



ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΣΤ' ΕΞΑΜΗΝΟΥ

Τμήμα Ιατρικών Εργαστηρίων
Τ.Ε.Ι. Αθήνας



Μάθημα 5^ο
Φαρμακευτικά προϊόντα – Φαρμακογενωμική

Διδάσκων

Δρ. Ιωάννης Δρίκος

Απόφοιτος Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων (ΠΙ)

Απόφοιτος Βιολογίας, ΑΠΘ

Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ)

Ειδ. Παιδιατρικής

email: johndrikos@yahoo.com, idrikos@teiath.gr



Εισαγωγή (1)

✓ Η βιοτεχνολογία περιλαμβάνει οποιαδήποτε τεχνική που χρησιμοποιεί ζωντανούς οργανισμούς για την παραγωγή ή την τροποποίηση προϊόντων.

✓ Έτσι, τα προϊόντα της βιοτεχνολογίας και τα βιοφαρμακευτικά προϊόντα παράγονται μέσω τεχνικών με βάση την κυτταρική βιολογία, τη γενετική και την τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA.

✓ Η τεχνολογία του ανασυνδυασμένου DNA (rDNA) και αυτή των μονοκλωνικών αντισωμάτων (MAb) παρέχουν συναρπαστικές ευκαιρίες για την ανάπτυξη νέων φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς και νέες προσεγγίσεις για την παροχή εξατομικευμένης θεραπείας.

Εισαγωγή (2)

- ✓ Κατά την τελευταία δεκαετία, πάνω από 359 προϊόντα βιοτεχνολογίας αναπτύχθηκαν από περισσότερες από 40 φαρμακευτικές εταιρίες για διάφορες θεραπευτικές ενδείξεις όπως η αιμορροφιλία, τα δερματικά έλκη, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και ο καρκίνος.
- ✓ Περισσότερο από το ένα τρίτο του συνόλου των προϊόντων της βιοτεχνολογίας είναι προσανατολισμένα προς τη θεραπεία του καρκίνου.
- ✓ Περισσότερες από 29 εταιρίες ασχολούνται με ανάπτυξη φαρμάκων για τον HIV, και τις σχετιζόμενες με το AIDS ασθένειες.
- ✓ Περίπου 19 άλλες εταιρίες σχετίζονται με τα αυτοάνοσα νοσήματα.

Εισαγωγή (3)

Ιπποκράτης (4ος αιώνας π.Χ.)

«Είναι σημαντικότερο να γνωρίζει κανείς τι είδους άνθρωπος πάσχει από μια ασθένεια παρά από τι είδους ασθένεια πάσχει κάποιος άνθρωπος»

F. Vogel (1959): Εισαγωγή του όρου «φαρμακογενετική».

Παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων (1)

- ✓ Φάρμακα που παράγονται με μεθόδους βιοτεχνολογίας εφαρμόζονται στη θεραπεία του καρκίνου, του HIV και σχετιζόμενες με το AIDS αυτοάνοσες ασθένειες
- ✓ Σε διαγνωστικές εξετάσεις
- ✓ Ως υποκατάστατα αίματος, παράγοντες πήξης, κλπ
- ✓ Η ανθρώπινη ινσουλίνη (που εγκρίθηκε το 1982) και ο ανθρώπινος παράγοντας ανάπτυξης ήταν οι πρώτες σειρές προϊόντων βιοτεχνολογίας που έχουν εφαρμοστεί για τη θεραπεία ασθενειών στον άνθρωπο.

Παραγωγή φαρμακευτικών προϊόντων (2)

✓Όταν ένα μόριο αντιγόνου εισέρχεται στο σώμα, ξεκινάει μια ανοσολογική απόκριση.

✓Ένα αντιγονικό μόριο μπορεί να περιέχει αρκετούς διαφορετικούς αντιγονικούς καθοριστές που θα ενεργοποιήσουν κάθε σειρά β-λεμφοκυττάρων και εκκρίνουν ένα μόριο ανοσοσφαιρίνης που ταιριάζει σε ένα μόνο αντιγονικό καθοριστή ή κάποιο μέρος του.

✓Τα μονοκλωνικά αντισώματα παράγονται μέσω της έκφρασης ενός ενιαίου τύπου β-λεμφοκυττάρων.

