

# Pharmakogenetik und Pharmakogenomik

Identifizierung genetischer Determinanten der Arzneimittelwirkung und -toxizität

C. Pauli-Magnus

Ein im medizinischen Alltag häufig beobachtetes Phänomen sind die grossen interindividuellen Unterschiede in der klinischen Reaktion auf eine medikamentöse Behandlung, sei es unter dem Aspekt der therapeutischen Wirksamkeit oder der Entwicklung von Nebenwirkungen. Die Pharmakogenetik und Pharmakogenomik verfolgt das Ziel, die genetische Grundlage dieses Phänomens aufzuklären und durch die Entwicklung individualisierter Therapiestrategien für den einzelnen Patienten zu einer Steigerung der Wirksamkeit und der Senkung unerwünschter Wirkungen einer Arzneimitteltherapie beizutragen. Zusätzlich ist aus medizinischer Sicht an diesen Forschungszweig die Erwartung geknüpft, durch eine frühzeitige Erkennung genetisch bedingter gesundheitlicher Risikokonstellationen und der Entwicklung spezifischerer Therapieansätze zur Prävention und Prognoseverbesserung von Erkrankungen beitragen zu können.

Es existieren bereits eine Reihe von Beispielen sowohl aus dem Bereich des Stoffwechsels von Arzneimitteln als auch aus dem Bereich der Arzneimittelwirksamkeit, in denen eine Rolle der Pharmakogenetik und Pharmakogenomik im klinischen Alltag etabliert ist. Diese Arbeit gibt einen Überblick über den derzeitigen Forschungsstand im Bereich der Pharmakogenetik und Pharmakogenomik und skizziert mögliche Entwicklungspotentiale dieses Gebietes.

## Einleitung

Das therapeutische Ansprechen eines Patienten auf eine medikamentöse Therapie wird durch eine Reihe verschiedener Faktoren wie beispielsweise Alter, Geschlecht, zugrundeliegende Erkrankungen oder Leber- und Nierenfunktion bestimmt. Dabei wird der genetischen Prädisposition eines Individuums eine zunehmend wichtige Rolle für das Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil eines Arzneimittels zugeschrieben (Abb. 1). An pharmakogenetische und pharmakogenomische Forschung ist daher die Hoffnung geknüpft, durch die Aufdeckung genetischer Determinanten der Arzneimittelwirksamkeit und -toxizität zu einer Individualisierung der Arzneimitteltherapie beizutragen mit dem Ziel, das therapeutische Ansprechen zu verbessern und das Auftreten von Nebenwirkungen vermindern zu können.

Das Wirksamkeits- und Nebenwirkungsprofil eines Arzneimittels wird im wesentlichen durch seine pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften bestimmt. Die *Pharmakokinetik* umfasst dabei alle Prozesse, die an der Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechslung

und Ausscheidung eines Arzneimittels beteiligt sind. Dazu gehören die Resorption von Arzneimitteln im Gastrointestinaltrakt, ihre Metabolisierung im Darm und in der Leber sowie ihre nachfolgende renale und biliäre Ausscheidung. Die *Pharmakodynamik* hingegen beschreibt, wie das Arzneimittel im Körper wirkt, das heisst, wie es mit zellulären Zielproteinen wie beispielsweise Rezeptoren oder Enzymen interagiert. Dabei laufen die oben erwähnten pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Prozesse nicht sequentiell, sondern parallel ab. Prinzipiell können dabei auf jeder der oben erwähnten Stufen klinisch relevante genetische Polymorphismen das Schicksal eines Arzneimittels im Körper beeinflussen.

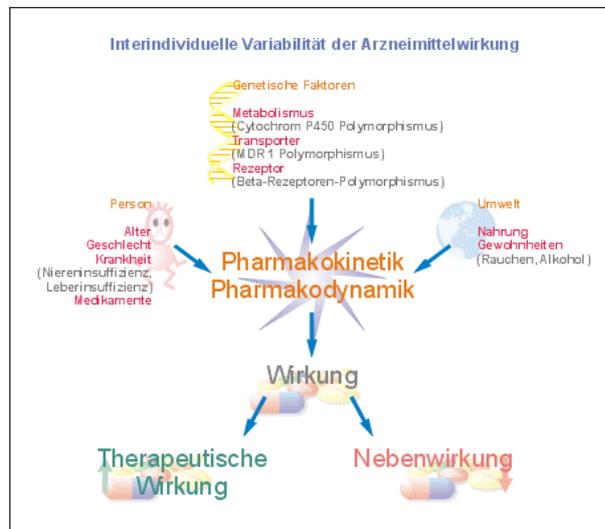
## Begriffliche Klärungen

Die Abgrenzung der Begriffe Pharmakogenetik und Pharmakogenomik wird häufig nicht einheitlich gehandhabt. In einer kürzlich von der European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) herausgegebenen Definition beschäftigt sich die *Pharmakogenetik* mit der Untersuchung von genetischer Variabilität im menschlichen Genom, die für interindividuelle Unterschiede in der Arzneimittelantwort verantwortlich ist. Der Begriff *Pharmakogenomik* ist weiter gefasst und beinhaltet die Untersuchung aller Gene, die sowohl für die individuelle Krankheitsempfindlichkeit als auch für die Arzneimittelantwort relevant sind. Dabei schliesst die Pharmakogenomik Untersuchungen der Variabilität sowohl auf genetischer Ebene als auch auf der Ebene der Proteinexpression ein mit dem Ziel, aus den Ergebnissen Ansätze für neue Arzneimittel zu gewinnen [1].

Die häufigste genetische Variation im menschlichen Genom ist der sogenannte Single Nucleotide Polymorphism (SNP), der den Austausch eines Nucleotids bzw. einer Base in einer bestimmten Position der DNA gegen ein anderes Nucleotid beschreibt. Von einem Polymorphismus redet man dann, wenn dieser Basenpaar-austausch stabil in der Bevölkerung exprimiert ist, das heisst, wenn er mit einer Häufigkeit von

Korrespondenz:  
PD Dr. med. Christiane Pauli-Magnus  
UniversitätsSpital Zürich  
Departement Innere Medizin  
Abteilung für Klinische  
Pharmakologie und Toxikologie  
Rämistrasse 100  
CH-8091 Zürich  
Tel. 01 255 40 74  
Fax 01 255 44 11  
E-Mail:  
christiane.pauli@dim.usz.ch

**Abbildung 1**  
Faktoren, die zur interindividuellen Variabilität der Arzneimittelwirkung beitragen.



>1% nachzuweisen ist. Man rechnet damit, dass die menschliche DNA etwa alle 250 bis 1000 Basenpaare einen solchen SNP aufweist, was, auf die gesamten 3,5 Milliarden Basen des humanen Genoms bezogen, bedeutet, dass wir mit einer Gesamtzahl von mehreren Zehntausend SNPs rechnen müssen [2, 3]. Das heisst gleichzeitig, dass vermutlich jedes Gen, das für die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik eines Arzneimittels Bedeutung hat, genetisch polymorph ist, auch wenn nur ein Bruchteil dieser Polymorphismen eine funktionelle Relevanz für die Arzneimitteltherapie aufweisen wird. Die eigentliche Herausforderung besteht nun darin, diejenigen SNPs zu identifizieren, die mit grösster Wahrscheinlichkeit zu einer Änderung der Expression oder Funktion des kodierten Proteins führen.

