

***Projekt FR-TI2/075 MPO – příklad
spolupráce farmaceutů s komerčním
sektorem***

Milan Bartoš

Forum veterinarium, Brno 2010

***„Vývoj farmakogenetické diagnostické
soupravy pro stanovení genetických
polymorfismů při léčbě thiopurinovými
léčivý“***

2010-2013

Program FR-TI2/075

Ministerstvo průmyslu a obchodu ČR

Partneři projektu



YBUX, s.r.o.
www.ybux.eu

MUDr. Boris Uličný, CSc.

Veterinární a farmaceutická univerzita
www.vfu.cz

RNDr. Ladislava Bartošová, Ph.D.



Zařazení projektu

Hlavní obor

Lékařská zařízení, přístroje a vybavení

Vedlejší obor

Genetika a molekulární biologie

Další vedlejší obor

Farmakologie a lékárenská chemie

Cíl projektu

**Vyvinout a zavést proces výroby
komerční diagnostické soupravy pro
detekci polymorfismů v genu pro
thiopurin-S-methyltransferázu (TPMT)
využívající metodu polymerázové
řetězové reakce**

CE IVD produkt

Vlastní programový projekt

- **Léčba thiopurinovými léčivy**
- **Rizika léčby thiopuriny**
- **Farmakogenetika**
- **Genové polymorfismy v genu pro thiopurin-S-methyltransferázu (TPMT)**

Thiopurinová léčiva

- **6-merkaptopurin (6-MP)**
- **azathioprin (AZA)**
- **6-thioguanin (6-TG)**

Imunosupresivní účinek

- **chemoterapeutika**
- **zabránění rejekce štěpu**
- **terapie autoimunitních a chronických zánětlivých onemocnění (Crohnova choroba, UC, ...)**

Rizika léčby

myelosuprese (2-5 % léčených) → leukopenie



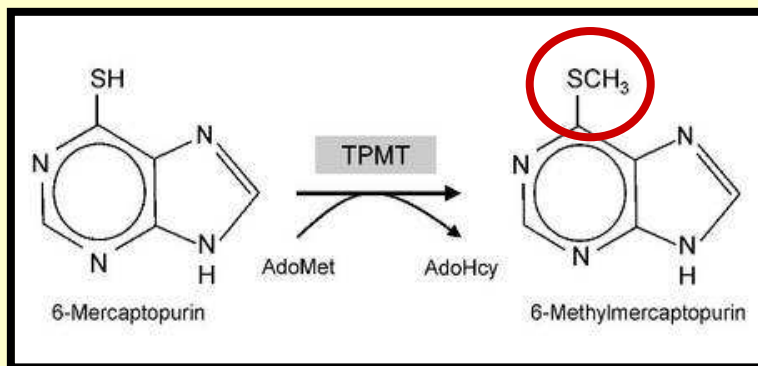
snížení dávky nebo úplné vysazení

Další nežádoucí účinky

- **pankreatitida, hepatotoxicita, alergické reakce,**
- **rozvoj rezistence na léčbu u 40 % pacientů**

Farmakogenetika

- Existují inter-individuální rozdíly v odpovědi na léčbu i v projevu nežádoucích účinků
- Lze vysvětlit (z části) tvorbou aktivních metabolitů v důsledku polymorfismů v genech pro klíčové enzymy přeměny thiopurinů (TPMT, ITPA, GST, XO)



**Zásadní význam má methylace thiolové skupiny
enzymem TPMT**

Genové polymorfismy v TPMT

- 23 nestandardních alel s nízkou nebo chybějící enzymatickou aktivitou
- 89 % homozygotů se standardní alelou
- 10,7 % heterozygotů
- 0,3 % homozygoti s nestandardní alelou

Nejrozšířenější nestandardní alely

TPMT*2 (G238C)

TPMT*3A (G460A, A719G)

TPMT*3C (A719G)

TPMT*3B (G460A)

80-95 % jedinců s
intermediární nebo
nízkou aktivitou

asi 1 %

Proč stanovovat ?

- **Před zahájením terapie AZA/6-MP stanovit aktivitu TPMT nebo genotyp – jedinci s vysokou aktivitou TPMT jsou rezistentní k léčbě (methylují léčivo)**
- **Dostatečná aktivita TPMT zabraňuje hromadění thioguaninových nukleotidů a následně vystupňovaným projevům myelosuprese**
- **Povede k individualizaci terapie**
- **Vyšetření některé laboratoře provádějí**
 - **zdlouhavé**
 - **nestandardizované**
 - **drahé**

Technické parametry výsledku

Výsledkem projektu bude CE IVD diagnostický produkt ve formě real-time PCR soupravy určený pro stanovení léčby thiopuriny na základě genetického profilu pacienta

V rámci projektu bude

- **navržen a otestován výrobní postup**
- **vypracovány experimentální podklady pro vytvoření SOP pro výrobu a kontrolu kvality produktu**
- **po dokončení projektu budou zahájeny kroky k zavedení výroby diagnostické soupravy a prodeje**

Odpovědnosti subjektů

YBUX – vytvoření kohorty pacientů, vývoj prototypu diagnostické soupravy, vývoj komerční soupravy, zkoušky stability a technologických parametrů, koordinace projektu z pozice řešitele

VFU – teoretický a praktický experimentální aplikovaný výzkum metod polymerázové řetězové reakce, testování vytvořeného produktu za kontroly jinou metodikou, testy na klinických vzorcích, genotypizace kohorty pacientů

Etapy řešení projektu

- 1) PCR reakce a klinická data** **31.12.2010**
primery a sondy, optimalizace PCR, standardy
- 2) Produkt a proces výroby** **31.12.2011**
definovaný produkt a vývoj procesu výroby,
nastavení parametrů kontroly kvality
- 3) Vývoj prototypu** **31.12.2012**
primery a sondy pro prototyp PCR soupravy,
citlivost a specifičnost
- 4) Klinická studie** **31.12.2013**
Interpretace výsledků, klinická studie

Účelová podpora

Náklady	2010	2011	2012	2013	SUMA
Celkové	4 500	5 500	5 500	6 000	21 500
Řešitel	1 640	1 968	1 968	2 624	8 200
vlastní	860	1 032	1 032	1 376	4 300
VFU	2 000	2 500	2 500	2 000	9 000

Co přinese spolupráce fakultě ?

- 1) Nemalý finanční obnos pro základní a aplikovaný výzkum na poli farmakogenetiky**
- 2) Možnost zapojení studentů doktorandského i magisterského studia**
- 3) Nové poznatky v oblasti transferu technologií z laboratoří do praxe**
- 4) Další finanční prostředky z případných patentů či průmyslových vzorů**

TAK GALILEO SVĚ KACIŘSKÉ UČENÍ
ODVOLAL.

CO MĚL OSTATNĚ DĚLAT,
KDYŽ MU NA DOKONČENÍ VÝZKUMU
NIKDO NEDAL ANI GROŠ....



autor: Michael Marčák