Generic name	Brand name	Therapeutic area
Trastuzumab	Herceptin (Genentech)	Metastatic breast cancer (Her2neu+)
Palivizumab	Synagis (MedImmune)	Prevention of respiratory syncytial viral and fatal pneumonia in children
Infliximab	Remicade (Centocor/J&J)	Crohn's disease; rheumatoid arthritis; ankylosing spondylitis; psoriatic arthritis; ulcerative colitis
Adalimumab	Humira (Abbott)	Rheumatoid arthritis; psoriatic arthritis
Rituximab	Rituxan (BiogenIdec/Genentech)	Low grade non-Hodgkins lymphoma; rheumatoid arthritis
Trastuzumab	Herceptin (Genentech/PDL)	Metastatic breast cancer
Gemtuzumab	Mylotarg (Wyeth/PDL)	Acute myeloid leukemia (CD33 positive)
Alemtuzumab	Campath (Ilex /Millenium)	Chronic lymphocytic leukemia
Ibritumomab In-111 tiuxetan	Zevalin (BiogenIdec)	B-cell non-Hodgkins lymphoma
Tositumomab I-131	Bexxar (Corixa/GSK)	CD20 + follicular non-Hodgkins lymphoma
Cetuximab	Erbitux (ImClone/BMS)	Metastatic colorectal cancer; head and neck carcinoma
Bevacizumab	Avastin (Genentech/Tanox)	Metastatic colon or rectal cancer
Omalizumab	Xolair (Genentech/Novartis/Tanox)	Asthma
Efalizumab	Raptiva (Genentech/Xoma)	Psoriasis
Natalizumab	Tysarbi (BiogenIdec/Elan)	Multiple sclerosis
Abciximab	ReoPro (Centocor/Eli Lilly)	Prevention of blood clots after PTCA or any coronary intervention; unstable angina prior to PTCA
Muromonab-CD3	Orthoclone OKT 3 (Ortho Biotech)	Acute allograft rejection in renal transplant patients; heart and liver transplant rejection
Daclizumab	Zenapax (PDL/Roche)	Kidney transplant, acute rejection
Basiliximab	Simulect (Ligand/Novartis)	Acute kidney transplant rejection

PTCA, percutaneous coronary angioplasty.

Generic name	Brand name (company)	Therapeutic area
Interferon alfa-n1	Wellferon (GlaxoSK)	Chronic hepatitis C
Interferon alfa-2a	Roferon-A (Roche)	Hairy cell leukemia; AIDS-related Kaposi's sarcoma; Chronic myelogenous leukemia
Interferon alfa-2b	Intron A (Schering-Plough)	Hairy cell leukemia; AIDS-related Kaposi's sarcoma; chronic hepatitis, types B and C; condylomata acuminata; malignant melanoma; follicular lymphoma; non-Hodgkins lymphoma
Interferon alfa-n3	Alferon N (Interferon Sciences)	Condylomata acuminate (genital warts)
Interferon gamma-1b	Actimmune (Genentech)	Chronic granulomatous disease; osteopetrosis
Interferon beta-1b	Betaseron (Berlex/Chiron/Novartis)	Acute relapsing-remitting multiple sclerosis
Interferon beta-1a	Avonex (BiogenIdec) Rebif (Serono/Pfizer)	Acute relapsing-remitting multiple sclerosis
Peg-Interferon-2a	Pegasys (Roche)	Hepatitis C
Peg-Interferon-2b	PEG-Intron A (Schering-Plough)	Hepatitis C
Interferon-2b + Ribavirin	Rebetron (Schering-Plough)	Hepatitis C
Interferon alfa con-1	Infergen (InterMune)	Hepatitis C (Naive and Relapse)

Τι είναι η φαρμακογονιδιωματική;

- ✓ Τα περισσότερα φάρμακα έχουν μεγάλη διαφορά όσον αφορά στο θεραπευτικό αποτέλεσμα και την τοξικότητα από ασθενή σε ασθενή.
- ✓ Στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι 100.000 ασθενείς πεθαίνουν και 2.200.000 έχουν επιπλοκές στην υγεία τους λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών από φάρμακα.
- ✓ Η επίπτωση σε νοσηλευόμενους ασθενείς ανέρχεται σε ποσοστό 6–7%, με αποτέλεσμα στις ΗΠΑ, οι ανεπιθύμητες ενέργειες από φάρμακα αποτελούν την τέταρτη αιτία θανάτου.

✓ Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων και οι στόχοι των φαρμάκων αποτελούν σήμερα κύριο πεδίο μελέτης, με την εισαγωγή της γενετικής ανάλυσης και τη συμβολή της τεχνολογίας.

✓ Σε πολλές περιπτώσεις, οι διαφορές στην αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου οφείλονται σε πολυμορφισμούς γονιδίων, τα οποία κωδικοποιούν ένζυμα που μεταβολίζουν τη φαρμακευτική ουσία, τους μεταφορείς του φαρμάκου ή στόχους του.

✓ Δημιουργία θεραπειών που θα στηρίζονται στη μελέτη του γονιδιώματος.

✓ Ο κάθε ασθενής, δηλαδή, θα έχει το «προσωπικό του φάρμακο», που θα ταιριάζει στο γονιδιακό του προφίλ.

✓ Ο όρος Φαρμακογονιδιωματική είναι ένας νεολογισμός, που προέκυψε μετά τη χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος και την ανάπτυξη εργαστηριακών και αναλυτικών τεχνικών μεγάλου αριθμού δεδομένων (high through put analysis), π.χ. Microarrays, DNA chips κλπ.

✓ Συνδέεται με μελέτες έκφρασης μεγάλου αριθμού γονιδίων σε συνδυασμό με τη επίδραση φαρμάκων σε πειραματικά μοντέλα (πειραματόζωα, κυτταρικές σειρές)
→ αλληλοεπικάλυψη με “transcriptomics”, “toxigenomics”.