Funktionell relevante genetische Polymorphismen in für die Arzneimitteltherapie relevanten Genen lassen sich in zwei Gruppen unterteilen: solche, die einen kompletten oder annähernd kompletten Funktionsverlust des kodierten Proteins verursachen und die entsprechend zu eindeutigen Konsequenzen für das Wirksamkeits- und Toxizitätsprofil von Arzneimitteln führen, und solche, die subtilere Änderungen der Proteinfunktion durch Änderungen der Expression, Regulation, Stabilität oder katalytischen Aktivität bewirken und klinisch möglicherweise erst beim Zusammenkommen verschiedener genetischer Faktoren zum Tragen kommen. Es ist davon auszugehen, dass die meisten funktionell relevanten genetischen Polymorphismen zu dieser zweiten Gruppe gehören.

Das heisst, dass in der Mehrzahl der Fälle die Wirkung und Toxizität eines Arzneimittels durch das gleichzeitige Auftreten von genetischen Polymorphismen in mehreren Genen determiniert wird, die für verschiedene an Metabolismus, Verteilung und Ausscheidung des Arzneimittels beteiligte Proteine kodieren. Solche polygenetischen Züge sind häufig schwierig aufzuklären, besonders dann, wenn der Metabolisierungsweg oder die Art der Arzneimittelwirkung nur unvollständig aufgeklärt sind.

### **Einfluss genetischer Faktoren auf pharmakokinetische Prozesse**

#### **Arzneimittelmetabolisierende Enzyme**

Verstoffwechslung oder Metabolismus verwandelt ein Arzneimittel im allgemeinen in wasserlöslichere, inaktive Stoffwechselprodukte oder Metaboliten, die vom Organismus einfacher ausgeschieden werden können. Metabolisierungsprozesse können ein Arzneimittel jedoch auch in seine pharmakologisch aktive Form überführen oder in Einzelfällen auch zur Entstehung toxischer Stoffwechselzwischenprodukte führen. Historischerweise werden Metabolisierungsprozesse in sogenannte Phase-I- und Phase-II-Reaktionen unterteilt (Abb. 2). Zu den Phase-I-Reaktionen zählen hauptsächlich Oxidations-, Reduktions- und Hydrolysereaktionen, während Phase-II-Reaktionen Kopplungsreaktionen wie Sulfatierungen, Glukuronidierungen oder Azetylierungen umfassen. Es sind inzwischen eine Vielzahl klinisch relevanter genetischer Polymorphismen in Phase-I- und Phase-II-Enzymen bekannt, die mit deutlichen Veränderungen des pharmakokinetischen Profils der betroffenen Arzneimittel einhergehen.

#### **Phase-I-Enzyme**

Die wichtigsten Enzyme für den Phase-I-Metabolismus von Arzneimitteln gehören zur Familie der Cytochrom-P450-Enzyme (CYP450), die eine Superfamilie mikrosomaler, arzneimittelmetabolisierender Proteine darstellen. Beim Menschen zählt die CYP450-Superfamilie über 30 Familienmitglieder, wobei die CYP1A-, CYP2C-, CYP2D- und CYP3A-Familie für den Arzneimittelmetabolismus quantitativ die wichtigste Rolle spielen. Daneben existieren noch eine Reihe anderer Phase-I-Enzyme, wie beispielsweise die Aldehyddehydrogenase (ALDH), die Alkoholdehydrogenase (ADH), die Dihydropyridin-Dehydrogenase (DPD) oder die NADPH-Quinon-Oxireduktase (NQO1), die für den Arzneimittelmetabolismus von Bedeutung sind (Abb. 2) [4].

Abbildung 2

Übersicht über Phase-I- und Phase-II-Enzyme (CYP: Cytochrom P450, ADH: Alkohol-Dehydrogenase, ALDH: Aldehyddehydrogenase, DPD: Dihydropyrimidin-Dehydrogenase, UGT: Uridin-Diphosphat-Glukuronyl-Transferase, ST: Sulfatidyl-Transferase, GST: Gluthation-S-Transferase, COMT: Catecholamin-O-Methyl-Transferase, TPMT: Thiopurin-Methyl-Transferase, NAT: N-Acetyltransferase, HQO: NADPH-Quinon-Oxireduktase).

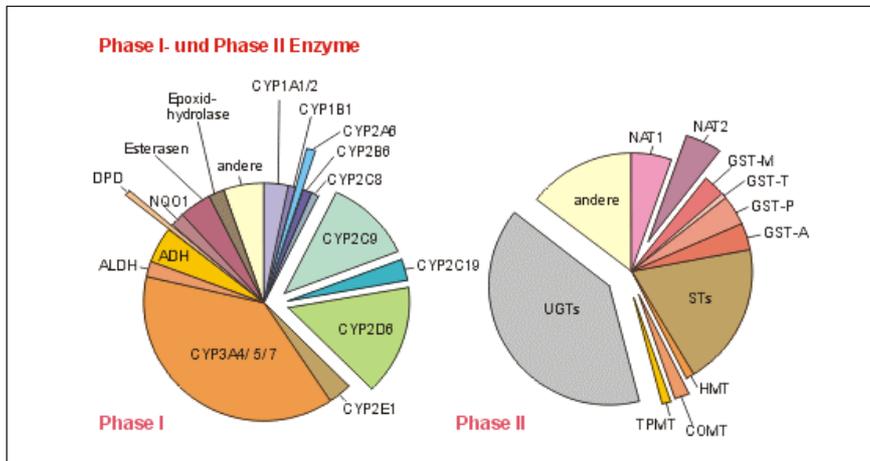
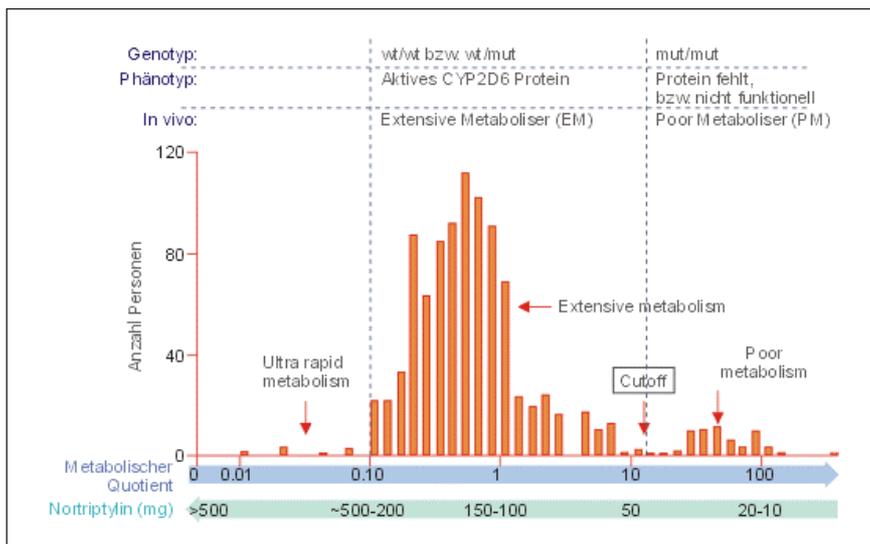


Abbildung 3

Auswirkung des CYP2D6-Genotyps auf das Metabolisierungspotential und den Dosisbedarf des Antidepressivums Nortriptylin. Erklärung siehe Text. mut: mutiert, wt: Wildtyp.



