



# ASLTaranto

**BARI**

REGIONE PUGLIA  
AULA CONSIGLIO REGIONALE  
Via Gentile, 52

**24 FEBBRAIO 2020**

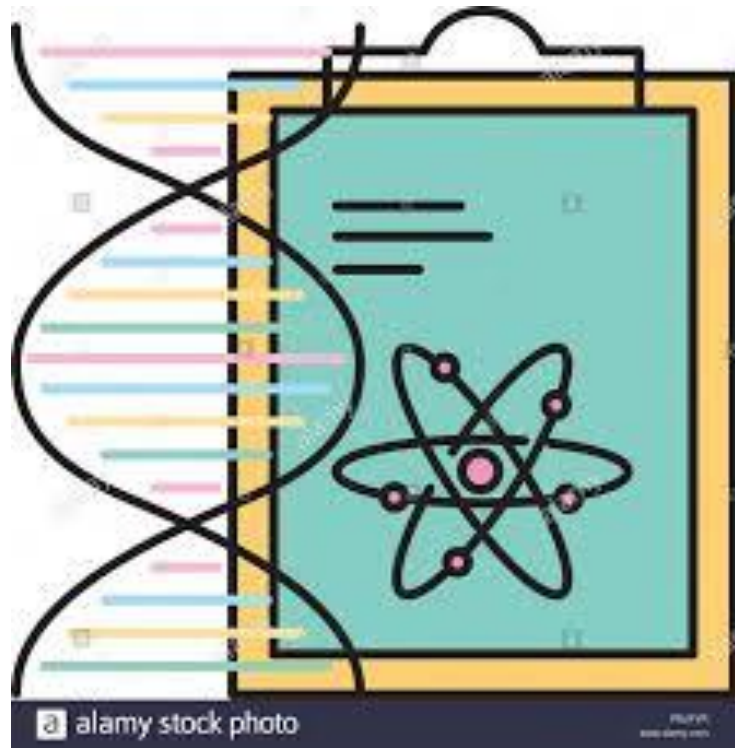
**MEDICINA DI PRECISIONE  
UN NUOVO MODELLO DI GOVERNANCE NEL  
TRATTAMENTO DEI TUMORI IN ONCOLOGIA**