Τι επιδιώκουμε;

Ποιοι παράγοντες επηρεάζουν την ανταπόκριση μας στα διαφορετικά φάρμακα;

Πώς μπορούμε να προβλέψουμε ποια είναι η καλύτερη θεραπεία για κάθε ασθενή;

Ανακάλυψη γονιδιακών στόχων

Για να είναι δυνατόν να ανακαλυφθούν γονιδιακές περιοχές που μας ενδιαφέρουν, πρέπει πρώτα απ' όλα να εξασφαλιστεί το DNA που μας ενδιαφέρει να μελετήσουμε.

✓ Δημιουργία μιας cDNA βιβλιοθήκης, που να προέρχεται από το mRNA κυττάρων του ιστού που μας ενδιαφέρει. Έτσι, στη cDNA βιβλιοθήκη περιλαμβάνονται μόνο τα γονίδια εκείνα που εκφράζονται στο συγκεκριμένο ιστό και όχι το συνολικό γονιδίωμα του οργανισμού.

✓ Λήψη του DNA από τα χρωμοσώματα του οργανισμού που μας ενδιαφέρει. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να παραλαμβάνονται τόσο εσώνια όσο και εξώνια.

Φαρμακογενετική ή φαρμακογονιδιωματική;

✓ Η Φαρμακογενετική εστιάζει στο φαινότυπο ενός κληρονομούμενου γενετικού στοιχείου, ενώ η Φαρμακογονιδιωματική έχει ευρύτερο στόχο και καλύπτει τη μελέτη της ρύθμισης και της έκφρασης των γονιδίων που εμπλέκονται σε αυτόν το φαινότυπο.

✓ Ωστόσο, οι δύο αυτοί όροι χρησιμοποιούνται πολλές φορές ως ταυτόσημοι, ενδεχομένως αντικατοπτρίζοντας την αυξημένη εφαρμογή γονιδιακών προσεγγίσεων και τεχνικών για να απαντηθούν οι φαρμακογενετικές ερωτήσεις.

Γενετικοί πολυμορφισμοί

- ✓ Διαφορετικές παραλλαγές ενός γονιδίου σε ένα πληθυσμό.
- ✓ Οφείλονται κυρίως στην ύπαρξη σημειακών μεταλλάξεων (SNPs) σε μια ή περισσότερες θέσεις του γονιδίου.
- ✓ Λιγότερο συχνά, οφείλονται σε αστάθεια του αριθμού διαδοχικών επαναλήψεων βάσεων (VNTRs) σε διάφορα σημεία του γονιδιώματος.
- ✓ Οι λειτουργικοί πολυμορφισμοί μπορεί να επηρεάζουν την ακεραιότητα του πρωτεϊνικού προϊόντος του γονιδίου ή να προκαλούν ποσοτική μεταβολή της έκφρασης του γονιδίου.

