterocigosis	
CYP2C9	rs1799853	Variante en heterocigosis	CYP2C9*1/*2
SLCO1B1	rs4149056	Variante en heterocigosis	SLCO1B1 rs4149056 en heterocigosis (CT)
IFNL3	rs12979860	Variante en heterocigosis	IFNL3 CT
CYP3A5	rs776746	Variante en homocigosis	CYP3A5*3/*3

# ¿Cómo somos?

<b>CYP2C19</b>	Frecuencia	Frecuencia esperada
Ultrarapid Metabolizer	5,1%	4,6%
Rapid Metabolizer	28,2%	26,9%
Normal Metabolizer	38,4%	39,2%
Intermediate Metabolizer	25,4%	26,8%
Poor Metabolizer	2,8%	2,5%
Unknown	0,0%	0,0%

<b>TPMT</b>	Frecuencia	Frecuencia esperada
TPMT Normal Metabolizer	83,1%	87,4%
TPMT Intermediate Metabolizer	15,3%	11,7%
TPMT Poor Metabolizer	1,7%	0,4%
Indeterminate	0,0%	0,5%

<b>CYP3A5</b>	Fenotipo	Frecuencia
<b>CYP3A5*1/*1 (TT)</b>	Metabolizador normal	2,8%
<b>CYP3A5*1/*3</b>	Metabolizador intermedio	11,3%
<b>CYP3A5*3/*3 (CC)</b>	Metabolizador lento	85,9%



¿Y PARA QUE SE PUEDE USAR ESTO?

NO SABEMOS, LO QUE HACEMOS ES INVESTIGACION BASICA

QUE BONITO, NOSOTROS NOS MATAMOS EMPUJANDO PIEDRAS Y ARRASTRANDO ANIMALES SALVAJES, MIENTRAS LOS SEÑORES SE ENTRETienen HACIENDO COSAS QUE NO SIRVEN PARA NADA



tropek 2011

- ▶ La introducción de la PG en la clínica está siendo lenta a pesar del volumen creciente de literatura
- ▶ Controversia: ¿Dónde ponemos el listón de la evidencia para tomar decisiones? ¿Son necesarios datos “duros” o no?
  - ▶ Los ensayos clínicos randomizados son el “gold standard” pero son difíciles de hacer en PGx por el pequeño porcentaje de población con una variante concreta o por problemas éticos.
  - ▶ Habitualmente hacemos ajuste de dosis basados en otra información con pocos o ningún estudio poblacional que mida respuestas.
  - ▶ Las fichas técnicas y otras fuentes incluyen información sobre el ajuste renal que no está basada en estudios de validación con “n” suficiente.



# Obstáculos

---

- ▶ El conocimiento tiene que venir de otra clase de estudios
  - ▶ Estudio de casos
  - ▶ Estudios transversales
  - ▶ Estudios de casos-controles
  - ▶ Estudios farmacocinéticos-farmacodinámicos o in-vitro.
- ▶ La aceptación va a depender de varios factores:
  - ▶ La consecuencia de la interacción gen-fármaco: estrategias de seguridad, por ejemplo.
  - ▶ El grado de confort de los clínicos con el uso de información que no venga de Ensayos Clínicos o de las diferentes guías.





## ▶ Warfarina/acenocumarol

- ▶ COAG: warfarina: algoritmo de dosificación con datos de *CYP2C9/VKORC1* vs esquema estándar.
  - ▶ No diferencias en % de tiempo en INR a los 30 días.
  - ▶ Peor en afroamericanos.
- ▶ EU-PACT: warfarina en población europea.
  - ▶ Aumento del tiempo en INR objetivo.
  - ▶ Menos pacientes con INR>4
  - ▶ Menor tiempo a INR
- ▶ EU-PACT: acenocumarol en población europea.
  - ▶ No diferencias

- ▶ Kimmel SE et al. *N Engl J Med.* 2013; 369:2283-93.
  - ▶ Pirmohamed M et al. *N Engl J Med.* 2013; 369:2294-303.
  - ▶ Verhoef TI et al. *N Engl J Med* 2013; 369:2304-2312
- 