**MOTORE  
SANITA'**  
Innovazione Sostenibile

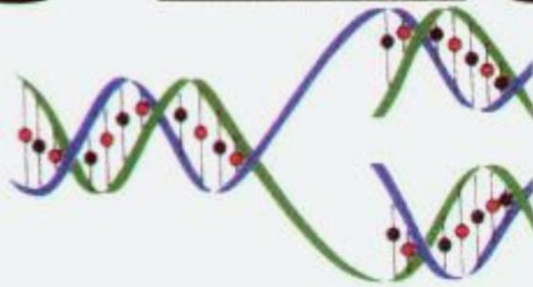
**FARMACOGENETICA E  
FARMACOGENOMICA:  
VERSO UNA TERAPIA  
PERSONALIZZATA.**

**Concetta Cafiero**





**DNA**  
**Is Life.**

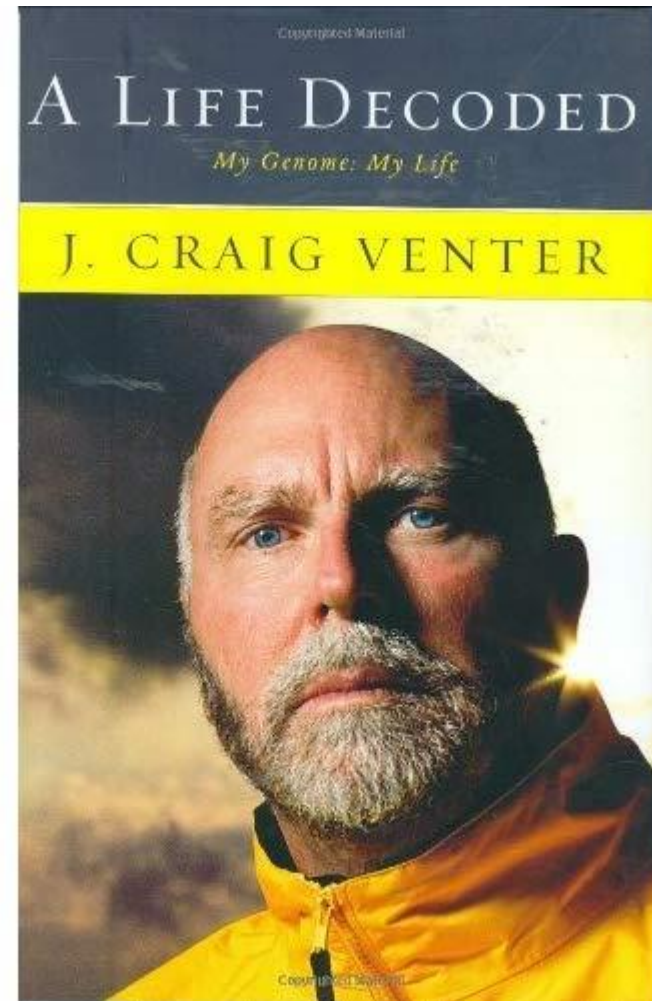


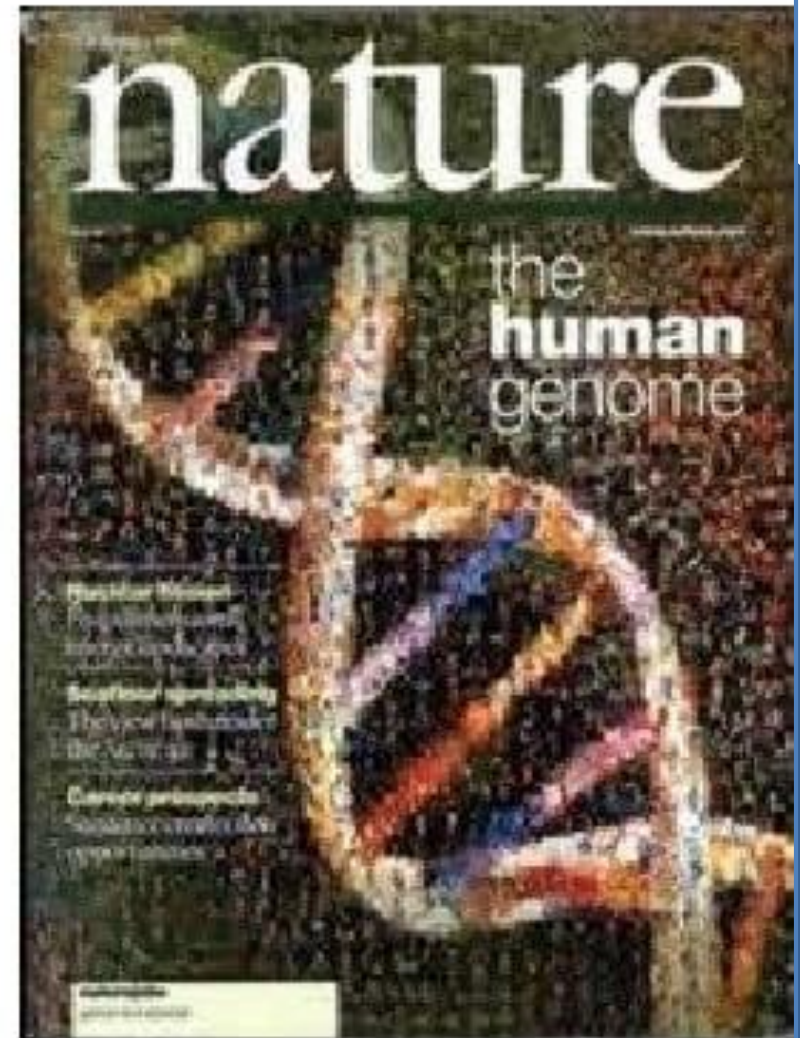
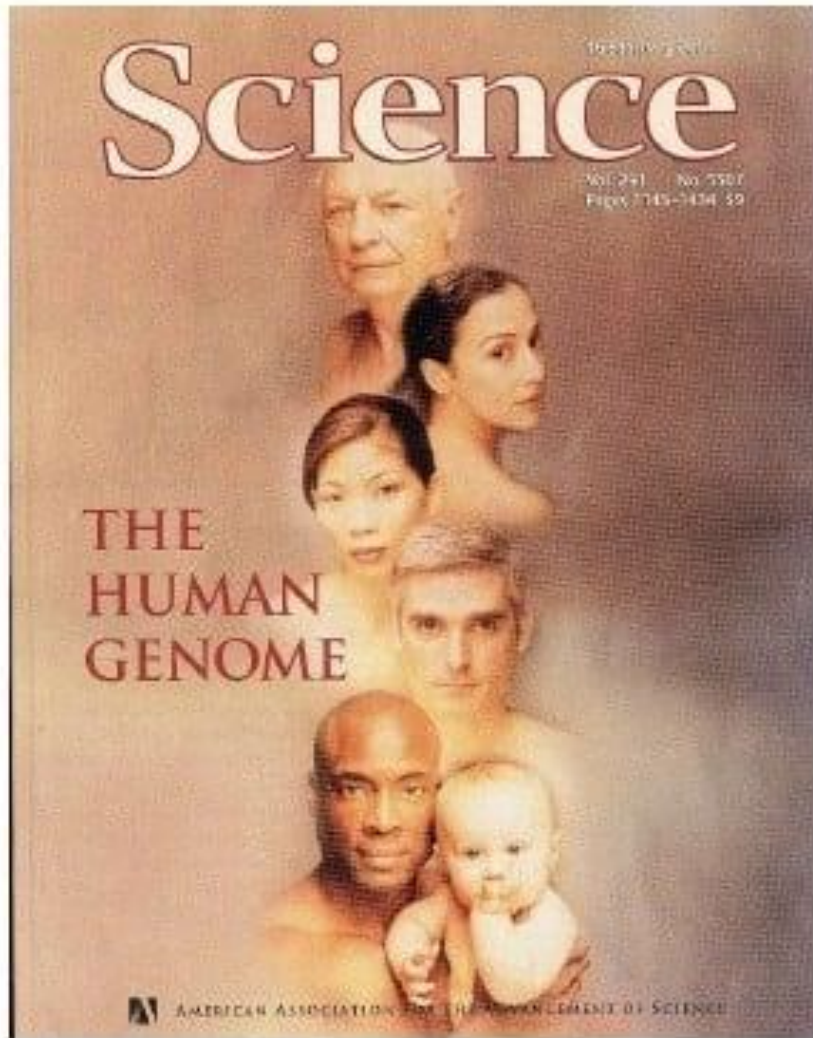
**THE REST IS JUST DETAILS.**





**THE DNA PROVIDES THE MUSIC.  
OUR CELLS AND THE ENVIRONMENT PROCURE THE ORCHESTRA.**





**17 giugno del 2000 decifrato GENOMA UMANO**

# Grazie al completamento del Progetto Genoma Umano è AVVENUTA La scoperta degli SNPs

Polimorfico: variazioni alleliche con frequenza >1%

GATTTAGATC**G**CGATAGAG

GATTTAGATC**T**CGATAGAG

I polimorfismi sono alla base della variabilità genica tra un individuo ed un altro e possono influenzare l'attività, l'espressione, la degradazione e le caratteristiche delle proteine