Τεχνικές ανάλυσης πολυμορφισμών

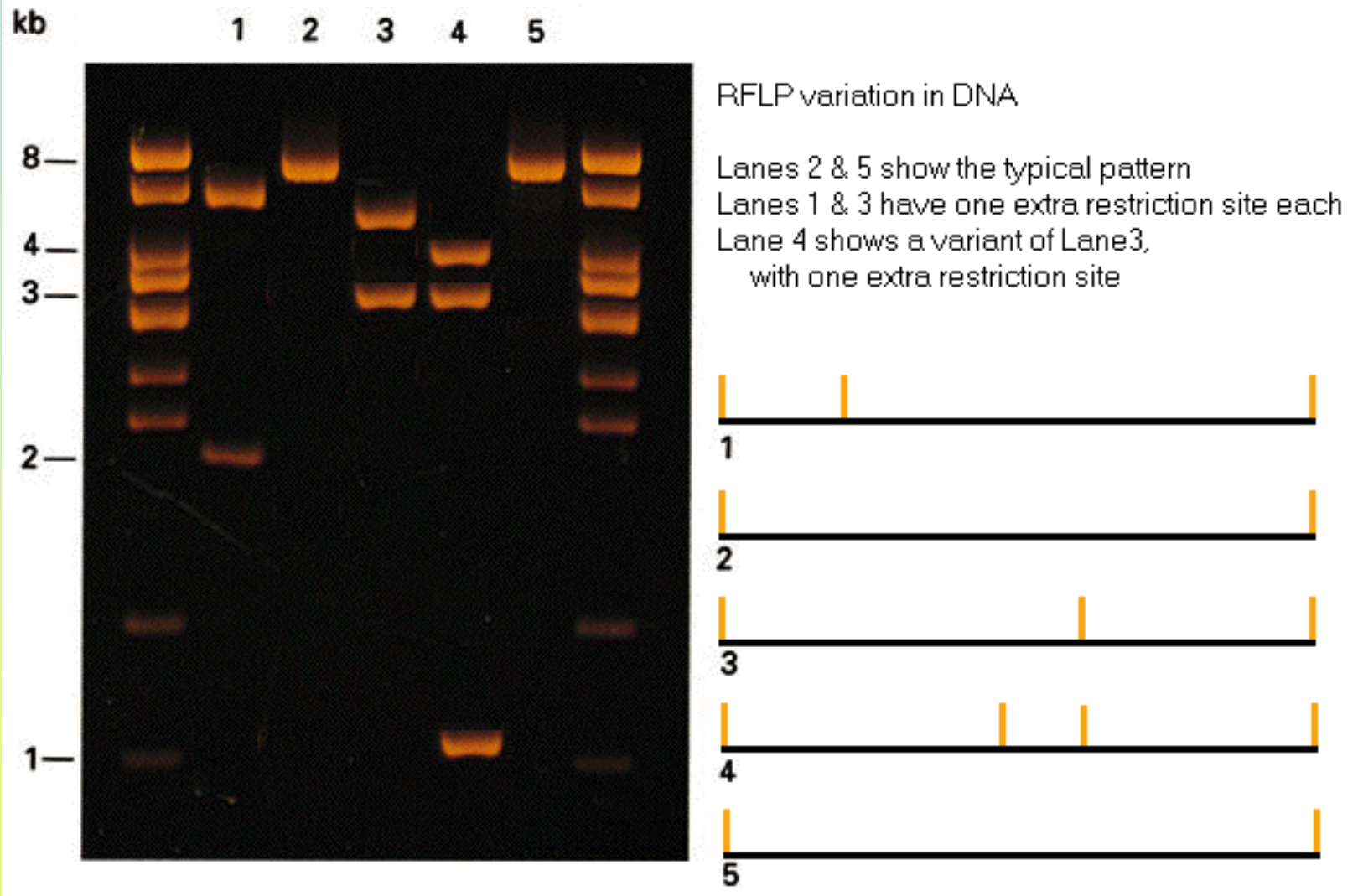
✓ Προσδιορισμός ακολουθίας DNA

✓ Συμβατική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) και ανάλυση πολυμορφισμού μήκους θραύσματος περιορισμού (RFLP) ή ανάλυση πολυμορφισμού διαμόρφωσης μονόκλωνου DNA (SSCP).