## ▶ Clopidogrel en PCI

- ▶ Cavallari LH et al. JACC Cardiovasc Pharmacol. 2018; 11:181-191.: Ensayo pragmático multicéntrico en pacientes sometidos a PCI (N=1815), el riesgo de eventos cardiovasculares fue mayor en los pacientes CYP2C19 IM/PMs tratados con clopidogrel frente a la terapia alternativa\* (HR 2.26, 95% CI 1.18-4.32)
  - ▶ \*Ticagrelor, prasugrel, or clopidogrel altas dosis
- ▶ Lee CR et al. Circ Genom Precis Med. 2018; 11(4):e002069: estudio observacional en un único centro de pacientes sometidos a PCI (N=1193). El riesgo de eventos cardiovasculares fue mayor en CYP2C19 IM/PMs tratados con clopidogrel frente a la terapia alternativa\* (HR 4.65, 95% CI 2.22-10)
  - ▶ \*Ticagrelor or prasugrel
- ▶ En los dos estudios no se hallaron diferencias en CYP2C19 UM/RM/NMs tratados con clopidogrel frente a la terapia alternativa.
- ▶ Cuestiones sin resolver: ¿terapia dirigida vs terapia convencional? ¿otras indicaciones?



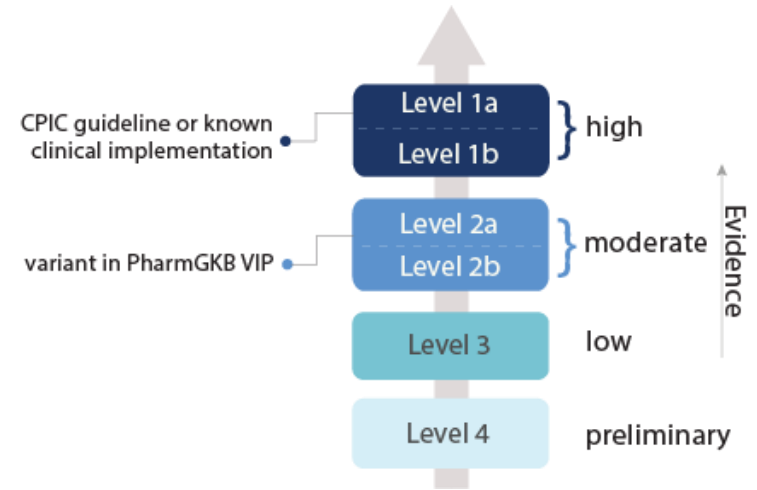
# Recursos

---

- ▶ PHARMGKB: [www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org)
  - ▶ Repositorio de información farmacogenética
  - ▶ Permite buscar por:
    - Fármaco
    - Gen
    - Variante
  - ▶ Contiene información sobre:
    - Guías de dosificación
    - Fichas técnicas
    - Anotaciones clínicas y sobre las variantes
    - Pathways
    - Resumen de los VIP