## I NUOVI TARGET TERAPEUTICI



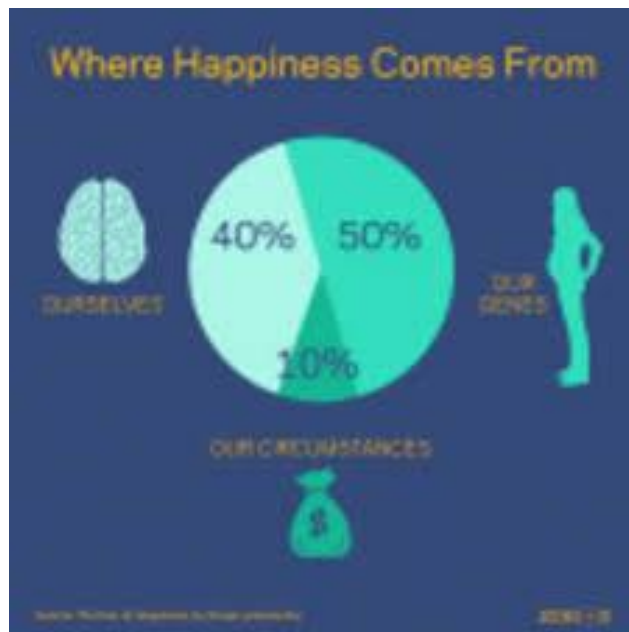
# Genes may contribute to making some nations happier than others

First study to show link between genetic make-up and perceived national happiness

*Date:* January 14, 2016

*Source:* Springer

*Summary:* The citizens of nations that rate themselves happiest display a specific genetic feature: their DNA is more likely to contain a specific allele involved in sensory pleasure and pain reduction, say researchers. They weighed up genetic and various external factors to might contribute to national differences in happiness.





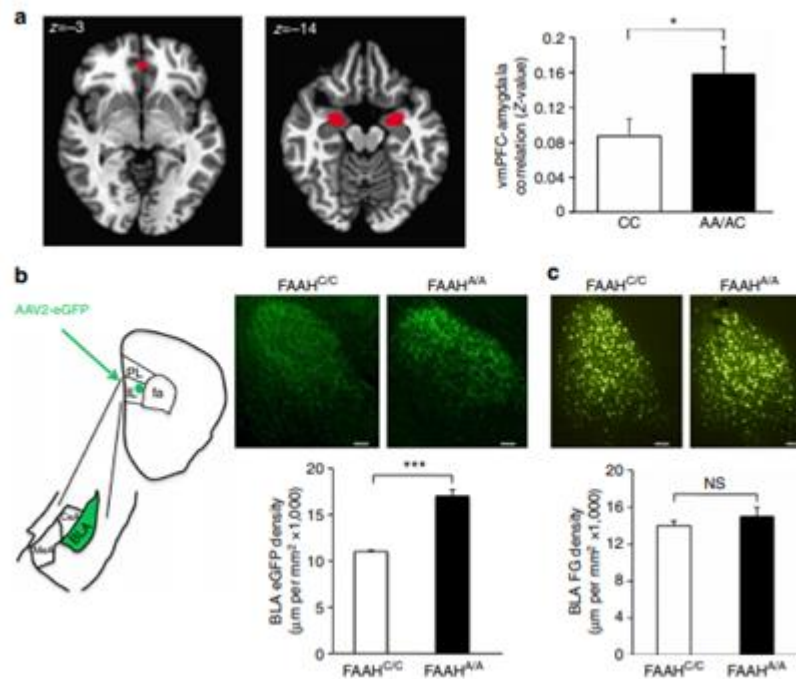
ARTICLE

Received 22 Aug 2014 | Accepted 23 Jan 2015 | Published 3 Mar 2015

DOI: 10.1038/ncomms7395

# FAAH genetic variation enhances fronto-amygdala function in mouse and human

Iva Dincheva<sup>1,2,\*</sup>, Andrew T. Drysdale<sup>3,\*</sup>, Catherine A. Hartley<sup>3,\*</sup>, David C. Johnson<sup>3,\*</sup>, Deqiang Jing<sup>1</sup>, Elizabeth C. King<sup>1,2</sup>, Stephen Ra<sup>1</sup>, J. Megan Gray<sup>4</sup>, Ruirong Yang<sup>1</sup>, Ann Marie DeGruccio<sup>5</sup>, Chienchun Huang<sup>1</sup>, Benjamin F. Cravatt<sup>6</sup>, Charles E. Glatt<sup>1</sup>, Matthew N. Hill<sup>4</sup>, B.J. Casey<sup>1,2</sup> & Francis S. Lee<sup>1,2,3</sup>



# FARMACOGENOMICA



Molto spesso i termini **Farmacogenetica** e **Farmacogenomica** vengono utilizzati come sinonimi

Il termine farmacogenomica racchiude, in senso più vasto, lo studio di tutti i geni che possono condizionare la risposta alla terapia, non solo **LO STUDIO DEI GENI OVVERO DEL DNA** ma anche del suo prodotto l'RNA.