✓ Real time PCR

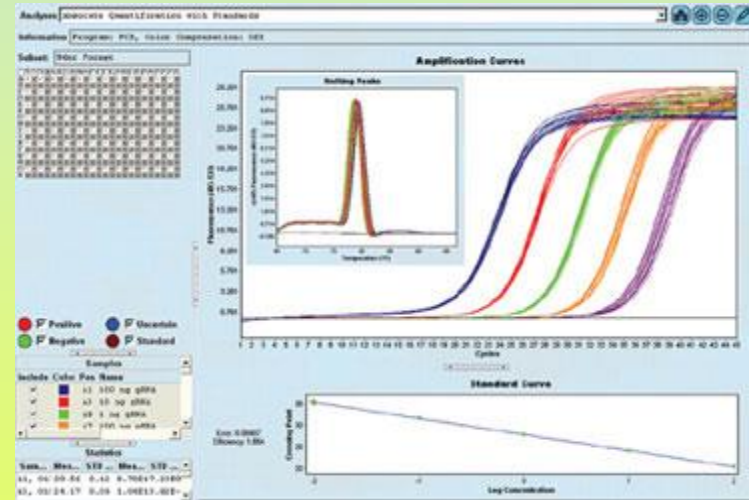
✓ Μικροσυστοιχίες DNA

PCR - RFLP

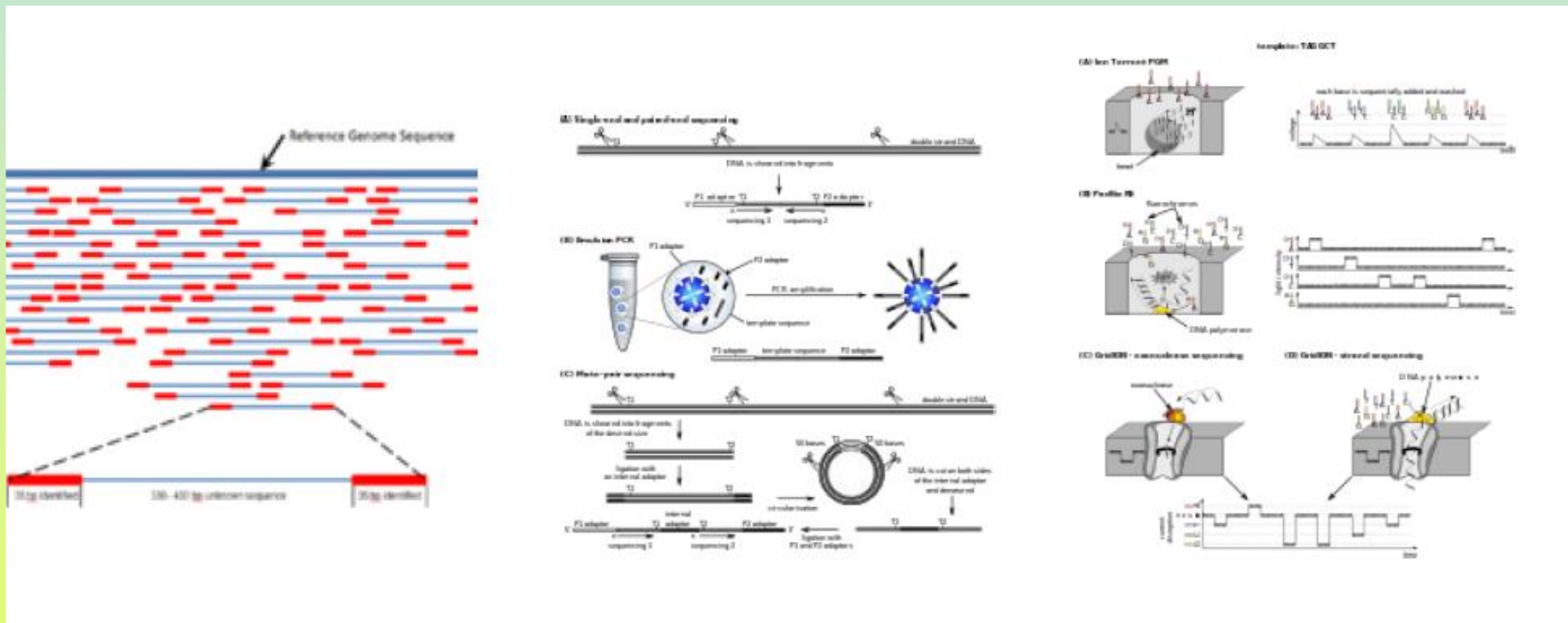


Real time PCR

Βασίζεται στην απελευθέρωση σήματος φθορισμού ταυτόχρονα με την ενίσχυση του DNA, σε ποσότητα ανάλογη προς την έκταση της ενίσχυσης.



Τεχνολογίες μαζικής παράλληλης γονοτύπησης



«Έγκυρος βιοδείκτης» (1)

✓Ένα μόριο μπορεί να θεωρηθεί ως «έγκυρος βιοδείκτης» εάν μετριέται σε ένα αξιόπιστο αναλυτικό σύστημα και εάν υπάρχει ομοφωνία στην ιατρική ή επιστημονική κοινότητα σχετικά με τη φυσιολογική, τοξικολογική, φαρμακολογική ή κλινική σημασία των αποτελεσμάτων.

✓Ένας τέτοιος βιοδείκτης θα μπορεί να είναι μετρήσιμος στους ασθενείς είτε προοπτικά (πριν την έναρξη της φαρμακοθεραπείας) είτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας όταν το θεραπευτικό σχήμα είναι κατώτερο των προσδοκιών (έλλειψη αποτελεσματικότητας ή ανεπιθύμητες ενέργειες).

«Έγκυρος βιοδείκτης» (2)

Ακολουθώντας τον ορισμό αυτόν, τα εξής μόρια έχουν προταθεί ως γνωστοί και έγκυροι φαρμακογονιδιωματικοί βιοδείκτες: τα κυτοχρώματα CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, η S-μεθυλοτρανσφεράση της θειοπουρίνης (thiopurine S-methyltransferase, TPMT) και η ισομορφή 1A1 της UDP-γλυκουρονοσυλοτρανσφεράση (uridine diphosphate glucuronosyltransferase, UGT1A1).

Εφαρμογές στην εξατομικευμένη θεραπεία (1)

Drug	Associated gene(s)	Associated variant(s)	Associated variant effect	Clinical practice recommendation
Codeine	CYP2D6	*1xN/*2xN/*35xN	Increased activity; life-threatening CNS depressive adverse effect	Avoid codeine use because of potential for toxicity. Consider using alternative analgesic
		*4xN/*3-*/8/*12/*15/*19/*20/*40/*42/*44/*56	No activity; impaired/greatly reduced analgesia	Avoid codeine use because of lack of efficacy. Consider using alternative analgesic
		*9/*10/*11/*17/*29/*41/*29/*50/*43/*55/*59	Reduced activity; reduced analgesia	Codeine used as per standard of care. If no response, consider using alternative analgesic
Warfarin	CYP2C9	rs1799853 (*2)	Decreased activity; reduced dose requirement	Use of pharmacogenetic algorithm-based dosing is recommended when possible. Initial dosing ranges for patients with different combinations of CYP2C9 and VKORC1 genotypes provided on drug label
		rs1057910 (*3)	Decreased activity; reduced dose requirement	
	VKORC1	rs9923231	Reduced expression; reduced dose requirement	
Carbamazepine	HLA	B*1502	Increased risk of carbamazepine-associated Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN)	Do not use carbamazepine in naïve-patients that are positive for HLA-B*1502. If patient used carbamazepine for longer than 3 months without incidence of adverse reactions, consider use with caution
		A*31:01	Increased risk of carbamazepine-associated hypersensitivity syndrome (HSS)	

