

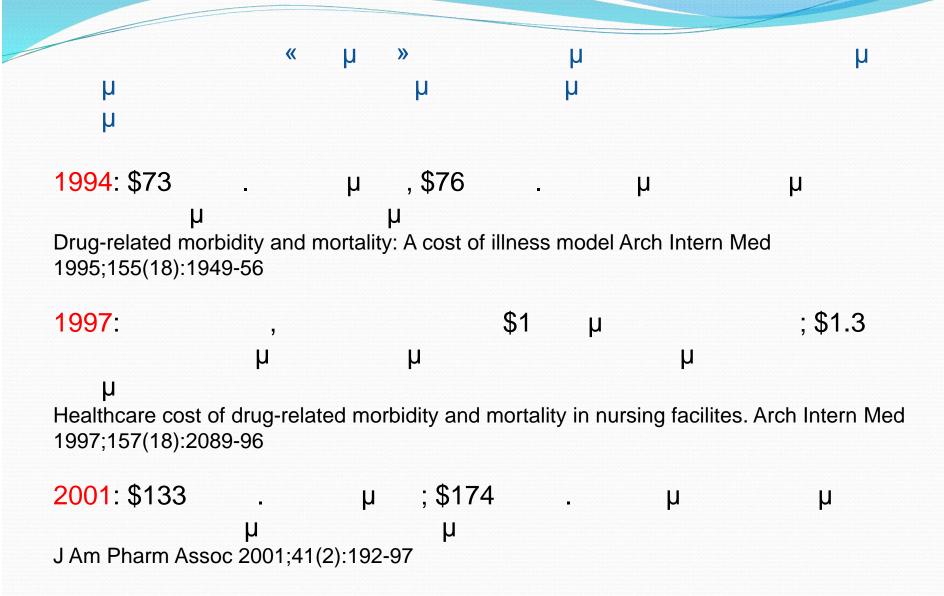
μ μ μ

U

μ ✓ 2.200.000 ~ 100.000

* Lazarou, et al., JAMA 279 (1998) 1200





√ To 59% μ μ μ μ *

* Philips, et al., JAMA 286 (2001) 2270







```
(pharmacogenetics);
(pharmacogenomics);
         μ
                               μ
               μ
```