Il termine farmacogenetica indica lo studio della variabilità all'interno di **UN GENE** individuo-specifica nella risposta ai farmaci

## VARIABILITA' INDIVIDUALE NELLA RISPOSTA AI FARMACI

**FATTORI FISIologici:** età, sesso, peso corporeo, condizione fisica...

**PATOLOGICI:** livello di funzionalità epatica o renale...

**AMBIENTALI:** dieta, alcool, tabacco, altri farmaci..

**GENETICI:** polimorfismi genici

LA PREMESSA DELLA FARMACOGENETICA E' CHE CONOSCENDO IL GENOTIPO DI UN SOGGETTO E' POSSIBILE PREVEDERE IL RISCHIO DI TOSSICITA' DI UN CERTO TRATTAMENTO



cause genetiche dell'inefficacia o della reazione  
avversa ai farmaci

LE VARIANTI POLIMORFICHE VENGONO  
RICERCATE NEI GENI RESPONSABILI DEL  
METABOLISMO DEL

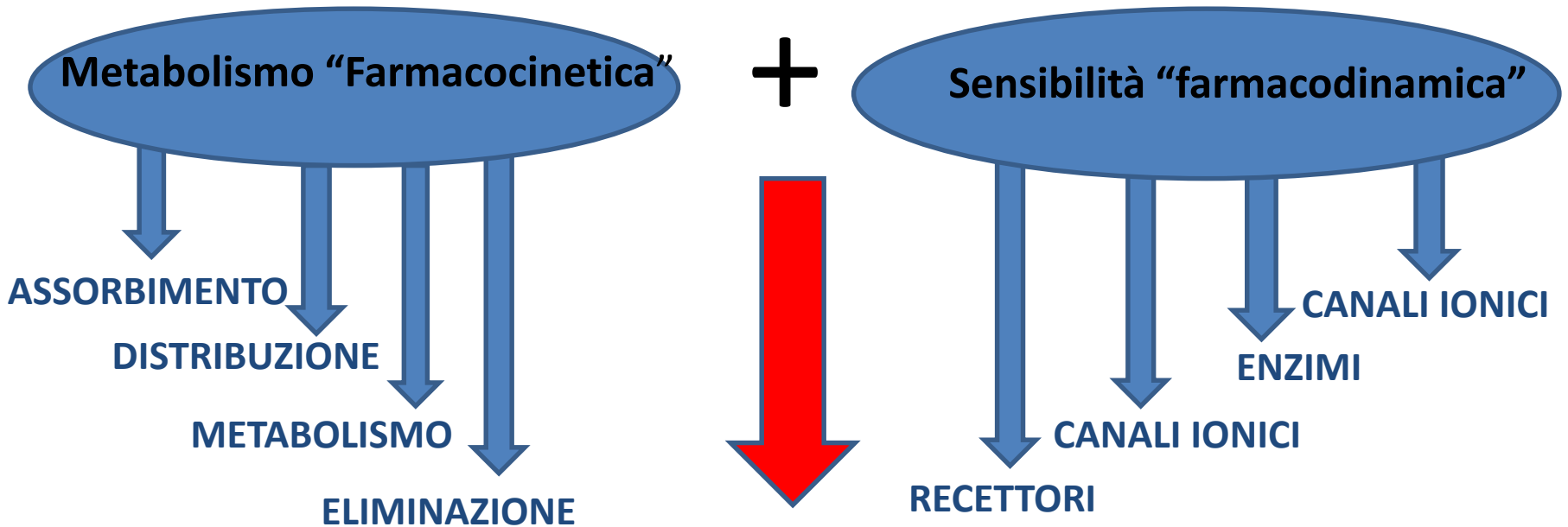
- TRASPORTO
  - DELL'ASSORBIMENTO
  - DELLA DISTRIBUZIONE
  - DELL'ESCREZIONE
- DEI FARMACI





# Quale è l'effetto genetico sull'azione di un farmaco

## POLIMORFISMI GENICI



**Eterogeneità negli effetti di un farmaco regolata geneticamente**

- REAZIONI AVVERSE AI FARMACI

1) PROBLEMA DI GRANDE ENTITA'  
SPESSO SOTTOVALUTATO

2) SPESSO ASSOCIATE AD AGGRAVARSI DELLA  
MALATTIA

- MINIMIZZARE LE REAZIONI AVVERSE DOVUTE ALLA  
TOSSICITA' DELLE TERAPIE CONSENTE

1) DI AUMENTARE PROSPETTIVE DI VITA E QUALITA'  
DELLA VITA DEI PAZIENTI

2) MINIMIZZARE I COSTI PER IL S.S.N



**IL COSTO TOTALE DEI DANNI DOVUTI AGLI EVENTI AVVERSI AI FARMACI E' STIMATO PARI AL COSTO DI TUTTI I TRATTAMENTI FARMACOLOGICI IN ATTO NELLO STESSO ANNO**

*The Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety*

**Medication Safety**

## The Costs of Adverse Drug Events in Community Hospitals

*Balthasar L. Hug, MD, MBA, MPH; Carol Keohane, BSN, RN; Diane L. Seger, RPh; Catherine Yoon, MS; David W. Bates, MD, MSc*





# La RISPOSTA ai FARMACI



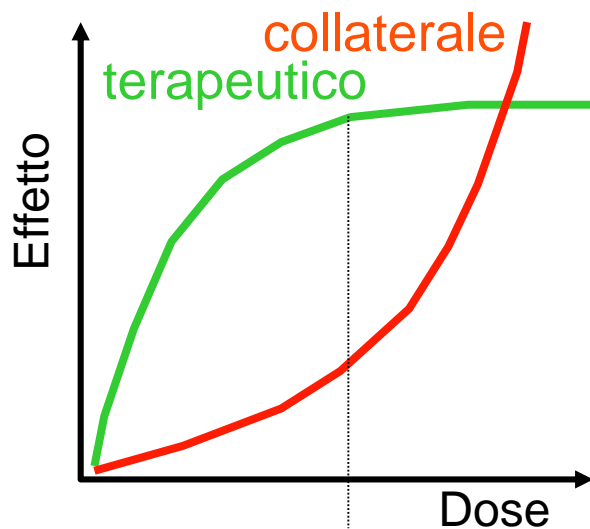
ABITUALMENTE I CHEMIOTERAPICI SONO DOSATI IN BASE ALLA SUPERFICIE CORPOREA DEL PAZIENTE CHE CORRELA CON IL VOLUME EMATICO CIRCOLANTE, CON LA FILTRAZIONE GLOMERULARE .