In den letzten Jahren wurden in praktisch allen Cytochrom-P450-Enzymen genetische Polymorphismen identifiziert und katalogisiert (siehe auch: [www.imm.ki.se/CYPalleles](http://www.imm.ki.se/CYPalleles)). Dabei gehört CYP2D6, von einem pharmakogenetischen Standpunkt betrachtet, zu der am besten untersuchten CYP450-Isoform. Genetische Polymorphismen in diesem Enzym führen zu klinisch relevanten Unterschieden im pharmakokinetischen Profil von Arzneimitteln, die über CYP2D6 inaktiviert werden. Dazu gehören eine Vielzahl von Antidepressiva und Neuroleptika sowie einige Antiarrhythmika, wie beispielsweise die meisten Betablocker. Daneben existiert

mit dem Opiatantagonisten Kodein ein Beispiel für eine Substanz, die über CYP2D6 erst zum analgetisch wirksamen Morphin umgebaut werden muss.

Klinisch kann man verschiedene CYP2D6-Phänotypen unterscheiden, deren Häufigkeit in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zu einer bestimmten ethnischen Gruppe variiert (Tab. 1):

- schnelle Metabolisierer (auch *Extensive Metabolizer* oder *EMs* genannt), die ein voll funktionstüchtiges CYP2D6-System haben;
- langsame Metabolisierer (auch *Poor Metabolizer* oder *PMs* genannt), die einen genetisch bedingten Funktionsdefekt von CYP2D6 haben;
- sehr schnelle Metabolisierer (auch *Ultrarapid Metabolizer* oder *UMs* genannt), die mit mehreren Kopien des CYP2D6-Gens ausgestattet sind und bei denen der Metabolismus der oben genannten Arzneimittel deutlich beschleunigt ist.

Abbildung 3 verdeutlicht die klinischen Konsequenzen dieser genetischen Unterschiede anhand des Dosisbedarfs des Antidepressivums Nortriptylin in Abhängigkeit vom Metabolisierungsstatus des Patienten. Dabei wird klar, dass die Nortriptylin-Dosis zur Erreichung therapeutischer Plasmaspiegel in Abhängigkeit vom Metabolisierungstyp des Patienten um den Faktor 50 variieren kann. Es ist so verständlich, dass unter der empfohlenen Tagesdosis von 100 bis 200 mg CYP2D6-Poor-Metabolizer Nebenwirkungen entwickeln werden, während Ultrarapid Metabolizer keinerlei therapeutisches Ansprechen zeigen werden [5].

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über weitere ausgewählte Beispiele klinisch relevanter genetischer Polymorphismen in CYP450 und anderen Phase-I-Enzymen.

### Phase-II-Enzyme

Genetische Varianten in Phase-II-Enzymen können prinzipiell dieselben Auswirkungen haben wie in Phase-I-Enzymen (Tab. 2). Ein bekanntes Beispiel für ein polymorph exprimiertes Enzym aus dem Bereich der Phase-II-Enzyme ist die Thiopurin-Methyl-Transferase (TPMT) (Abb. 4). Die TPMT ist am Abbau der in der Therapie maligner Tumoren und bestimmter Autoimmunerkrankungen eingesetzten Antimetabolite Mercaptopurin und Azathioprin beteiligt. Eine Minderfunktion der TPMT wurde dabei mit einer erhöhten Toxizität dieser beiden Substanzen assoziiert [6, 7]. Ein anderes Beispiel klinisch relevanter genetischer Variabilität ist die am Metabolismus des Tuberkulostatikums Isoniazid beteiligten N-Acetyltransferase-Typ-2 (NAT2). So

Abbildung 4

Häufigkeit und Aktivität der Thiopurin-Methyl-Transferase in Abhängigkeit vom TPMT-Genotyp.

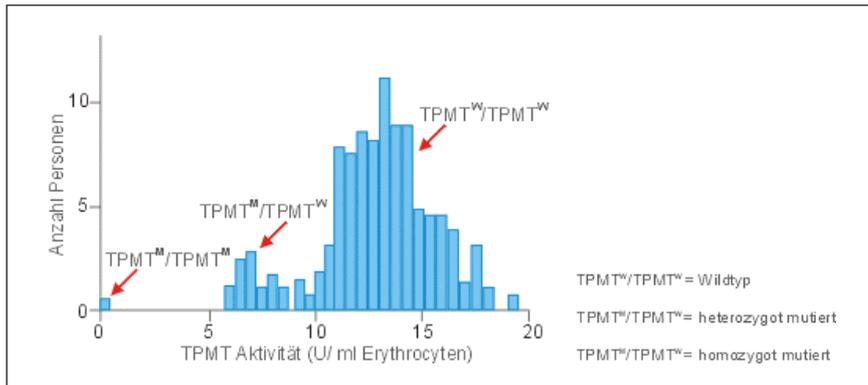


Tabelle 1

Beispiele für die Pharmakogenetik von Phase-I-Enzymen.

Enzym	Allelfrequenz des PM-Phänotyps	Arzneittelsubstrate	Effekt
CYP2D6	6–10% in Kaukasiern	Debrisoquin	verstärkte Wirkung
		1% in Asiaten	Sparteïn
		Nortriptylin	verstärkte Wirkung
		Metoprolol	verstärkte Wirkung
		Kodein	verminderte Wirkung
CYP2C9	3% in Kaukasiern	Warfarin	verstärkte Wirkung
		Phenytoin	verstärkte Wirkung
CYP2C19	2–3% in Kaukasiern	Phenytoin	verstärkte Wirkung
	14–18% in Asiaten		
DPD	1% heterozygote Individuen	Fluorouracil	verstärkte Wirkung
PCE	1:3500 in Europäern	Succinylcholin	verstärkte Wirkung

CYP: Cytochrom P450; DPD: Dihydropyrimidin-Dehydrogenase; PCE Pseudocholinesterase.

Tabelle 2

Beispiele für die Pharmakogenetik von Phase-II-Enzymen.