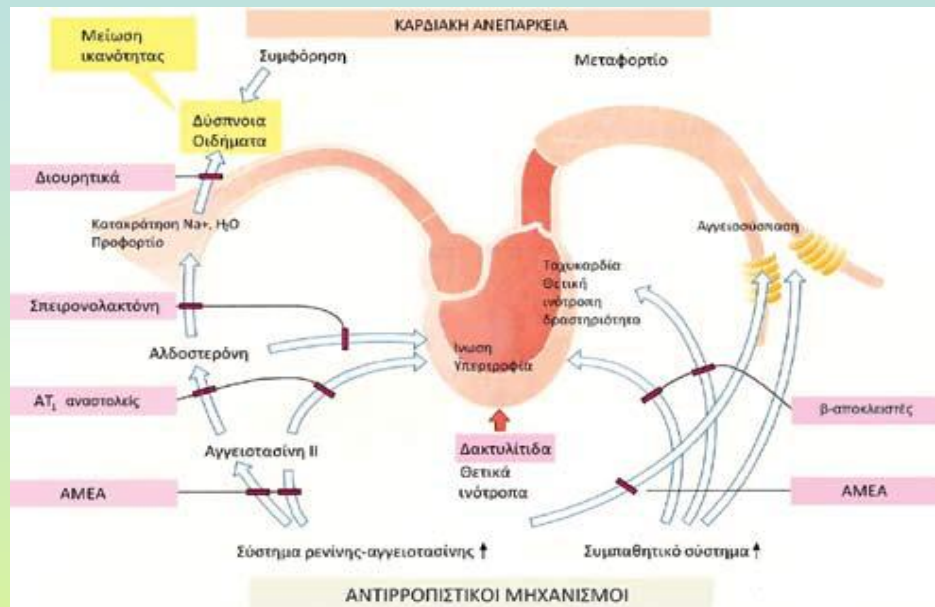
Φαρμακογονιδιωματική στην κλινική πράξη

- ✓Περίπου 3 εκατομμύρια (σε σύνολο 3,5 δισεκατομμύρια) συνταγογραφήσεις στις ΗΠΑ σε ετήσια βάση είναι εσφαλμένες, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι ασθενείς υπόκεινται σε λανθασμένη ή αναποτελεσματική φαρμακευτική αγωγή.
- ✓Περισσότεροι από 100.000 ασθενείς πεθαίνουν κάθε χρόνο στις ΗΠΑ από παρενέργειες της φαρμακευτικής αγωγής.
- ✓Η μεγάλη πλειοψηφία των φαρμακευτικών ουσιών δρα αποτελεσματικά σε περίπου 30-50% των ασθενών.

Εφαρμογές στην εξατομικευμένη θεραπεία (2)

- ✓ Γονίδια ενζύμων/ υποδοχέων – στόχων *TS, EGFR, KRAS, BRCA1*
- ✓ Γονίδια μεταφορέων/ αντλιών εκροής *RFC, ABCB1, ABCG2*
- ✓ Γονίδια βιομετατροπής του φαρμάκου *TPMT, GSTT1, GSTM1*
- ✓ Γονίδια ενζύμων που επηρεάζουν το περιβάλλον δράσης του φαρμάκου *MTHFR*

Εφαρμογές στην εξατομικευμένη θεραπεία (3)



Heat shock proteins (HSPs 27, 40, 70, 86, 105 kDa)

Προστασία κυτταρικής ακεραιότητας, μεταβολισμού και ομοιόστασης κατά τη διάρκεια και μετά από σοβαρές βλάβες²⁶

Growth factors (brain-derived neurotrophic factor, vascular endothelial growth factor)

Προστασία κυτταρικής ακεραιότητας νευρικών και αγγειακών δομών

Modulators of apoptosis (plasminogen activator inhibitor 1 – a serine proteinase inhibitor)

Αντιαποπτωτικός παράγοντας²⁷

Transcription factors (Atf3 – liver regenerating factor)

Ρύθμιση αύξησης, αντιαποπτωτικές ιδιότητες²⁸

Cell survival promoters (B-cell translocation gene 2, growth arrest και DNA-damage inducible gene 45a)