I PAZIENTI NEOPLASTICI SONO TRATTATI CON UN APPROCCIO TRIAL-AND-ERROR

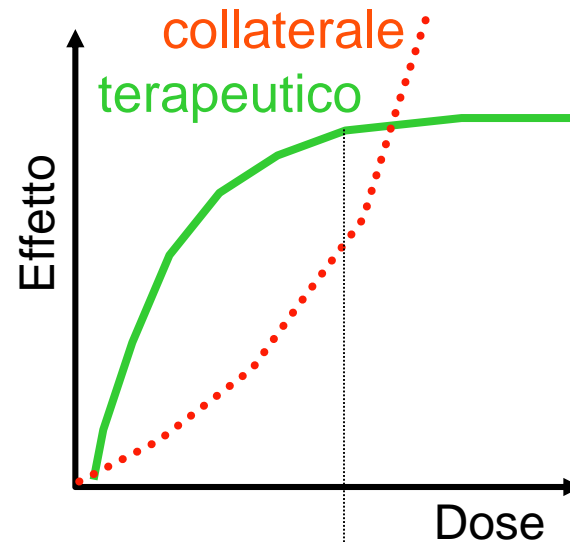
OVVERO SI EFFETTUA IL TRATTAMENTO IN REGIME STANDARD ED IN CASO DI TOSSICITA' /REAZIONI AVVERSE SI EFFETTUA UNA RIDUZIONE STANDARD DEL DOSAGGIO

Individuo normale

Aumento di effetti collaterali



Accettabile



Non accettabile

**I TEST DI FARMACOGENETICA CI CONSENTONO DI RISPONDERE A 3 QUESITI CHE FINO A QUALCHE ANNO FA NON POTEVAMO RISPONDERE**

**1)PERCHE' ALCUNE PERSONE SVILUPPANO PIU' DI ALTRE UNA CERTA MALATTIA ED ALTRE NO**

**2)PERCHE' ALCUNI RISPONDONO AD UN FARMACO ED ALTRI NO**

**3) PERCHE' ALCUNI QUANDO RISPONDONO AL FARMACO LO FANNO MENO BENE E SVILUPPANDO EVENTI AVVERSI**

**LA FARMACOGENETICA CI CONSENTE DI DIRE SE QUEL FARMACO FUNZIONA PER QUEL DETERMINATO INDIVIDUO E SOPRATTUTTO A CHE DOSE**



## OGGI ABBIAMO LA RISPOSTA :

La farmacogenetica studia geni che hanno un ruolo noto nel metabolismo dei farmaci;

SOGGETTI DIVERSI RISPONDONO IN MODO DIVERSO ALLO STESSO FARMACO

le differenze genetiche influenzano la variabilità della risposta farmacologica di un individuo:

- 1) MANCATA EFFICACIA
- 2) EFFICACIA
- 3) PRESENZA DI EVENTI AVVERSI
- 4) EFFICACIA AD UNA DOSE DIFFERENTE DA QUELLA STANDARD







# HHS Public Access

Author manuscript

*Am J Health Syst Pharm.* Author manuscript; available in PMC 2017 December 01.

Published in final edited form as:

*Am J Health Syst Pharm.* 2016 December 1; 73(23): 1977–1985. doi:10.2146/ajhp150977.