-

- µ

- µ

-

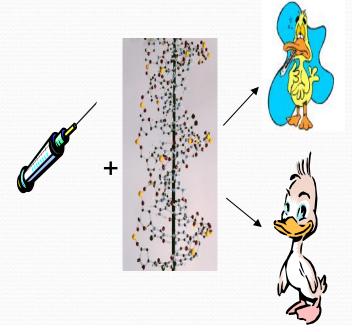
2. μ μ

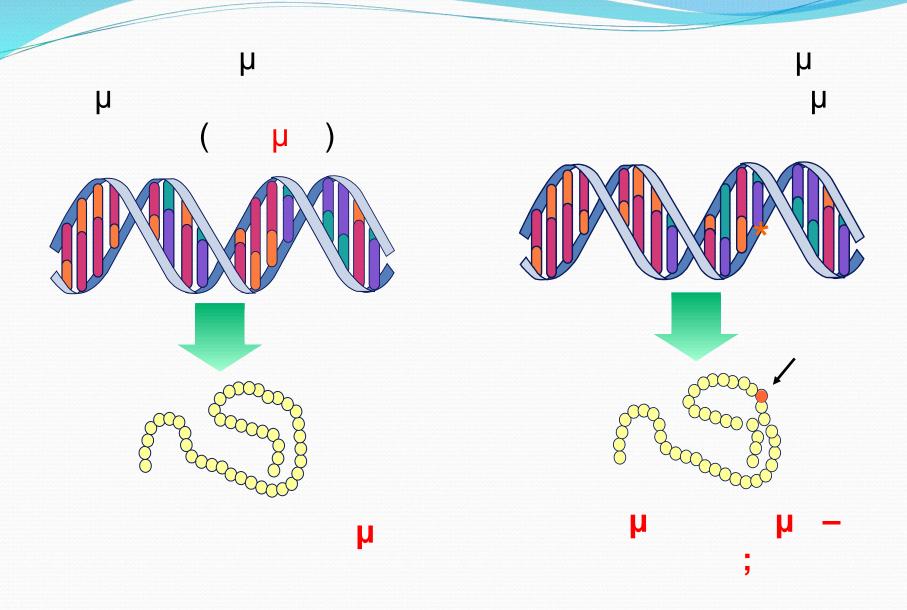
-

- µ

-

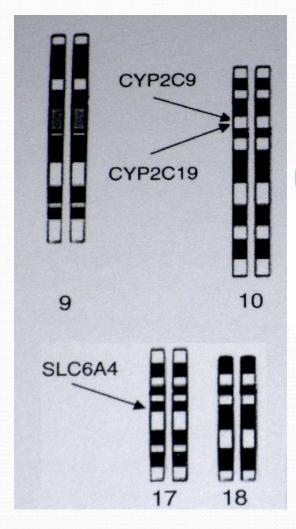


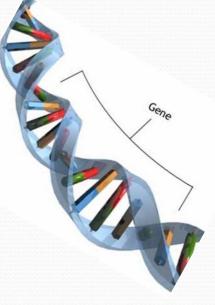


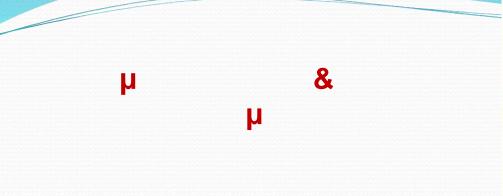


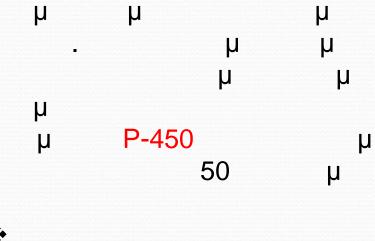
μ

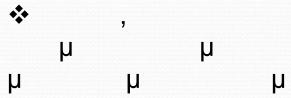
- □ CYP2D6 □ VCORC1
- ☐ CYP2C9 ☐ HTR1A
- □ CYP2C19 □ HTR2A
- ☐ CYP3A4 ☐ HTR2C
- ☐ CYP3A5 ☐ SLCO1B1
- ☐ CYP1A2 ☐SLC6A2
- □ COMT □ SLC6A4

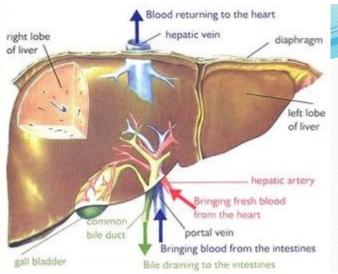


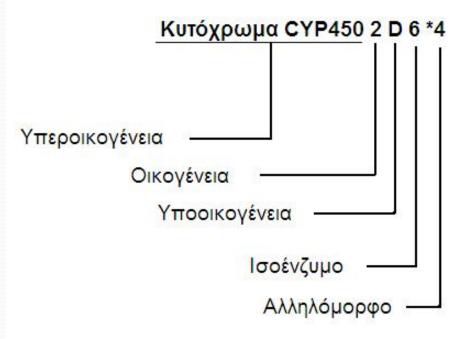




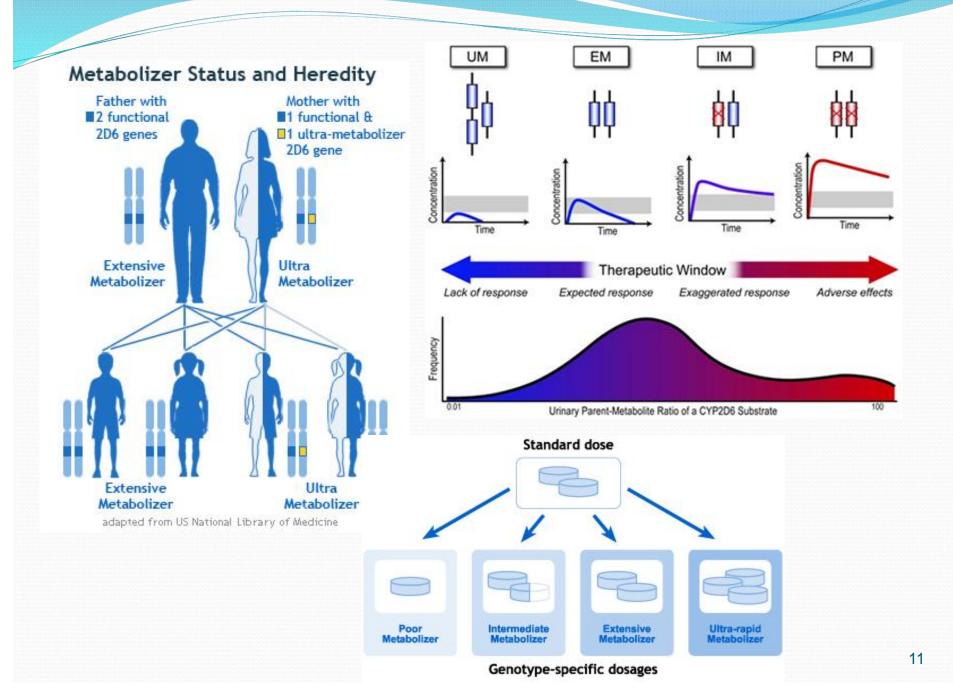








	μ		μ	
μ ()	μ			
	μ	μ		
	μ '	μ	,	
μ		μ	μ	
μ ()	μ		μ	
r ()		μ	μ	
	μ	μ	μ	
		μ	μ	
	μ	,	μ	
μ ()		μ	μ	
P- ()	, μ	μ μ		
		μ		
		μ		
μ (U)	μμ			





Test Definition: 2C19O

Cytochrome P450 2C19 Genotype by Sequence Analysis, Saliva

Reporting Title: CYP2C19 Genotype, Saliva

Performing Location: Rochester

Specimen Requirements:

Multiple drug metabolism genotype tests can be performed on a single specimen after a single extraction. See Multiple Drug Metabolism Genotype Tests in Special Instructions for a list of tests that can be ordered together.