Προαγωγή κυτταρικής επιβίωσης, προστασία νευρώνων από απόπτωση, επισκευή DNA²⁹

Μελέτη	Αριθμός ασθενών	Μάρτυρας (Control) (Ναι/Όχι)	Γονίδιο/Φορέας	Οδός χορήγησης	Θεραπευτικό αποτέλεσμα
Losordo	5	Όχι	phVEGF ₁₆₅	Ενδομυοκαρδιακή ένεση	Μειωμένη στηθάγχη, μειωμένη χρήση NTG, βελτιωμένη μυοκαρδιακή επαναγγείωση
Rosengart	21	Όχι	AdVEGF _{121,10}	Ενδομυοκαρδιακή ένεση	Βελτιωμένη κατηγορία κατά CCS, βελτίωση κινητικότητας μυοκαρδίου
Symes	20	Όχι	phVEGF ₁₆₅	Ενδομυοκαρδιακή ένεση	Βελτίωση επαναγγείωσης, μειωμένη χρήση NTG και μειωμένη στηθάγχη
Vale	13	Όχι	phVEGF ₁₆₅	Ενδομυοκαρδιακή ένεση	Μείωση περιοχής ισχαιμικού μυοκαρδίου, μειωμένη συχνότητα στηθάγχης, μειωμένη χρήση NTG, βελτιωμένη αντοχή στη φυσική δραστηριότητα
Fortuin	30	Όχι	phVEGF-2	Ενδομυοκαρδιακή ένεση	Μειωμένη συχνότητα στηθάγχης, βελτιωμένη κατηγορία κατά CCS, βελτιωμένη αντοχή στη φυσική δραστηριότητα
Sarkar	7	Όχι	phVEGF-A ₁₆₅	Ενδομυοκαρδιακή ένεση	Μειωμένη χρήση NTG, βελτιωμένη καρδιακή λειτουργικότητα, βελτίωση επαναγγείωσης στο 60%, όχι βελτιωμένη αντοχή στη φυσική δραστηριότητα
Vale	6 (3/3)	Ναι	phVEGF-2	Ενδομυοκαρδιακή ένεση με χρήση καθετήρα	Μειωμένη συχνότητα στηθάγχης, μειωμένη χρήση NTG, ελάττωση περιοχής ισχαιμικού μυοκαρδίου, βελτίωση επαναγγείωσης
Losordo	19 (12/7)	Ναι	phVEGF-2	Ενδομυοκαρδιακή ένεση με χρήση καθετήρα	Βελτιωμένη κατηγορία κατά CCS, όχι βελτιωμένη αντοχή στη φυσική δραστηριότητα
Kupio Angiogenesis Trial (KAT), Hedman	103 (37 VEGF-Ad, 28 VEGF-P/L, 38 control)	Ναι	VEGF-Ad VEGF-P/L	Χορήγηση μέσω καθετήρα κατά τη διάρκεια αγγειοπλαστικής και τοποθέτησης stent	Βελτιωμένη επαναγγείωση με VEGF-Ad/όχι σημαντική βελτίωση σε ποσοστό επαναστένωσης, κατηγορία κατά CCS, χρήση NTG, αντοχή στη φυσική δραστηριότητα
Euroinject One Kastrop	80 (40/40)	Ναι	phVEGF-A ₁₆₅	Ενδομυοκαρδιακή ένεση με χρήση καθετήρα	Βελτιωμένη κινητικότητα μυοκαρδίου, όχι σημαντική διαφορά στην αντοχή στο stress
AGENT, Grines	79 (60/19)	Ναι	Ad5FGF-4	Ενδοστεφανιαία ένεση	Αύξηση αντοχής στο ETT
AGENT-2, Grines	52 (35/17)	Ναι	Ad5FGF-4	Ενδοστεφανιαία ένεση	Βελτιωμένη επαναγγείωση
AGENT 3+4	Διακόπηκε το 2004. Ανεπαρκής εκτίμηση αποτελεσματικότητας	-	-	-	-

Ad: Αδενοϊός, CCS: Canadian Cardiovascular Society, ETT: Exercise treadmill testing (δοκιμασία κόπωσης σε κυλιόμενο τάπητα), FGF: Fibroblast Growth Factor, Gtx: Μεταφορά γονιδίου, NTG: Νιτρώδη, ph: Πλασμίδιο, P/L: Πλασμίδιο/λιπόσωμα, VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor

Εφαρμογές στην εξατομικευμένη θεραπεία (4)

- ✓ Πειράματα in vitro και κλινικές δοκιμές έχουν δείξει ότι πολυμορφισμοί στα ένζυμα CYPs που σχετίζονται με μειωμένη δραστηριότητα των ενζύμων, όπως τα αλληλόμορφα CYP2C9*2/*3 και CYP2C19*2/*3 οδηγούν σε μειωμένη αποτελεσματικότητα της κλοπιδογρέλης.
- ✓ Σε άτομα όμως με το αλληλόμορφο CYP2C19*17, το οποίο σχετίζεται με αυξημένη ενζυμική δραστηριότητα, η κλοπιδογρέλη παρουσιάζει ενισχυμένη προστατευτική δράση ενάντια στο σχηματισμό θρομβώσεων.