Enzym	Allelfrequenz des PM-Phänotyps	Arzneittelsubstrate	Effekt
NAT2	50% in Kaukasiern	Isoniazid	verstärkte Wirkung
		17% in Asiaten	Hydralazin
		Procainamid	verstärkte Wirkung
UGT 1A1	10% in Kaukasiern	Irinotecan	verstärkte Wirkung
	1–4% in Asiaten		
TMTP	1:300 in Kaukasiern	Mercaptopurin	verstärkte Wirkung
	1:2500 in Asiaten	Azathioprin	verstärkte Wirkung
COMT	25% in Kaukasiern	Levodopa	verstärkte Wirkung

NAT2: N-Acetyltransferase Typ 2; UGT: Uridin-Diphosphat-Glukuronosyl-Transferase, COMT: Catecholamin-O-Methyltransferase.

kann eine genetisch bedingte Minderfunktion der NAT2 zu einem verminderten Abbau und einer erhöhten Toxizität von Isoniazid führen [8]. Tabelle 2 gibt eine Übersicht über ausgewählte Beispiele klinisch relevanter pharmakogenetischer Variationen in Phase-II-Enzymen.

Aus den vorgenannten Beispielen lassen sich eine Vielzahl grundlegender Prinzipien der pharmakogenetischen Beeinflussung der Arzneimittelwirkung ableiten:

- Der Effekt einer Funktionsänderung eines arzneimittelmetabolisierenden Enzyms für den Patienten hängt davon ab, welche *qualitative* Rolle das Enzym im Metabolismus der betroffenen Substanz führt, das heisst, ob es das betroffene Arzneimittel aktiviert oder inaktiviert. So kann es bei CYP2D6-Poor-Metabolizern im Falle einer Behandlung mit Nortriptylin durch eine Hemmung des Nortriptylin-Abbaus zu einer Zunahme der Nebenwirkungen und der Toxizität kommen, während im Falle des Schmerzmittels Kodein, das durch CYP2D6 erst in das analgetisch wirksame Morphin umgewandelt wird, bei Poor Metabolizern ein Wirkverlust zu verzeichnen ist.
- Zum anderen wird das Nebenwirkungs- und Toxizitätsrisiko einer Therapie massgeblich von der *quantitativen* Rolle des Enzyms im Metabolismus der betroffenen Substanz definiert. Viele Medikamente werden über mehrere CYP450-Enzyme verstoffwechselt und können somit beim Ausfall eines Weges auf einen anderen Stoffwechselweg «ausweichen». Andere Arzneimittel hingegen werden fast ausschliesslich über ein Enzym metabolisiert, im Falle der meisten Antidepressiva beispielsweise über CYP2D6. Der Effekt eines funktionell relevanten genetischen Polymorphismus ist damit um so grösser, je wichtiger die Rolle des exprimierten Enzyms für den Metabolismus der betroffenen Substanz ist.
- Des Weiteren spielt die therapeutische Breite des Arzneimittels eine wichtige Rolle zur Einschätzung der potentiellen Auswirkung eines genetischen Polymorphismus. Die therapeutische Breite beschreibt den «Sicherheitsabstand» zwischen therapeutisch wirksamen und toxischen Blutspiegeln. Daraus wird klar, dass für CYP2D6-Poor-Metabolizer vor allen Dingen diejenigen Arzneimittel potentiell gefährlich sind, die über keine alternativen Metabolisierungswege verfügen und die eine enge therapeutische Breite haben, wie es zum Beispiel für Antidepressiva oder Beta-blocker der Fall ist.

- Zuletzt unterscheidet sich die Häufigkeitsverteilung von bestimmten Polymorphismen deutlich für Angehörige verschiedener ethnischer Gruppen. So ist der CYP2D6-Poor-Metabolizer-Status beispielsweise bei Asiaten oder Afroamerikanern deutlich seltener als bei Kaukasiern. Somit ist für CYP2D6 in einem nicht selektierten Patientenkollektiv die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Nebenwirkungen in einer kaukasischen Bevölkerung höher als beispielsweise bei Asiaten.

Es wird somit deutlich, dass genetische Unterschiede in Prozessen, die für die Arzneimittelwirksamkeit und -toxizität relevant sind, nur unter bestimmten Bedingungen zum Tragen kommen. So ist es nur eine kleine Gruppe von über CYP2D6 verstoffwechselten Arzneimitteln, für die bei Poor Metabolizern für dieses Enzym tatsächlich Toxizitätserscheinungen zu erwarten sind, während derselbe genetische Defekt für eine Reihe anderer Arzneimittel unbedenklich ist. Diese Überlegungen können analog auf andere für die Arzneimittelwirksamkeit relevante Prozesse übertragen werden, für die genetisch bedingte Funktionsunterschiede beschrieben sind.

### Genetische Polymorphismen in Arzneimitteltransportern

Transporter sind Membranproteine, die in allen Organismen vorhanden sind und dazu beitragen, die intrazelluläre Homöostase durch Import- und Exportmechanismen aufrechtzuerhalten. Transportprozesse bestimmen massgeblich das pharmakokinetische, aber auch das pharmakodynamische Profil von Arzneimitteln. So spielen Membrantransporter eine Schlüsselrolle bei der Absorption oral gegebener Medikamente aus dem Gastrointestinaltrakt, der Exkretion in die Galle und den Urin und der Verteilung von Arzneimitteln oder Arzneimittelmetaboliten in das Gewebe und an den Wirkort, wie beispielsweise das Gehirn, die Testes, Tumorzellen oder infektiöse Mikroorganismen [9]. Viele der für den Transport von Arzneimitteln wichtigen Transportproteine gehören zur Familie der sogenannten ABC-(ATP-Binding-Cassette-)Transporter, die ihre Substrate energieabhängig über Zellmembranen transportieren. Zu den bekanntesten Mitgliedern dieser ABC-Familie gehören die MDR-(Multidrug-Resistance-)Proteine, dessen am besten charakterisierte Vertreter das MDR1-P-Glykoprotein darstellt. Anhand von MDR1-P-

Glykoprotein sollen daher die möglichen Folgen genetischer Polymorphismen in Transportproteinen für die Arzneimitteltherapie aufgezeigt werden.

Unter physiologischen Bedingungen wird MDR1-P-Glykoprotein in einer Vielzahl von Geweben exprimiert, die für die Arzneimittelaufnahme, die Verteilung und die Elimination relevant sind. Dazu gehören beispielsweise die Enterozyten im Dünndarm, die kanalikuläre Membran der Leberzellen, die proximalen Tubuluszellen der Nieren oder die Kapillarendothelzellen von Blut-Hirn- oder Blut-Testes-Schranke. Zudem wird MDR1-P-Glykoprotein in bestimmten Tumoren überexprimiert und ist dadurch in der Lage, eine Resistenz von Tumorzellen gegenüber einer Vielzahl von Chemotherapeutika hervorzurufen. Die Bedeutung von MDR1-P-Glykoprotein für die Arzneimitteltherapie liegt darüber hinaus in seiner breiten Substratspezifität, die eine Reihe von im klinischen Alltag häufig eingesetzten Substanzen einschliesst. Dazu gehören beispielsweise Kalziumantagonisten, verschiedene Antiarrhythmika, HIV-Proteaseinhibitoren, Antibiotika und Immunsuppressiva [9]. Für eine Vielzahl dieser P-Glykoprotein-Substrate konnte inzwischen für folgende für die Arzneimittelwirkung relevante Bereiche eine Abhängigkeit vom individuellen MDR1-Genotyp gezeigt werden [9]:

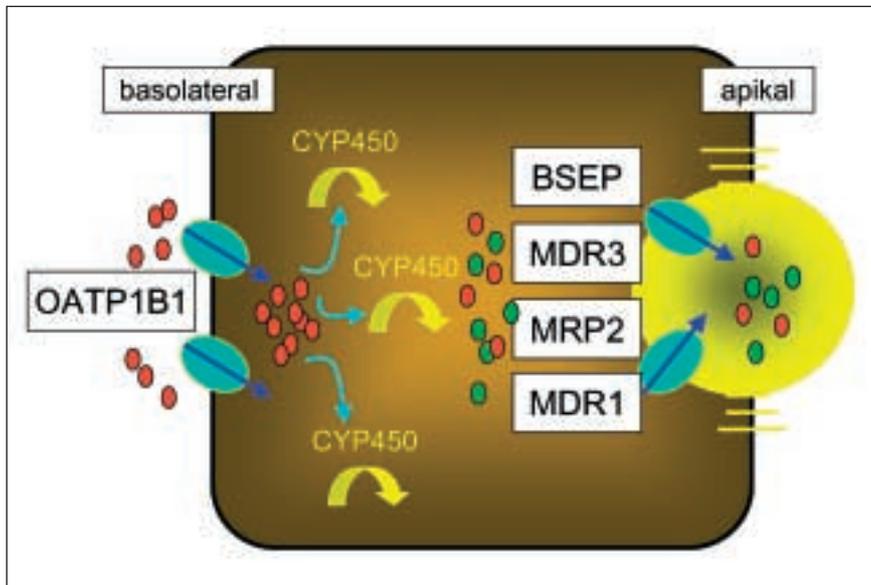
- Aufnahme von Arzneimitteln aus dem Darm;
- Ausscheidung von Arzneimitteln über die Niere;
- Verteilung von Arzneimitteln in bestimmte Zielgewebe, wie Tumorzellen oder Leukozyten;
- Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen (z.B. Neurotoxizität);
- Therapieansprechen (z.B. Therapie mit Proteaseinhibitoren bei HIV-Infektion, Remission bei Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie).

Des Weiteren wurden MDR1-Polymorphismen als Prädiktoren des individuellen Erkrankungsrisikos an bestimmten neurologischen, autoimmunologischen und malignen Erkrankungen identifiziert. Hierzu gehören beispielsweise die Entstehung eines M. Parkinson, einer Colitis ulcerosa oder bestimmter Formen des Nierenzellkarzinoms [10–12].

Anhand des Beispiels MDR1-P-Glykoprotein wird somit deutlich, dass funktionell relevante genetische Polymorphismen in Transportproteinen die Arzneimittelantwort in unterschiedlicher Weise beeinflussen können: zum einen im Bereich der Pharmakokinetik durch eine Beein-

**Abbildung 5**

Darstellung einer Leberzelle mit den für den Arzneimitteltransport relevanten basolateralen (sinusoidalen) und apikalen (kanalikulären) Transportproteinen. OATP: Organic Anion Transporting Polypeptide; MDR: Multidrug Resistance Protein; MRP: Multidrug Resistance Associated Protein; BSEP: Bile Salt Export Pump.



trächtigung von Aufnahme- und Ausscheidungsprozessen, zum anderen im Bereich der Pharmakodynamik durch eine Beteiligung an der Verteilung in bestimmte Gewebe oder Zielzellen und zuletzt im Bereich der Krankheitsentstehung, wo einer Störung der von MDR1 aufrechterhaltenen Barrierefunktion eine pathogene Rolle zugeschrieben wird.

Weitere Beispiele für ABC-Transportproteine mit Bedeutung für die Arzneimittelwirkung und -toxizität stammen aus dem Bereich der in der kanalikulären Membran der Hepatozyten exprimierten Effluxtransporter (Abb. 5). Zu diesen Transportproteinen gehören BSEP (Bile Salt Export Pump), MDR3 (Multidrug Resistance Protein 3) und MRP2 (Multidrug Resistance Associated Protein), deren physiologische Funktion in der Sekretion von Gallebestandteilen in den Gallekanalikus besteht [13, 14]. Ein Funktionsdefekt dieser Proteine führt zu einem verminderten Gallefluss mit der Folge der Entstehung einer Cholestase. So konnten Mutationen in diesen Membrantransportern als pathophysiologischer Mechanismus einiger Erbkrankheiten identifiziert werden, die mit cholestatischen Syndromen wie beispielsweise verschiedenen Formen familiärer intrahepatischer Cholestasen einhergehen [15–18]. Des weiteren interagieren

eine Reihe von Arzneimitteln oder Arzneimittelkonjugaten, wie zum Beispiel Cyclosporin A, Bosentan, Rifampicin, Östrogenmetaboliten und verschiedene Arzneimittelglukuronide mit diesen Transportproteinen oder werden mittels dieser Transporter biliär eliminiert [19–21]. In diesem Zusammenhang weisen neuere Untersuchungen darauf hin, dass Mutationen in diesen Transportern auch eine ätiologische Rolle bei der Entstehung erworbener Cholestasen, wie der Schwangerschaftscholestase und der arzneimittelinduzierten Cholestase, spielen [22].

Ähnliches gilt für das ebenfalls hepatisch exprimierte Transportprotein OATP-1B1 aus der Familie der organischen Anionentransporter, das an der basolateralen Membran der Leberzellen eine Reihe von Arzneimitteln aus dem sinusoidalen Blut in die Leberzellen aufnimmt. Es konnte kürzlich gezeigt werden, dass eine genetisch bedingte Minderfunktion von OATP-1B1 zu einer verminderten hepatischen Clearance und folglich erhöhten systemischen Exposition mit dem OATP-1B1-Substrat Pravastatin führt. Da systemische Statin Nebenwirkungen, wie beispielsweise das Auftreten einer Myopathie bis hin zur Rhabdomyolyse, mit den Serumspiegeln dieser Arzneimittel korreliert sind, könnte hier eine wichtige genetische Determinante der Statintoxizität liegen [23].

Zu anderen Transportern, deren Bedeutung für die Arzneimitteltherapie belegt ist, gehören Neurotransmittertransporter, die ein häufiger Wirkort von Neuropsychopharmaka sind [24–27]. Hierzu gehören beispielsweise Transportsysteme für Dopamin, Serotonin, Noradrenalin oder GABA, die in der Plasmamembran lokalisiert sind und an der zellulären Wiederaufnahme dieser Neurotransmitter beteiligt sind [24, 27–29]. Inzwischen konnten verschiedene genetische Polymorphismen in Neurotransmittertransportern identifiziert werden, wobei sich im Fall des Serotonintransporters eine klare Assoziation zwischen dem Vorhandensein genetischer Polymorphismen und der Wirksamkeit des Neuroleptikums Clozapin bei Patienten mit Schizophrenie gezeigt hat [30]. Für andere Polymorphismen gibt es bisher erste Hinweise auf eine mögliche Funktionsänderung des kodierten Proteins, allerdings sind die Ergebnisse klinischer Studien bezüglich ihrer Bedeutung für das Ansprechen auf verschiedene Neuropharmaka noch widersprüchlich [31–42]. Es ist jedoch zu erwarten, dass in diesem sehr dynamischen Forschungsgebiet in Kürze neue Ergebnisse zur Verfügung stehen werden.