Container/Tube: Oragene DNA Self-Collection Kit (Supply T651)

Specimen Volume: Full tube Collection Instructions:

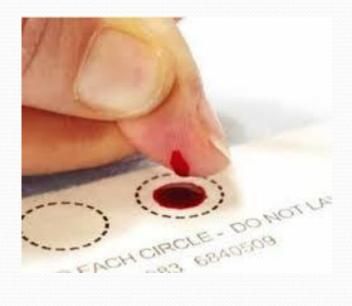
1. Fill to tube line.

2. Send specimen in original container per kit instructions.

Additional Information:

- Cytochrome P450 Patient Education Brochure (Supply T526) is available upon request.
- Liver transplants will interfere with testing. Call Mayo Medical Laboratories at 800-533-1710 or 507-266-5700 for instructions.

Forms: New York Clients-Informed consent is required. Please document on the request form or electronic order that a copy is on file. An Informed Consent for Genetic Testing (Supply T576) is available in Special Instructions.







FDA

CYP2C19



A-Z Index

Search



Home | Food | Drugs | Medical Devices | Vaccines, Blood & Biologics | Animal & Veterinary | Cosmetics | Radiation-Emitting Products | Tobacco Products

Safety

Safety Share MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program > Safety Information

MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program

Safety Information

Safety Alerts for Human Medical Products

Plavix (clopidogrel): Reduced effectiveness in patients who are poor metabolizers of the drug

Audience: Cardiology healthcare professionals, patients

[Posted 03/12/2010] FDA notified healthcare professionals and patients that a Boxed Warning has been added to the prescribing information for Plavix, an anti-blood clotting medication. The Boxed Warning in the drug label will include information to:

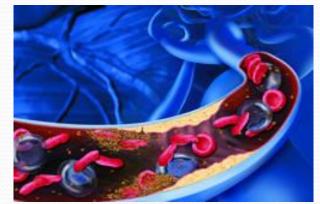
Clopidogrel: Black-Box Warning DIMINISHED EFFECTIVENESS IN POOR METABOLIZERS

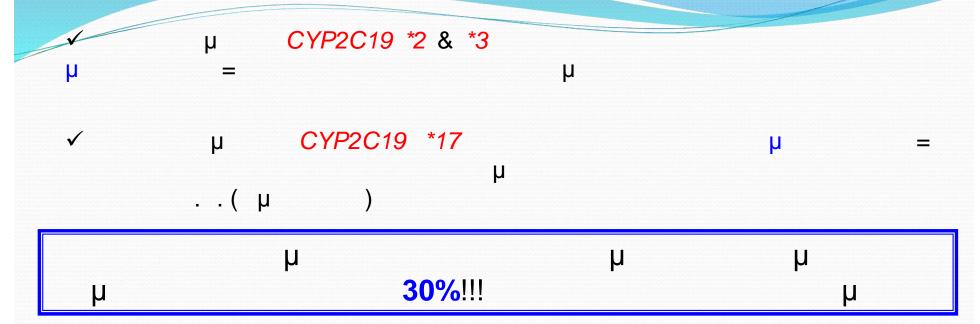
- Effectiveness of clopidogrel depends on activation to an active metabolite by the cytochrome P450 (CYP) system, principally CYP2C19
- Poor metabolizers treated with clopidogrel at recommended doses exhibit higher cardiovascular event rates following ACS or PCI than patients with normal CYP2C19 function
- Tests are available to identify a patient's CYP2C19 genotype and can be used as an aid in determining therapeutic strategy
- Consider alternative treatment or treatment strategies in patients identified as CYP2C19 poor metabolizers