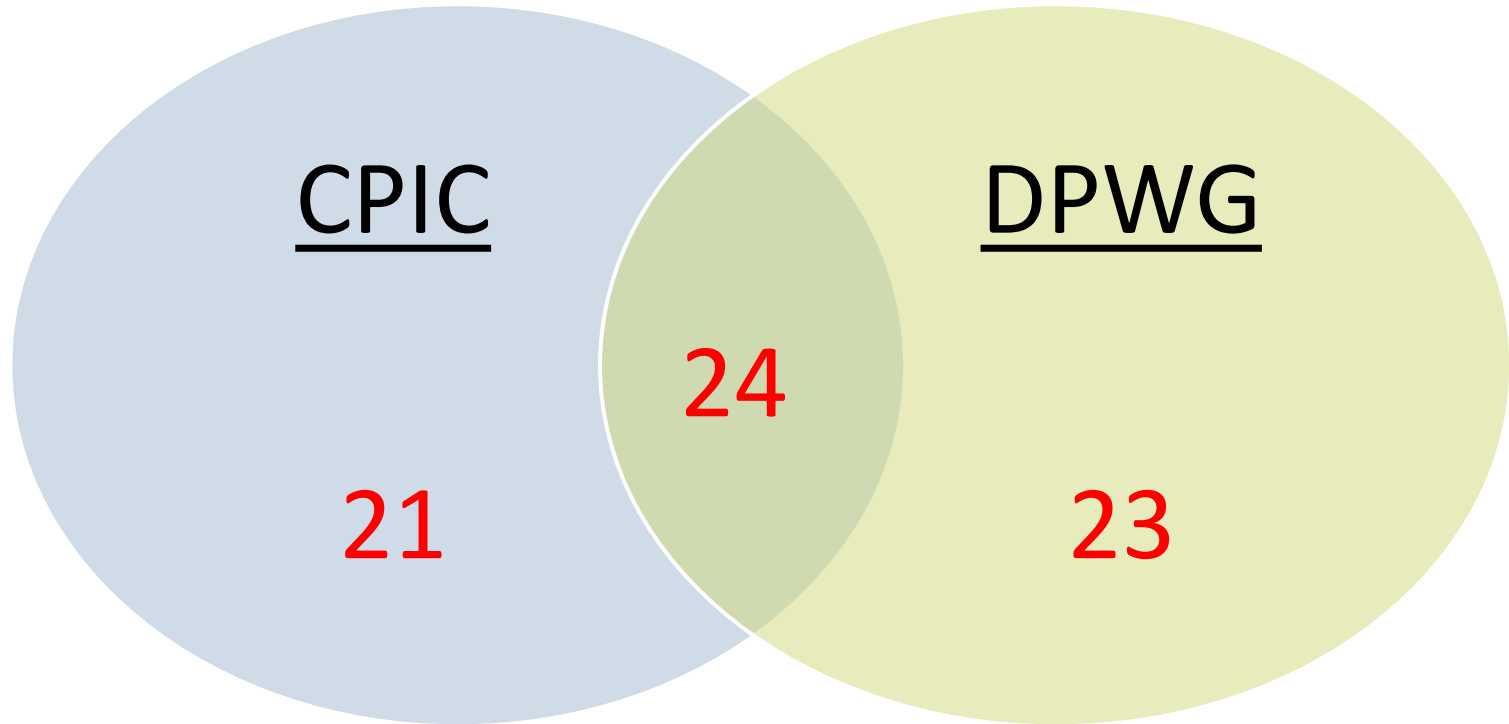


- ▶ PHARMGKB: [www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org)
- ▶ Niveles de evidencia
  - ❑ **Nivel 1A** : guía de CPIC o de sociedad médica.
  - ❑ **Nivel 1B** - replicados en más de una cohorte con significación estadística y tamaño del efecto grande.
  - ❑ **Nivel 2A** - un nivel 2B en un gen importante.
  - ❑ **Nivel 2B** -Evidencia moderada: replicado pero no en todos significativo o efecto pequeño.
  - ❑ **Nivel 3**: Un único estudio o múltiples pero sin clara evidencia de asociación.
  - ❑ **Level 4** : casos, estudios in vitro, etc.



- ▶ Grupos de guías
  - ▶ Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium: CPIC
    - Diseñadas para ayudar a los clínicos a entender cómo optimizar la terapéutica con los diferentes test farmacogenéticos disponibles.
      - Diplotipo-Fenotipo
      - Fenotipo-Recomendación con graduación de la fuerza.
    - 45 fármacos
  - ▶ Dutch Pharmacogenetics Working Group.
    - Diseñadas para su implantación en sistema de prescripción.
      - Caracteriza cada recomendación según la evidencia y el impacto clínico.
      - Recomendación sobre test anticipado.
    - 47 fármacos.





- ▶ Grupos de guías
  - ▶ Diferencias en las recomendaciones
    - 32% de recomendaciones en fármacos comunes difieren.
    - Asignación de genotipo-fenotipo.
      - Genotipos dudosos: CYP2D6 IM o CYP2D6 PM
    - Genes involucrados: antidepresivos tricíclicos
      - CPIC: CYP2C19 y CYP2D6
      - DPWG: CYP2D6
    - Enfoque de las recomendaciones.
      - DPWG: mayor papel de la farmacocinética (contexto más local)



# Ejemplo

---

- ▶ BE: mujer de 45 años con diagnóstico de depresión.
  - ▶ Analítica: normal.
  - ▶ Historia: sin otros antecedentes.
  - ▶ Ha probado varios antidepresivos en el pasado:
    - Fluoxetina 20 mg: no notó mejoría en los síntomas
    - Bupropion 150 mg diarios: empeoró su ansiedad.
  - ▶ Se plantea el uso de citalopram o sertralina.