## Evidence and resources to implement Pharmacogenetic Knowledge for Precision Medicine

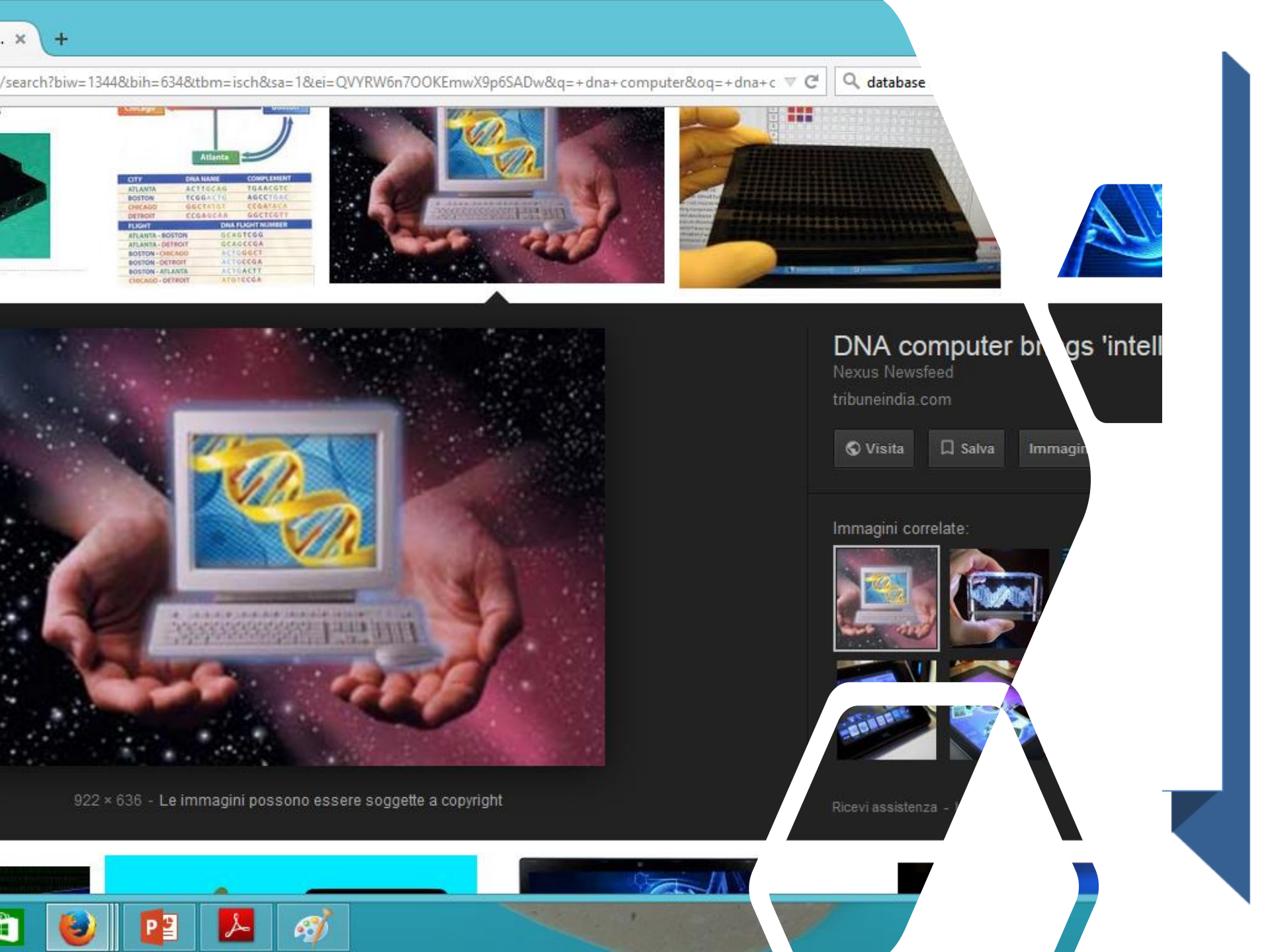
Kelly E. Caudle<sup>1</sup>, Roseann S. Gammal<sup>1</sup>, Michelle Whirl-Carrillo<sup>2</sup>, James M. Hoffman<sup>1</sup>, Mary V. Relling<sup>1</sup>, and Teri E. Klein<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Pharmaceutical Sciences, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN

<sup>2</sup>Department of Genetics, Stanford University, Palo Alto, CA

### Abstract

**Purpose**—Implementation of pharmacogenetics into clinical practice has been relatively slow despite substantial scientific progress over the last decade. One barrier that inhibits uptake of pharmacogenetics into routine clinical practice is the lack of knowledge of how to translate a genetic test into a clinical action based on current evidence. The purpose of this paper is to describe the current state of pharmacogenetic evidence and evidence-based resources that facilitate the uptake of pharmacogenetics into clinical practice.



/search?biw=1344&bih=634&tbm=isch&sa=1&ei=QVYRW6n7OOkEmwX9p6SADw&q=+dna+computer&oq=+dna+c

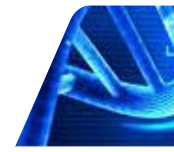
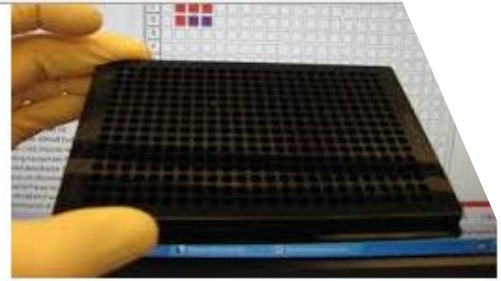
database

Atlanta

CITY	DNA NAME	COMPLEMENT
ATLANTA	ACTTCCAG	TGACGTC
BOSTON	TCGGACTG	AGCCGAC
CHICAGO	GGCTTGT	CCGATCA
DETROIT	CCGACCA	GGTCGTT

FLIGHT	DNA FLIGHT NUMBER
ATLANTA - BOSTON	GCAGTCGG
ATLANTA - DETROIT	GCAGCCGA
BOSTON - CHICAGO	ACTGCCCA
BOSTON - DETROIT	ACTGCCGA
BOSTON - ATLANTA	ACTGACTY
CHICAGO - DETROIT	ATGTECCA



922 x 636 - Le immagini possono essere soggette a copyright

### DNA computer brings 'intell

Nexus Newsfeed  
tribuneindia.com

- Visita
- Salva
- Immagine

#### Immagini correlate:



Ricevi assistenza -

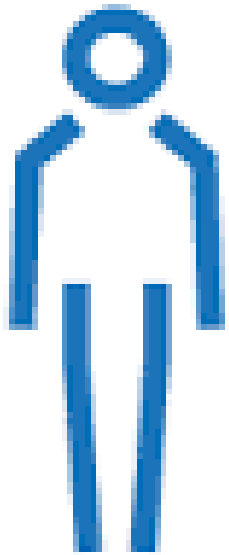


## ESEMPI DI FARMACI ANTITUMORALI

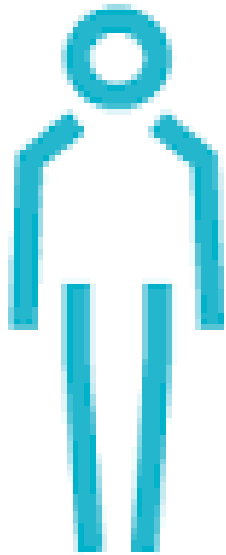
### METABOLIZZATI DAL SISTEMA DEL CITOCROMO P450:

<b>Anastrozole</b>	CYP 2C9/CYP 3A4
<b>Bleomycin</b>	N/A
<b>Busulfan</b>	CYP 3A4
<b>Capecitabine</b>	Carbossilesterasi citidinaesterasi
<b>Cisplatin</b>	OCT2/ABCC2
<b>Cyclofosfamide</b>	CYP 2B6/ CYP 2C9/ CYP 3A4
<b>Docetaxel</b>	CYP 3A4/5 - ABCB1
<b>Doxorubicine</b>	CYP 3A4/ CYP 2D6 -ABCB1
<b>Epirubicine</b>	CYP 3A4
<b>Erlotinib</b>	CYP 3A4/ CYP 1A2
<b>Etoposide</b>	CYP 3A4/ABCB1/ABCC1-2
<b>Fluorouracile</b>	Diidropirimidin deidrogenasi
<b>Gefitinib</b>	CYP 3A4/ABCG2
<b>Gemcitabine</b>	Deamminasi

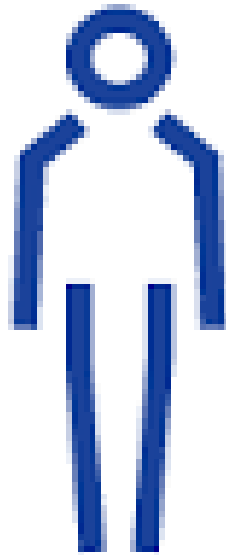
<b>Ifosfamide</b>	CYP 2B6/ CYP 3A4
<b>Imatinib</b>	CYP 2C9/CYP 3A4
<b>Irinotecan</b>	CYP 3A4/UGT 1A1
<b>Methotrexate</b>	ABCC1/ABCG2
<b>Mytomicine C</b>	N/A
<b>Oxaliplatin</b>	OTC2
<b>Paclitaxel</b>	CYP 3A4/ CYP 2C8
<b>Tamoxifene</b>	CYP 2D6/ CYP 3A4
<b>Teniposide</b>	CYP 3A4 - ABCB1
<b>Topotecan</b>	CYP 3A4 - ABCB2
<b>Vimblastine</b>	CYP 3A4 - ABCB1
<b>Vincristine</b>	CYP 3A4/5 - ABCB1
<b>Vinorelbine</b>	CYP 3A4



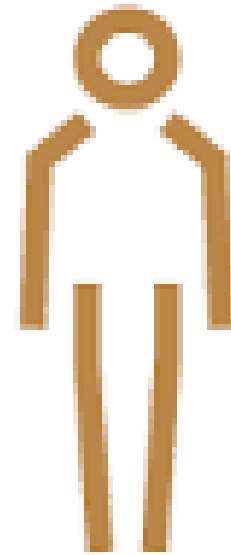
Responds to  
normal dose



Responds to  
lower dose



Responds to  
higher dose



Responds to  
alternative



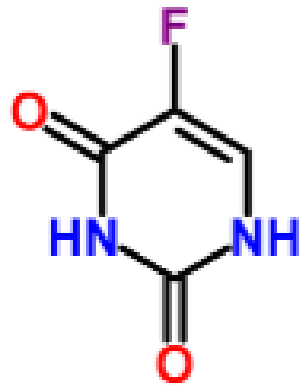
# Obiettivo della farmacogenetica



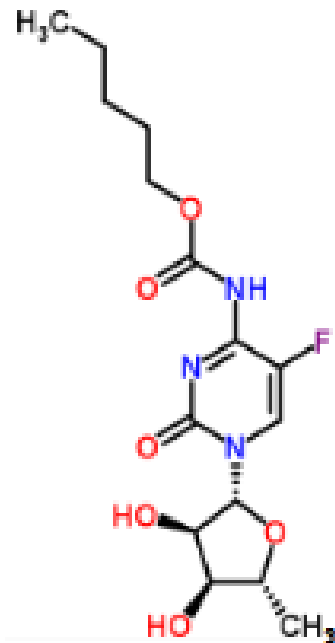
1) identificare il dosaggio giusto del farmaco per il malato per massimizzarne la risposta, distinguendo pazienti geneticamente non responsivi da quelli iperresponsivi.

2) ridurre ,se non evitare, gli effetti collaterali talora fatali indotti dal farmaco riconducibili ad una intolleranza geneticamente determinata

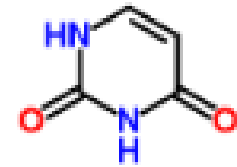
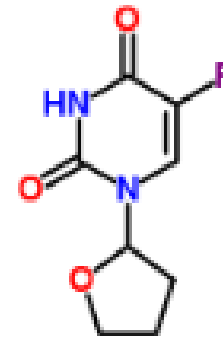
# LE FLUOROPIRIMIDINE SONO I FARMACI ANTITUMORALI MAGGIORMENTE UTILIZZATI IN CLINICA rappresentano i chemioterapici più utilizzati nei tumore solidi