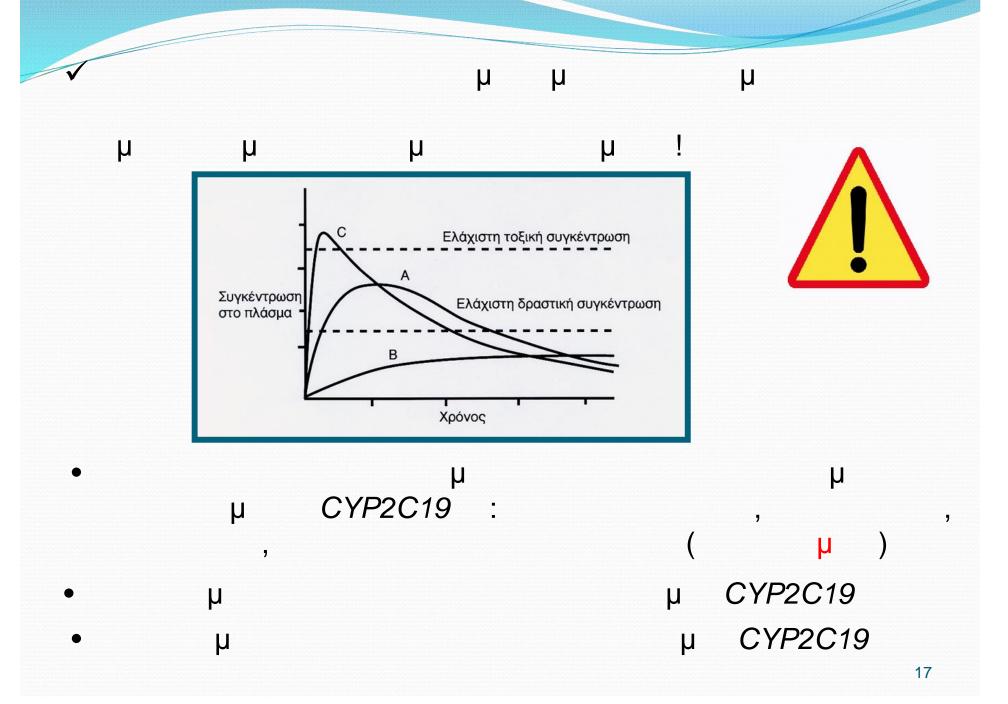








Classification Normal (extensive)	Caucasian	African Amer.	Asian	
rtomai (oxtonoivo)	70	40	50	\wedge
Intermediate	5	30	45	
Poor	7-10	15-20	1	
Ultra Rapid	5-15	2-20	2	16



Φαρμακογενετικοί έλεγχοι & εξατομικευμένη Φαρμακοθεραπεία

Η συχνότητα των διαφορετικών τύπων του γονιδίου CYP2D6 στους διάφορους πληθυσμούς (το CYP2D6 γονίδιο μεταβολίζει το 30% όλων των φαρμάκων.)

	Frequency of Allele SNPs by Race (%)			
Classification	Caucasian	African Amer.	Asian	
Normal (extensive)	70	40	50	
Intermediate	5	30	45	
Poor	7-10	15-20	P.	
Ultra Rapid	5-15	2-20	2	

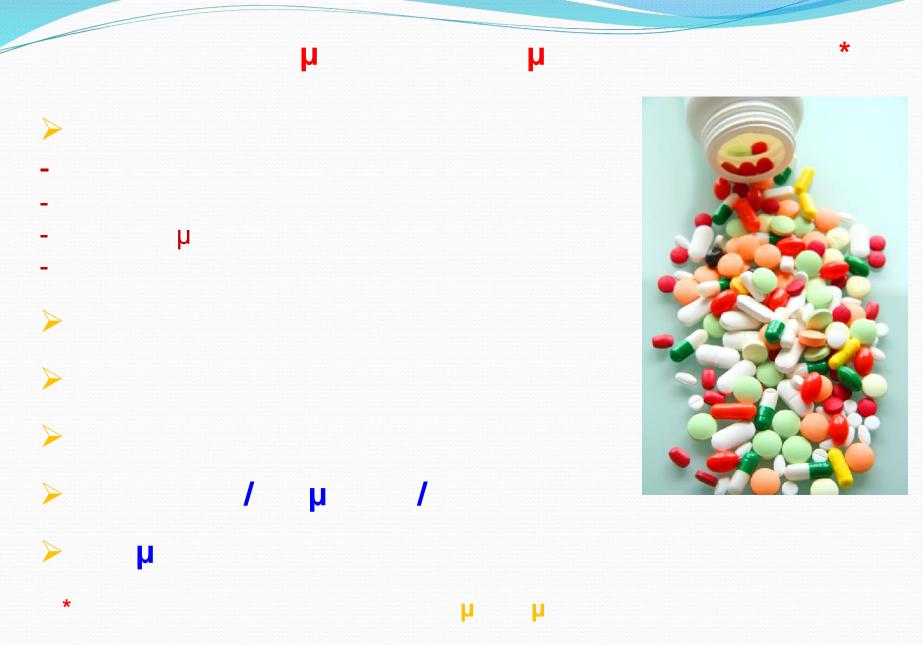
Φαρμακογενετικοί έλεγχοι & εξατομικευμένη Φαρμακοθεραπεία

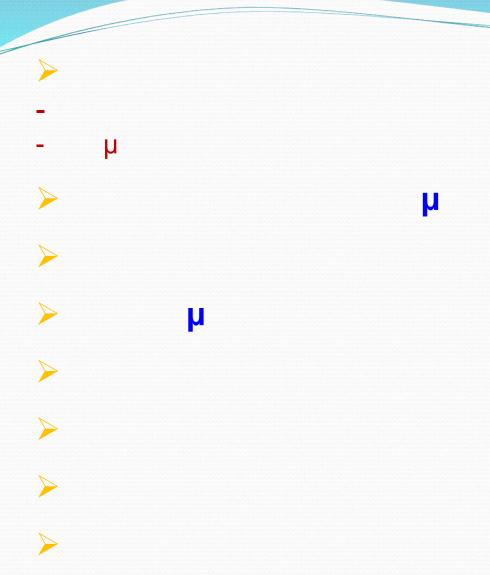
Το παράδειγμα του Tamoxifen (για τον καρκίνο του μαστού)

Το Tamoxifen μεταβολίζεται με το ένζυμο CYP2D6. Το 30% της λευκής φυλής ανήκουν στην κατηγορία των ενδιάμεσων και φτωχών μεταβολιστών.

- ▶ Breast cancer recurrence rates after 2 years of tamoxifen (Goetz)
 - □ Extensive metabolizers (normal activity): 2%
 - □ Intermediate metabolizers (reduced activity): 8%
 - □ Poor metabolizers (no activity): 32%
- Breast cancer recurrence rates at 9 years <u>after 5 years of tamoxifen</u> tx (Schroth)
 - □ Extensive metabolizers (normal activity): 14.9%
 - □ Intermediate metabolizers (reduced activity): 20.9%
 - Poor metabolizers (no activity): 29.0%

Sources: Goetz MP, et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;101:113–121 Schroth W, et al. *JAMA* 2009;302:1429-1436.