Πλεονεκτήματα

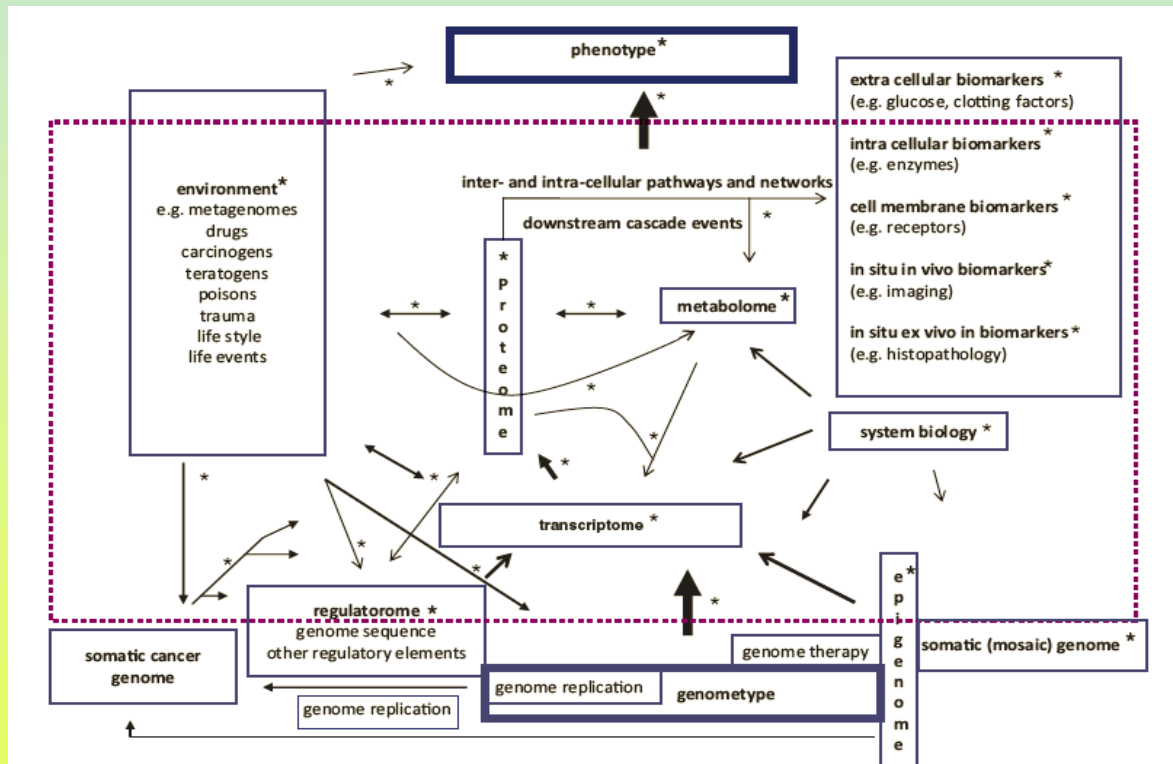
- ✓ Κατηγοριοποίηση ασθενών σε κλινικές δοκιμές για τη συμμετοχή μόνο εκείνων που αναμένεται να αντιδράσουν θετικά στην θεραπευτική αγωγή.
- ✓ Μείωση χρόνου, κόστους και πιθανότητας αποτυχίας κλινικών δοκιμών επιταχύνοντας την έλευση ενός φαρμάκου στην αγορά.
- ✓ Επαναφορά στην αγορά φαρμάκων που είχαν προηγουμένως αποσυρθεί ως ακατάλληλα.

Δυσκολίες στην εφαρμογή (1)

- ✓ Εμπόδια στην ευρύτερη εφαρμογή - Περιορισμένη ενημέρωση των κλινικών γιατρών
- ✓ Ασαφείς κατευθυντήριες γραμμές
- ✓ Ανεπαρκής ανάπτυξη πρωτοκόλλων
- ✓ Μη εξακριβωμένη κλινική αξιοπιστία και χρησιμότητα
- ✓ Ανεπαρκής χαρακτηρισμός αντιστοιχίας γονιδίου-φαρμάκου
- ✓ Κόστος
- ✓ Προβληματικά συστήματα υγείας
- ✓ Ανεπαρκής χαρακτηρισμός πολυμορφισμών στον πληθυσμό
- ✓ Ηθικές, νομικές και κοινωνικές ενστάσεις

Δυσκολίες στην εφαρμογή (2)

Η μεγάλη απόσταση ανάμεσα στο γονότυπο και το φαινότυπο είναι ίσως το μεγαλύτερο εμπόδιο ανάμεσα στη Φ/Γ και την εξατομικευμένη θεραπεία.



Δυσκολίες στην εφαρμογή (3)

- ✓ Γονιδιακός πλεονασμός (redundancy) και λειτουργική αλληλεπικάλυψη γονιδίων
- ✓ Σπάνια αλληλόμορφα
- ✓ Επιγενετικές επιδράσεις Μεθυλίωση DNA, ομοιοπολική τροποποίηση ιστονών και χρωματίνης, παρεμβολή RNA επηρεάζουν τον τρόπο κληρονόμησης και τη διεισδυτικότητα του πολυμορφισμού.
- ✓ Φυλετικές/ εθνοτικές διαφορές

Τι προσδοκούμε;

- ✓ Η εφαρμογή της φαρμακογενετικής απέχει ακόμη αρκετά από το να οδηγήσει στην εξατομικευμένη θεραπεία.
- ✓ Αυτό οφείλεται κυρίως στο ότι η σχέση γονοτύπου-φαινοτύπου που είναι τελικά πολύ πιο σύνθετη απ' ό,τι είχαμε αρχικά φανταστεί.
- ✓ Αποτελεί όμως ένα ισχυρό ερευνητικό και ενδεχομένως, διαγνωστικό εργαλείο και έχει ήδη συνεισφέρει σημαντικά στην εξέλιξη της κλινικής φαρμακολογίας.
- ✓ Στο μέλλον αναμένεται να συνεισφέρει στην επίτευξη της εξατομίκευσης της θεραπείας, σε συνδυασμό με άλλες high through put τεχνολογίες.