# Ejemplo

---

▶ CYP2D6 \*1/\*1

▶ CYP3A4 \*1/\*1

▶ SLCO1B1 \*1/\*5

▶ CYP2C19 \*2/\*2

▶ CYP3A5 \*3/\*3

▶ CYP2C9 \*1/\*1

▶ CYP1A2 \*1A/\*1A

▶ VKORC1 A/A

▶ SLC6A4 L/L



# Ejemplo

---

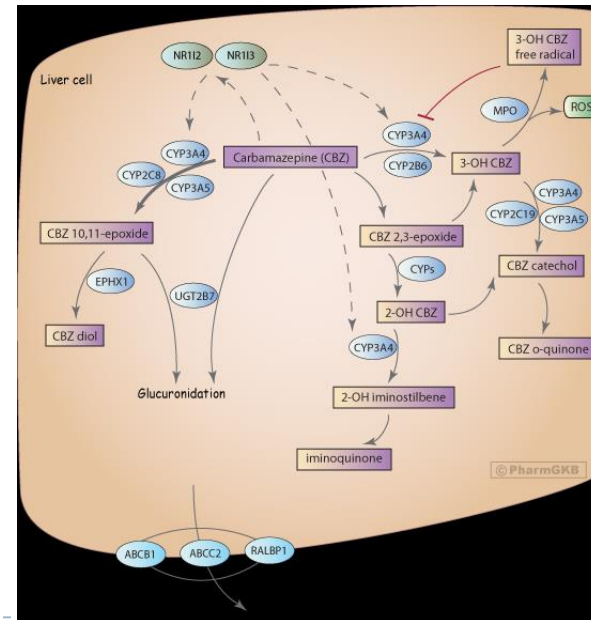
- ▶ CYP2C19 es importante para citalopram, escitalopram y sertralina.
- ▶ La paciente tiene un genotipo CYP2C19\*2/\*2 que se corresponde con un fenotipo de metabolizador lento.
- ▶ Los metabolizadores lentos tienen una tasa de metabolismo más baja que los normales lo que llevaría a la acumulación de fármaco en el organismo.
- ▶ DPWG: citalopram o sertralina: no sobrepasar el 50% de la dosis estándar por aumento del riesgo de prolongación QT.
- ▶ CPIC: lo mismo o considerar alternativa.
- ▶ Una alternativa para esta paciente serían ISRS que se metabolizasen por otra vía: paroxetina (CYP2D6) También podría utilizar IRSN como venlafaxina, duloxetina.



# A tener en cuenta

- ▶ Multiplicidad de factores ambientales y personales que influyen.

- ▶ Multiplicidad de vías metabólicas.
- ▶ Fármacos que interaccionan.
- ▶ Situación del paciente



# Eliglustat

pharma**NAGEN**

CYP2D6	NORMAL	IH GRAVE MODERADA	IHLEVE				I RENAL	INH POTENTE CYP2D6	INH CYP2D6 +INH CYP3A	INH CYP3A
				Inh Potente CYP2D6	Inh Moderado CYP2D6	Inh Leve CYP2D6 o INH CYP3A				
UR	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
RAPIDO (NORM)	84/12 H	X	84/12 H	X	X	84/24 H	84/12 H*	84/24 H	X	Precaución
INTERM	84/12 H	X	X	X	X	X	X	84/24 H	X	Precaución
LENTO	84/24 H	X	X	X	X	X	X	84/24 H**	X	X



- ▶ **Proyecto PharmaNAGEN.**
  - ▶ Integrar la información farmacogenética en los sistemas de prescripción.
  - ▶ Revisión sistemática de las recomendaciones terapéuticas.
  - ▶ Explorar la utilidad de la secuenciación de exoma en PG:
    - ▶ Pacientes de Enfermedad Inflamatoria Intestinal: azatioprina
    - ▶ Pacientes de trasplante Hematológico: modelo farmacocinético-farmacogenético de tacrólimus.

- ▶ La tecnología NGS puede cambiar el enfoque actual
- ▶ Todos somos distintos: individualizar.
- ▶ La farmacogenética es una herramienta que puede ayudar a mejorar la terapéutica, más en combinación con otras herramientas: farmacocinética, etc.
- ▶ Existen controversias y respuestas aún por dar.







# Gracias por vuestra atención

**Juan José Beloqui Lizaso**

Coordinador PHARMANAGEN

[jj.beloqui.lizaso@navarra.es](mailto:jj.beloqui.lizaso@navarra.es)

[@jbelliz](#)