μ

Χρησιμοποιούνται όπως ενδείκνυνται

Bupropion Desvenlafaxine Selegiline

Χρησιμοποιούνται με προσοχή

Amitriptyline Citalopram Clomipramine Escitalopram Imipramine Sentraline Trazodone

Χρησιμοποιούνται με προσοχή και συχνή παρακολούθηση

Desipramine
Duloxetine
Fluoxetine
Fluvoxamine
Mirtazapine
Nortriptyline
Paroxetine
Venlafaxine

*

μ

μ

μ μ

mg ανά ημέρα**						
	VKORC1 GG		VKORC1 AG		VKORC1 AA	
Παραλλαγές CYP2C9	Αρχική δόση	% μείωση	Αρχική δόση	% μείωση	Αρχική δόση	% μείωση
Καμία	5,6		4,5	20	3,5	38
Ετερόζυγο *2	4,5	20	3,5	38	2,7	52
Ετερόζυγο *3	4,0	29	3,1	45	2,3	59
Ομόζυγο *2	3,5	38	2,7	52	2,0	64
Σύνθετο Ετερόζυγο *2/*3	3,1	45	2,3	59	1,6	71
Ομόζυγο *3	2,6	54	1,9	66	1,3	77

[•]Ο παραπάνω Πίνακας αποτελεί υπόδειγμα για ενημέρωση και δεν έχει το νόημα της επιβολής στον ιατρό.

^{•**}Το ποσοστό της μείωσης σε κάθε στήλη αναφέρεται στη δόση των 5,6 mg.

```
> SOS:
       μ
   μ
    μ
        μ
                                μ
                μ
```

J

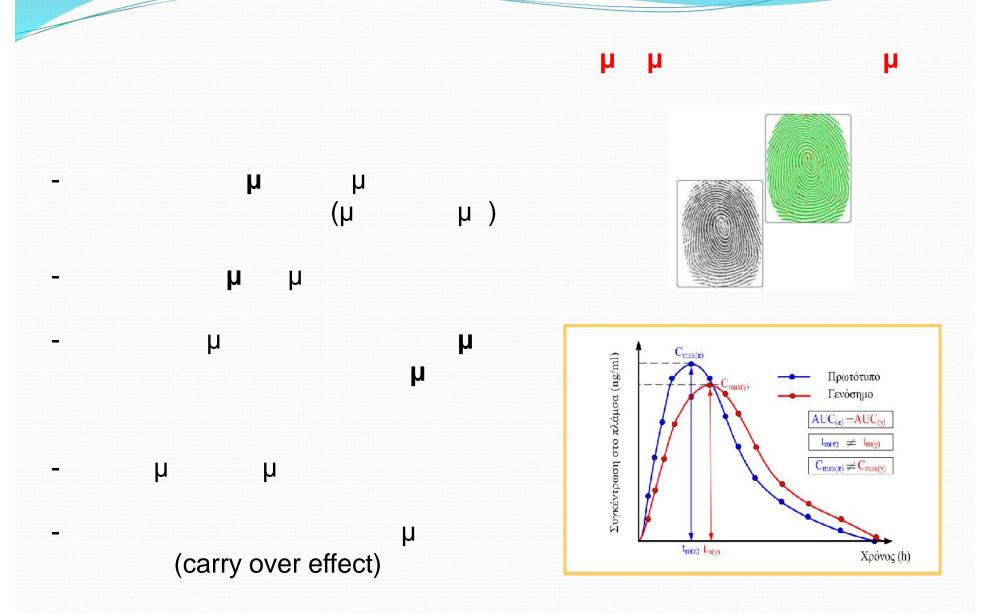


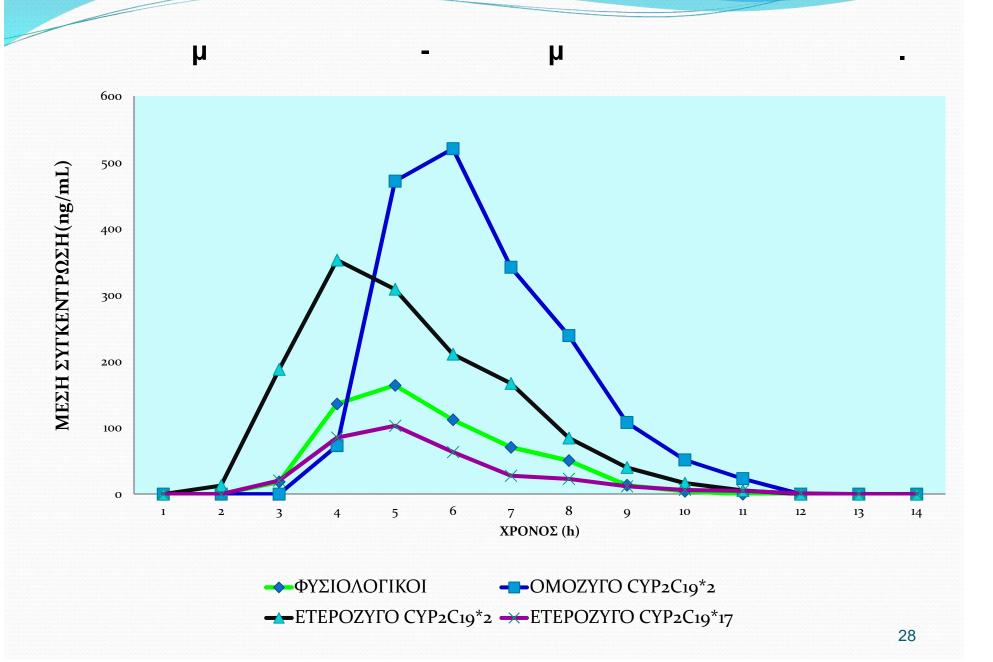
12 December 2011 EMA/CHMP/37646/2009 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