## Einfluss genetischer Faktoren auf pharmakodynamische Prozesse

### Pharmakogenetik von Enzymen und Rezeptoren

Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über Gene, die für Arzneimittelzielproteine kodieren und für die erste Daten zur funktionellen Bedeutung genetischer Polymorphismen vorliegen. Obwohl zahlreiche Assoziationen zwischen genetischen Polymorphismen und Arzneimittelantwort und -toxizität beschrieben wurden, finden sich in diesem Bereich häufig noch relativ grosse Widersprüche bezüglich ihrer tatsächlichen klinischen Relevanz. Ein in diesem Zusammenhang am besten untersuchter Polymorphismus ist eine Insertion/Deletion (I/D) im Angiotensin Converting Enzyme (ACE), die mit verschiedenen therapeutischen Effekten der ACE-Hemmer, wie beispielsweise Renoprotektion, Blutdrucksenkung, Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie oder Verbesserung der Endothelfunktion, assoziiert wurden. Während für den DD-Genotyp in verschiedenen Untersuchungen konsistent eine erhöhte ACE-Aktivität gefunden wurde, ist das beste therapeutische Ansprechen auf ACE-Hemmer je nach Studiendesign sowohl für den II- als auch für den DD-Genotyp beschrieben [43–53].

Ein ähnliches Bild ergibt sich für Polymorphismen im beta-2-adrenergen Rezeptor, der ebenfalls Gegenstand intensiver Untersuchungen ist. So lieferten Studien zum bronchodilata-

torischen Effekt von Beta-2-Agonisten bisher widersprüchliche Ergebnisse. Während manche Untersuchungen die besten klinischen Effekte für Träger des Wildtyp-Allels zeigen konnten [54–57], wurde in anderen Studien ein besseres Ansprechen für Träger der allelischen Variante gefunden [58–60].

### Pharmakogenetik von Proteinen, die das Krankheitsrisiko verändern

Eine etwas andere Situation besteht für genetische Polymorphismen, die mit einem veränderten Krankheitsrisiko assoziiert sind. Klinische Studien bezüglich einer Assoziation dieser Polymorphismen mit der Wirksamkeit und dem Toxizitätsprofil von Arzneimitteln erbrachten deutlich konsistentere Ergebnisse. Es konnte beispielsweise gezeigt werden, dass bestimmte Nebenwirkungen von Arzneimitteln häufiger auftreten, wenn gleichzeitig ein genetisch bedingtes erhöhtes Risiko besteht, diese Nebenwirkung zu entwickeln. So führen orale Kontrazeptiva bei Trägerinnen der Faktor-V-Leiden-Mutation häufiger zu thrombotischen Ereignissen als bei Frauen, die dieses genetische Risiko nicht besitzen [61, 62]. Ebenso werden bei vorbestehenden Mutationen in kardialen Kalium- und Natriumkanälen, die ein Risiko für das Auftreten eines langen QT-Syndroms darstellen, unter Medikation mit beispielsweise Cisapride oder Terfenadin häufiger Torsades de pointes beobachtet [63–65].

Tabelle 3

Beispiele für genetische Polymorphismen in direkten Zielproteinen von Arzneimitteln [4].

Enzyme/Rezeptoren	Medikation	Arzneimittelleffekte, die durch genetische Polymorphismen beeinflusst werden
ACE	ACE-Inhibitoren	Renoprotektiver Effekt, Blutdrucksenkung, Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie, Verbesserung der Endothelfunktion, ACE-Inhibitor-induzierter Husten
Beta-2-Rezeptor	Beta-2-Agonisten	Bronchodilatation, Empfindlichkeit gegenüber Beta-2-Agonisten-induzierter Desensibilisierung, kardiovaskuläre Effekte (z.B. Anstieg der Herzfrequenz, periphere Vasodilatation)
Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptor	Aspirin-/Glykoprotein-IIb/IIIa-Inhibitoren	Antikoagulatorischer Effekt
ALOX5	Inhibitoren der Leukotrien-Biosynthese	Verbesserung des forcierten expiratorischen Volumens
Östrogen-Rezeptor	Konjugiertes Östrogen	Zunahme der Knochendichte
Sulfonylharnstoff-Rezeptor	Sulfonylharnstoffe	Insulinsekretion
Dopamin-Rezeptoren (D2, D3, D4)	Antipsychotika	Antipsychotische Antwort (D2, D3, D4), Antipsychotika-induzierte tardive Dyskinesien (D3), Antipsychotika-induzierte akute Akathisie (D3), Hyperprolaktinämie (5HT2A)
Dopamin-Rezeptor	Levodopa und Dopamin	arzneimittelinduzierte Halluzinationen
5HT2A, 5HT6	Antipsychotika	Antwort auf Clozapin (5HT2A, 5HT6) und auf typische Antipsychotika (5HT2A)
Ryanodin-Rezeptor	Anästhetika	Maligne Hyperthermie

### Bisherige Umsetzung pharmakogenetischer und pharmakogenomischer Erkenntnisse in die Praxis

Die wenigen pharmakogenetischen Tests, die derzeit schon zum Einsatz in der klinischen Routine angeboten werden, erstrecken sich auf genetische Marker, für die ein Zusammenhang mit der Wirksamkeit und Toxizität von bestimmten Arzneimitteln fest etabliert ist. Dazu gehören die Genotypisierung für das arzneimittelmetabolisierende Enzym Cytochrom P4502D6 sowie für die Thiopurin-Methyl-Transferase. Ausserdem werden an spezialisierten Zentren auch Genotypisierungssassays für einige weitere polymorph exprimierte Cytochrom-P450-Enzyme angeboten, deren funktionelle Relevanz für die Arzneimitteltherapie gut etabliert ist (z.B. CYP2C9, CYP2C19), die aber quantitativ weniger Arzneimittel betreffen als CYP2D6. Zusammenfassend lässt sich jedoch sagen, dass der Einsatz dieser Tests bisher klinischen Spezialsituationen vorbehalten bleibt und nicht Teil der ärztlichen Routine ist. Das liegt unter anderem auch daran, dass für die meisten Medikamente mit einem engen therapeutischen Bereich das Messen der Arzneimittelspiegel im Blut die klinische Routinemethode zur Dosisanpassung darstellt. Somit wird die Genotypisierung auch für CYP2D6- und TPMT-Substrate nur im Einzelfall genutzt, da für kritische Medikamente effektive Analysemethoden der Blutspiegel zur Verfügung stehen.