5-Fluorouracile



Capecitabina



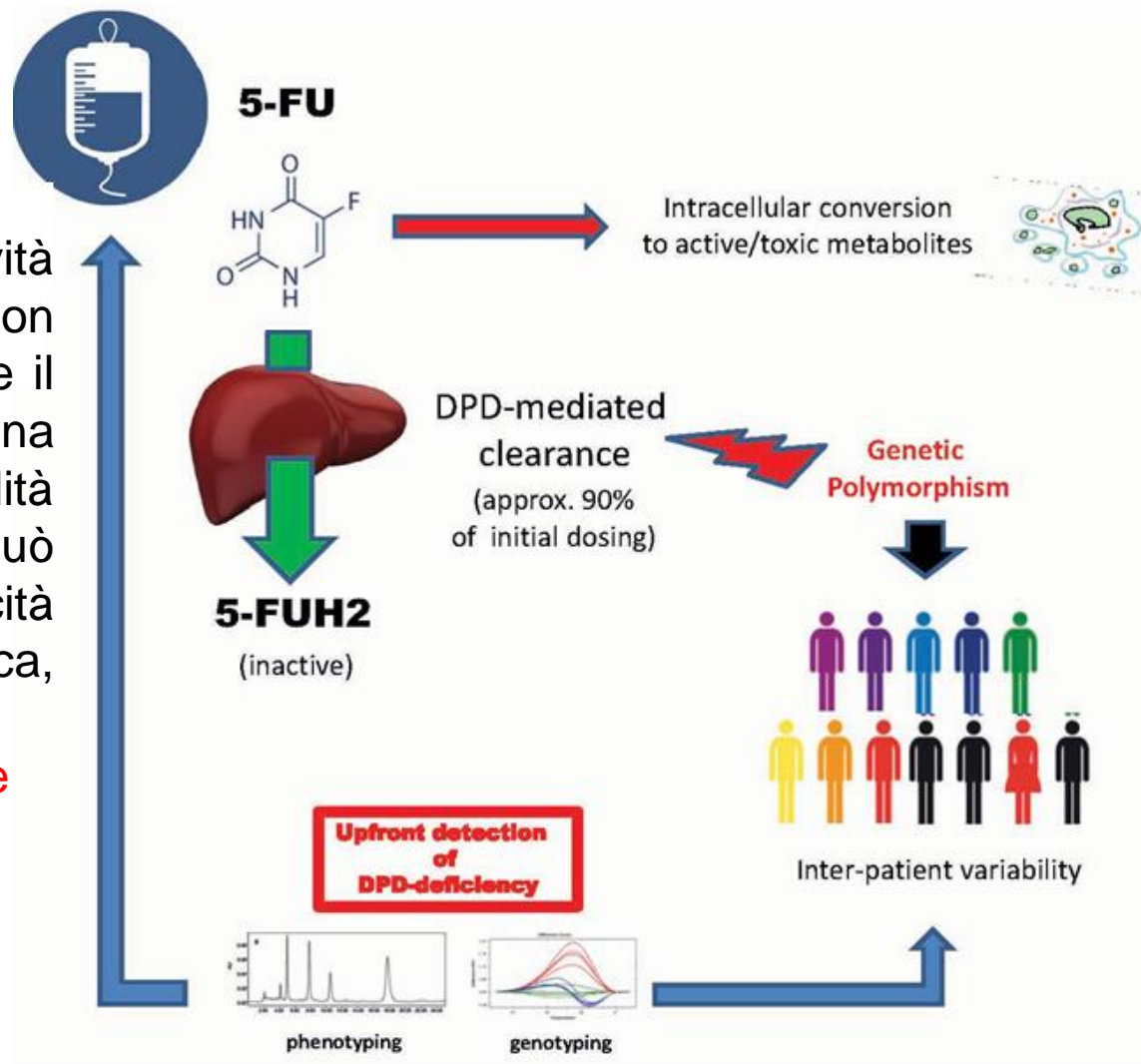
Tegafur/uracile (UFT)



# DPYD Diidropirimidina deidrogenasi enzima coinvolto nel catabolismo del 5-fluorouracile (5-FU) e di analoghi pirimidinici degradandoli nel loro metabolita inattivo il diidrofluorouracile principalmente a livello epatico

Pazienti con bassa attività enzimatica per DPYD non sono in grado di inattivare il 5-FU con risultato di una maggiore biobiodisponibilità del farmaco che può causare grave tossicità ematologica, neurologica, gastrointestinale.

**Tossicità potenzialmente fatale**



## IL 5-FU (e analoghi) rappresentano i chemioterapici più utilizzati nei tumore solidi

Pazienti con carcinoma del colon metastatico chemioterapia comprendente Irinotecan (CPT-11) usando la medesima dose (180 mg/m<sup>2</sup>)

DPYD	<u>rs3918290</u>	IVS 14 + 1 G>A
DPYD	<u>rs55886062</u>	c.1679 T>G Ile569Ser
DPYD	<u>rs67376798</u>	c.2846 Asp174Val

<https://www.ensembl.org>

<https://www.pharmgkb.org>





Search for a molecule, gene, variant, or combination



PharmGKB data are under a Creative Commons license. More details are in our [Data Usage Policy](#).  
Please cite [PharmGKB](#) if you use our information or images.

Annotated  
Drugs

 683

Curated  
Pathways

 149

Clinical Guideline  
Annotations

 139

Drug Label  
Annotations

 746

<https://www.pharmgkb.org>

CONOSCERE I POLIMORFISMI FUNZIONALI DI ENZIMI COINVOLTI NEL METABOLISMO DEI CHEMIOTERAPICI O DI RISPOSTA ALLE TERAPIE STRUMENTALI RAPPRESENTA UN MEZZO ATTENDIBILE, FACILE ED UTILE AL FINE DI LIMITARE GLI EFFETTI TOSSICI E PREDIRE L'EFFICACIA DI UNO SCHEMA TERAPEUTICO PRIMA DELL'INIZIO DEL TRATTAMENTO STESSO



# “ANTIBLASTIC DRUG MULTIPANEL PLATFORM”



Alla luce delle attuali evidenze scientifiche sull'importanza della FAMACOGENOMICA per la salute umana, il nostro intento è quello di **generare un modello innovativo diagnostico-terapeutico al fine di**

- **aumentare i benefici terapeutici per il paziente oncologico,**
- **minimizzare le reazioni avverse che spesso sono associate ad aggravarsi della malattia,**
- **aumentare le prospettive e la qualità di vita dei pazienti,**
- **minimizzare i costi per il S.S.N.**





# GRAZIE

The genes sing a prehistoric song.....  
Which it would be foolish to ignore.....

T. J. Bouchard et al. , Science 250:228, 1990