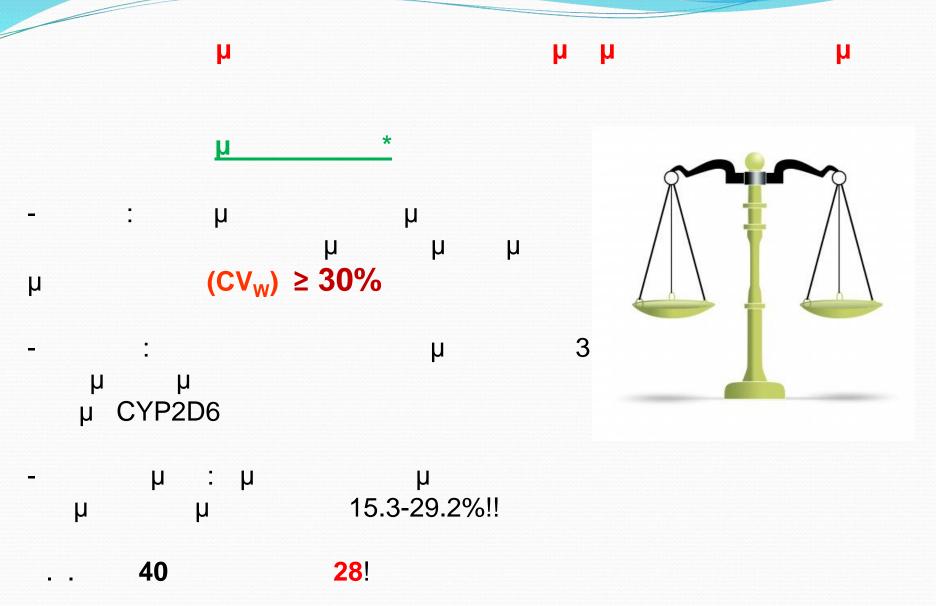
Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products

Draft Agreed by Pharmacogenomics Working Party and EWP- PK	March 2010
Adoption by CHMP for release for consultation	22 April 2010
End of consultation (deadline for comments)	31 October 2010
Agreed by Pharmacogenomics Working Party	October 2011
Adoption by CHMP	19 January 2012
Date for coming into effect	1 August 2012

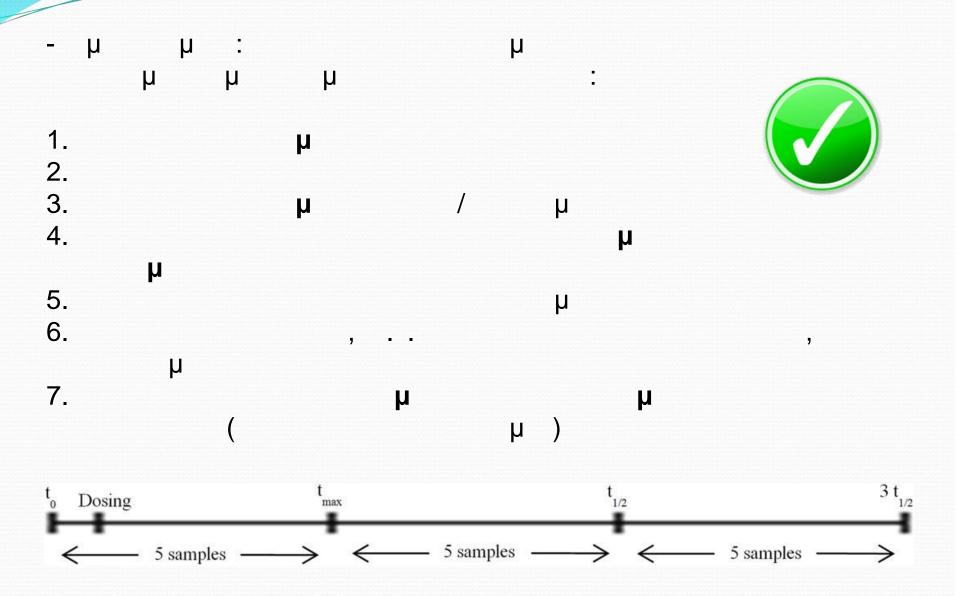
μ
 ψ (required),
 ψ (recommended)
 In vitro & in vivo μ
 μ
 μ
 μ
 μ
 μ