Vor allem für die meisten neu identifizierten genetischen Marker der Arzneimittelwirksamkeit und -toxizität ist derzeit eine Einführung in die Klinik noch nicht absehbar. Wie die teilweise diskrepanten Studienergebnisse zeigen, besteht hier eines der Hauptprobleme darin, genetische Daten mit einem klaren und konsistenten klinischen Phänotyp zu korrelieren, das heisst mit dem Vorhandensein bestimmter Erkrankungen oder dem Ansprechen auf eine medikamentöse Therapie. Diese Korrelation mit einem klinischen Phänotyp ist wiederum die Voraussetzung für die Umsetzung pharmakogenetischer Erkenntnisse in die Praxis und die Nutzbarmachung für den Patienten. Dabei weisen die heute in diesem Zusammenhang zur Verfügung stehenden klinischen Studien eine Reihe von Limitationen auf. Hierzu gehören:

- geringe Kollektivgrösse;
- Inhomogenität der Studienkollektive bezüglich ethnischen Hintergrunds, Alter, Geschlecht, Krankheitsverlauf/-stadium, Komorbidität, Komedikation usw.;
- Inhomogenität der Studienkollektive bezüglich des untersuchten Genotyps (einzelne

Polymorphismen versus Kombinationen verschiedener genetischer Varianten);

- der interessierende Phänotyp ist neben dem untersuchten Gen noch unter der Kontrolle weiterer Gene.

Diese Punkte tragen einzeln und in Kombination dazu bei, dass die statistische Aussagekraft pharmakogenetischer klinischer Studien begrenzt ist und dass sich die Untersuchungsergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen häufig nicht decken. Damit wird verständlich, dass die Umsetzung und Anwendung solcher Ergebnisse in der Praxis derzeit noch auf gut etablierte Einzelfälle beschränkt bleiben muss.

Von diesen pharmakogenetischen Tests zu trennen sind die derzeit verfügbaren Gewebephänotypisierungen, die in den Bereich pharmakogenomischer Teststrategien gehören. Diese Tests dienen einer verbesserten molekulargenetischen Differentialdiagnose bestimmter Erkrankungen und kommen heute vor allen Dingen zur Therapieentscheidung bei bestimmten Krebserkrankungen zum Einsatz. Als Beispiel kann Trastuzumab (Herceptin®) dienen, das als Arzneimittel für die Behandlung von Brustkrebs entwickelt wurde. Trastuzumab ist besonders wirksam bei Patientinnen, deren Tumoren in hohem Masse ein bestimmtes Eiweiss, das sogenannte HER2, aufweisen. Vor der Entwicklung von Trastuzumab fiel auf, dass sich bei einer Untergruppe von Frauen, häufig solche mit einem ungünstigen Verlauf der Krebserkrankung, im Tumorgewebe HER2 nachweisen liess. Die Entwicklung von Trastuzumab zielte genau auf dieses Protein und auf diese Untergruppe von Patientinnen. Vor Therapiebeginn mit Herceptin wird heute das Tumorgewebe getestet, um diejenigen Patientinnen zu identifizieren, die viel HER2 im Tumor aufweisen. Das sind ungefähr 30% der Patientinnen mit Brustkrebs. Während diese Patientinnen unter herkömmlicher Chemotherapie häufiger Resistenzen, also ein Nichtansprechen auf die Therapie entwickelten und eine deutlich kürzere Lebenserwartung hatten als HER2-negative Patientinnen (drei im Gegensatz zu durchschnittlich sieben Jahren), verlängerte die Therapie mit Trastuzumab das tumorfreie Überleben bei diesen Patientinnen [66]. Das Beispiel zeigt auf, wie pharmakogenomische Test genutzt werden können, um zu einer individuellen Therapieentscheidung zu kommen. Mit der Verfügbarkeit neuer, auf der Basis solcher Gewebemerkmale entwickelter Arzneimittel wird auch die Zahl der zur Verfügung stehenden spezifischen Testverfahren zunehmen.

### Ausblick

Es ist davon auszugehen, dass sich in den nächsten Jahren vor allem im Bereich der Arzneimittelentwicklung durch den Einsatz pharmakogenetischer und pharmakogenomischer Methoden ein bedeutender Wandel vollziehen wird. Dabei lassen sich zwei Bereiche unterscheiden:

- Der Bereich der klassischen Pharmakogenetik: Hier können in Zukunft bereits im Rahmen klinischer Prüfungen interindividuelle Unterschiede im Metabolisierungs- und Ausscheidungsprofil eines neuen Arzneimittels erfasst werden. Bisher war die Identifizierung genetischer Determinanten der Arzneimittelwirksamkeit und -toxizität meistens erst nach Markteinführung eines Arzneimittels erfolgt. Dabei werden heute im Rahmen klinischer Arzneimittelprüfungen in Abhängigkeit vom Metabolisierungsweg eines neuen Medikamentes zum einen bekannte genetische Marker (z.B. CYP2D6) getestet, zum anderen wird aber auch nach neuen genetischen Determinanten gesucht, die die Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung eines Arzneimittels in klinisch relevantem Masse beeinflussen können. Dies erlaubt bereits bei der Zulassung Angaben über individuell angepasste Dosierungsrichtlinien, Einschränkungen des Indikationsgebietes oder die Notwendigkeit eines engmaschigen therapeutischen Drug Monitorings bei bestimmten Patientengruppen.
- Das grösste Entwicklungspotential ist jedoch für den Bereich der Pharmakogenomik zu erwarten. In diesen Bereich fallen zwei sich einander ergänzende Vorgehensweisen: zum einen Strategien zur Identifizierung neuer Arzneimittelzielproteine auf der Basis einer verfeinerten molekulargenetischen (Differential-)Diagnose von Krankheiten. Erste erfolgreiche Beispiele für einen pharmakogenomischen Ansatz in der Arzneimittel-

entwicklung stammen mit den Substanzen Trastuzumab (Herceptin®) und Imantinib (Glivec®) aus dem Bereich der Krebstherapie. Zum anderen Strategien zur Abgrenzung strukturell konservierter und variabler Regionen innerhalb eines solchen Zielproteins. Regionen mit geringer genetischer Variabilität eignen sich dabei als Zielstrukturen besser. Solche Überlegungen spielen neben der Therapie bösartiger Tumoren vor allem in der Therapie infektiöser Erkrankungen wie beispielsweise der HIV-Infektion eine Rolle, wo die Entstehung von Resistenzen, das heisst eines Wirkverlusts im Therapieverlauf, ein schwerwiegendes therapeutisches Problem darstellt.

Zusammenfassend liegt somit das zu erwartende Potential der Pharmakogenetik und Pharmakogenomik in der Entwicklung verbesserter und neuer Therapieprinzipien auf dem Boden 1. eines besseren Verständnisses der genetischen Faktoren, die die Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung eines Arzneimittels im Körper beeinflussen, und 2. einer verfeinerten molekulargenetischen Differentialdiagnose und Analyse der vorliegenden Erkrankung und möglicher Zielproteine neuer Arzneimittel. Die erwarteten Verbesserungen im Bereich der medikamentösen Therapie liegen dabei zum einen in der Entwicklung von Medikamenten für bisher unzureichend therapierbare Erkrankungen und zum anderen in einer Verbesserung des Nutzen/Risiko-Profiles einer Arzneimittels.