^{*}Gonzalez-Vacarezza et al, Pharmacogenomics J, 2012



μ

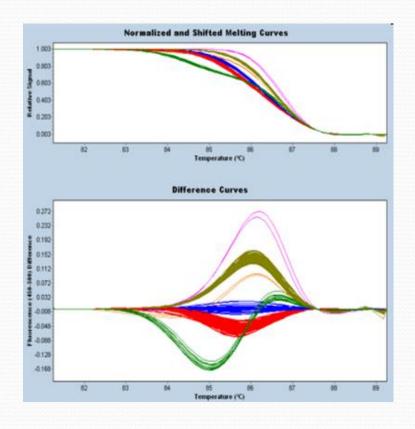




μ
 μ
 μ
 μ
 μ
 μ

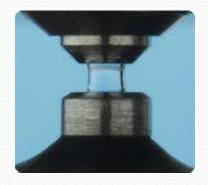
- Real Time PCR





- Προσδιορισμός συγκέντρωσης και καθαρότητας δειγμάτων (πριν την PCR και μετά την απομόνωση)
 - > τοποθετείται 1,5 μL του διαλύματος μετά την απομόνωση του DNA με μικροπιππέτα στη κεφαλή του Nanodrop.







1993

μ

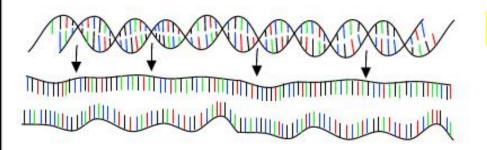
*

μ

```
μ
                             μ
                                       , µ
                                                 (thermal
                                                           cycler).
μ
       μ
                         μ
                                         μ
        μ
                                      μ
                             DNA (denaturation)---- 94 C
1)
2)
                              (primer annealing)
DNA-
            ---- 50-60 C.
                                                                 20
                                                        μ
30
3)
                           (extension)----72 C. M
                                                                   DNA
      μ
                                              (dNTP's)
                                                           3
     μ
                                                                μ
                                                        μ
           DNA.
                                                                   DNA
                                     5'
                                              3'.
    μ
                     μ
   μ
                                         μ
```

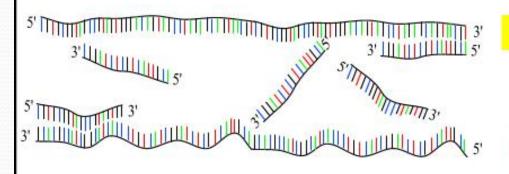
PCR: Polymerase Chain Reaction

30 - 40 cycles of 3 steps:



Step 1: denaturation

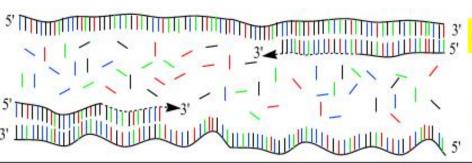
1 minut 94 °C



Step 2: annealing

45 seconds 54 °C

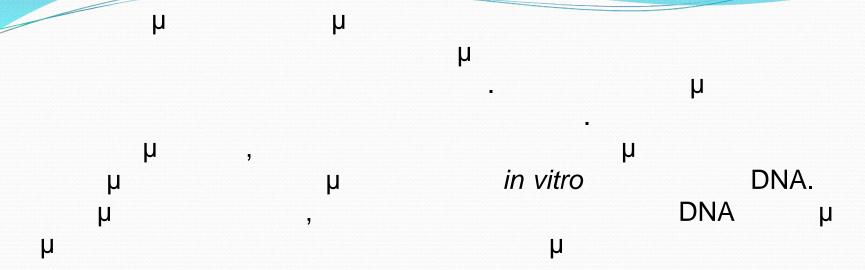
forward and reverse primers !!!

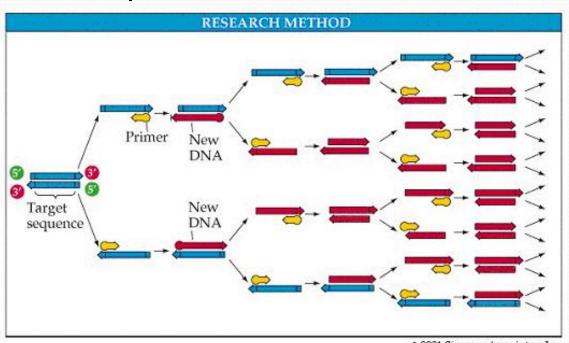


Step 3: extension

2 minutes 72 °C only dNTP's

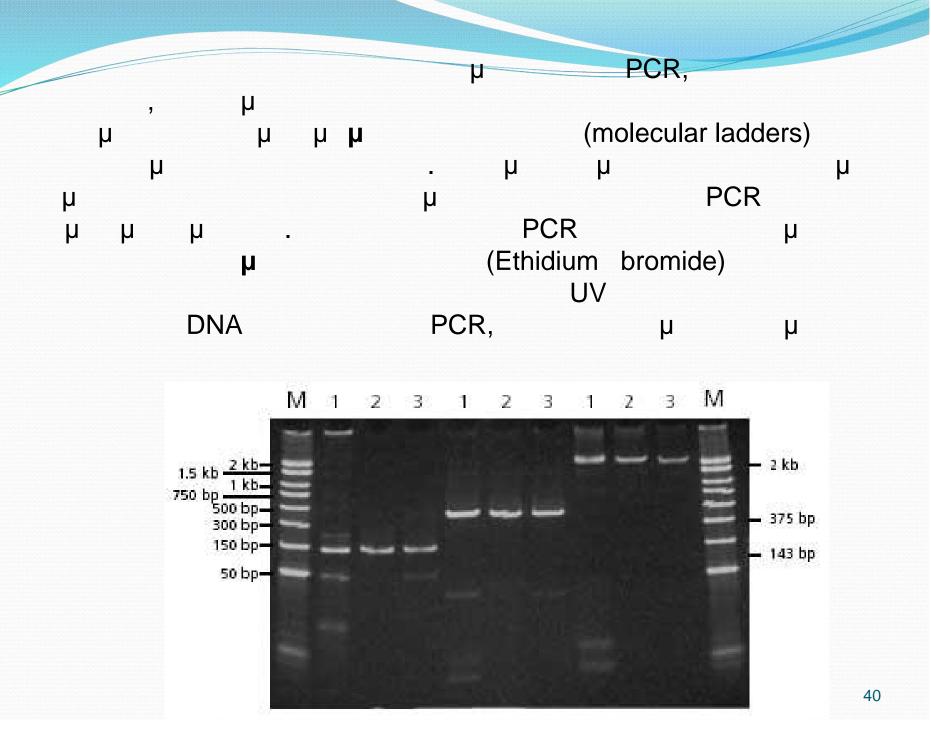
(Andy Vierstraete 1999)





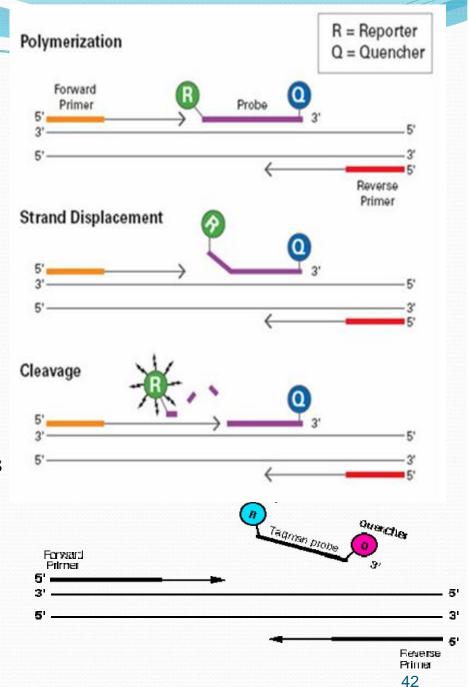
PCR

```
(Taq polymerase)
    1.
         DNA
                                                         μ
   μ
2.
                           μ (buffer) pH=7.5-8.0
   3.
                       (Mg^{++})
            μ
   4.
                                                (DNTPs), (ATP, TTP,
CTP
        GTP)
                   (primer)
   5.
      15-20
μ
                                           DNA,
                                               DNA
                             μ
                                                         μ
        μ
                μ
```



μ μ (Real time PCR) PCR H Real Time PCR μ μ μ, DNA μ μμ DNA, DNA. μ μ μ Real ime PCR μ **PCR** μ μ μ DNA μ μ μ μ, μ μ μ

- Η μέτρηση της ποσότητας των amplicons πραγματοποιείται καθ' όλη τη διάρκεια της αντίδρασης, μέσω της παρακολούθησης της αύξησης του φθορισμού κάποιας ουσίας.
- Ένας ανιχνευτής (probe) συμπληρωματικός ως προς τον στόχο DNA φέρει στα δυο άκρα του μια φθορίζουσα χρωστική (reporter) & μια 2^η (quencher) που απορροφά τον φθορισμό εξαιτίας της εγγύτητας των 2 μορίων.
- Μετά από την επιτυχή πρόσδεση των primers η αποδόμηση του probe από την πολυμεράση απομακρύνει τα δυο μόρια και ο φθορισμός αφού δεν μπορεί να εξουδετερωθεί πια εντοπίζεται από το μηχάνημα PCR



Καμπύλη ενίσχυσης

- Διακρίνεται σε τρεις φάσεις: εκθετική, γραμμική και φάση κορεσμού.
- Εκθετική φάση: σε κάθε κύκλο της αντίδρασης πραγματοποιείται ακριβής διπλασιασμός του προϊόντος.
- Γραμμική φάση: η αποδοτικότητα της PCR αρχίζει να μειώνεται σταδιακά καθώς τα αντιδραστήρια εξαντλούνται.
- Φάση κορεσμού: πλήρης εξάντληση των αντιδραστηρίων, η καμπύλη φθορισμού φτάνει σε plateau.
- Η σημαντικότερη παράμετρος ποσοτικοποίησης είναι η Ct
 (threshold cycle). Πρόκειται για τον αριθμό των κύκλων της PCR που απαιτούνται ώστε η τιμή του παρατηρούμενου φθορισμού να προσεγγίζει ένα συγκεκριμένο όριο.