### Danksagung

Die Abbildungen 1–4 wurden gedruckt mit der freundlichen Unterstützung von pnn pharmaceutical network ag.

Diese Arbeit wurde unterstützt von der Gerbert-Rüf-Stiftung und dem Forschungskredit der Universität Zürich.

## Literatur

- 1 (CPMP) CfPMP. Position paper on terminology in pharmacogenetics. WHO Drug Information. London: 2003:17-8.
- 2 Cargill M, Altshuler D, Ireland J, Sklar P, Ardlie K, Patil N, et al. Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes. *Nat Genet* 1999;22:231-8.
- 3 Venter JC, Adams MD, Sutton GG, Kerlavage AR, Smith HO, Hunkapiller M. Shotgun sequencing of the human genome. *Science* 1998;280:1540-2.
- 4 Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999;286:487-91.
- 5 Schwab M, Eichelbaum M. Pharmakogenetische Aspekte der Arzneimitteltherapie. *Arzneiverordnung in der Praxis* 1999;2-5.
- 6 McLeod HL, Krynetski EY, Relling MV, Evans WE. Genetic polymorphism of thiopurine methyltransferase and its clinical relevance for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000;14:567-72.
- 7 Evans WE, Hon YY, Bomgaars L, Coutre S, Holdsworth M, Janco R, et al. Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. *J Clin Oncol* 2001;19:2293-301.
- 8 Chien JY, Peter RM, Nolan CM, Wartell C, Slattery JT, Nelson SD, et al. Influence of polymorphic N-acetyltransferase phenotype on the inhibition and induction of acetaminophen bioactivation with long-term isoniazid. *Clin Pharmacol Ther* 1997;61:24-34.
- 9 Fromm MF. The influence of MDR1 polymorphisms on P-glycoprotein expression and function in humans. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54:1295-310.
- 10 Schwab M, Schaeffeler E, Marx C, Fromm MF, Kaskas B, Metzler J, et al. Association between the C3435T MDR1 gene polymorphism and susceptibility for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:26-33.
- 11 Siegmund M, Brinkmann U, Schaeffeler E, Weirich G, Schwab M, Eichelbaum M, et al. Association of the P-Glycoprotein transporter MDR1(C3435T) polymorphism with the susceptibility to renal epithelial tumors. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:1847-54.
- 12 Lucking CB, Durr A, Bonifati V, Vaughan J, De Michele G, Gasser T, et al. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. French Parkinson's Disease Genetics Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342:1560-7.
- 13 Meier PJ, Stieger B. Molecular Mechanisms in Bile Formation. *News Physiol Sci* 2000;15:89-93.
- 14 Meier PJ, Stieger B. Bile salt transporters. *Annu Rev Physiol* 2002;64:635-61.
- 15 Thompson R, Jansen PL. Genetic defects in hepatocanalicular transport. *Semin Liver Dis* 2000; 20:365-72.
- 16 Jacquemin E, De Vree JM, Cresteil D, Sokal EM, Sturm E, Dumont M, et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: from neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology* 2001;120:1448-58.
- 17 Trauner M, Meier PJ, Boyer JL. Molecular pathogenesis of cholestasis. *N Engl J Med* 1998; 339:1217-27.
- 18 Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, Kocoshis SA, Dahl N, Arnell H, et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet* 1998; 20:233-8.
- 19 Stieger B, Fattinger K, Madon J, Kullak-Ublick GA, Meier PJ. Drug- and estrogen-induced cholestasis through inhibition of the hepatocellular bile salt export pump (Bsep) of rat liver. *Gastroenterology* 2000;118:422-30.
- 20 Fattinger K, Funk C, Pantze M, Weber C, Reichen J, Stieger B, et al. The endothelin antagonist bosentan inhibits the canalicular bile salt export pump: a potential mechanism for hepatic adverse reactions. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:223-31.
- 21 Keppler D, Kamisako T, Leier I, Cui Y, Nies AT, Tsujii H, et al. Localization, substrate specificity, and drug resistance conferred by conjugate export pumps of the MRP family. *Adv Enzyme Regul* 2000;40:339-49.
- 22 Pauli Magnus C, Lang T, Meier Y, Zordan Marin T, Jung D, Breyermann C, et al. Sequence analysis of bile salt export pump (ABCB11) and multidrug resistance p-glycoprotein 3 (ABCB4, MDR3) in patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Pharmacogenetics* 2004;14:91-102.
- 23 Nishizato Y, Ieiri I, Suzuki H, Kimura M, Kawabata K, Hirota T, et al. Polymorphisms of OATP-C (SLC21A6) and OAT3 (SLC22A8) genes: consequences for pravastatin pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:554-65.
- 24 Amara SG, Sonders MS. Neurotransmitter transporters as molecular targets for addictive drugs. *Drug Alcohol Depend* 1998;51:87-96.
- 25 Ereshefsky L. Pharmacologic and pharmacokinetic considerations in choosing an antipsychotic. *J Clin Psychiatry* 1999;60:20-30.
- 26 Owens MJ. Molecular and cellular mechanisms of antidepressant drugs. *Depress Anxiety* 1996; 4:153-9.
- 27 Schloss P, Williams DC. The serotonin transporter: a primary target for antidepressant drugs. *J Psychopharmacol* 1998;12:115-21.
- 28 Jones SR, Gainetdinov RR, Wightman RM, Caron MG. Mechanisms of amphetamine action revealed in mice lacking the dopamine transporter. *J Neurosci* 1998;18:1979-86.
- 29 Pranzatelli MR, Nadi NS. Mechanism of action of antiepileptic and antimyoclonic drugs. *Adv Neurol* 1995;67:329-60.
- 30 Arranz MJ, Munro J, Birkett J, Bolonna A, Mancama D, Sodhi M, et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 2000; 355:1615-6.

- 31 Cohen BM, Ennulat DJ, Centorrino F, Matthyse S, Konieczna H, Chu HM, et al. Polymorphisms of the dopamine D4 receptor and response to antipsychotic drugs. *Psychopharmacology (Berl)* 1999;141:6-10.
- 32 Eichhammer P, Albus M, Borrmann-Hassenbach M, Schoeler A, Putzhammer A, Frick U, et al. Association of dopamine D3-receptor gene variants with neuroleptic induced akathisia in schizophrenic patients: a generalization of Steen's study on DRD3 and tardive dyskinesia. *Am J Med Genet* 2000;96:187-91.
- 33 Hwu HG, Hong CJ, Lee YL, Lee PC, Lee SF. Dopamine D4 receptor gene polymorphisms and neuroleptic response in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998;44:483-7.
- 34 Joobar R, Benkelfat C, Brisebois K, Toulouse A, Turecki G, Lal S, et al. T102C polymorphism in the 5HT2A gene and schizophrenia: relation to phenotype and drug response variability. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24:141-6.
- 35 Kaiser R, Konneker M, Henneken M, Dettling M, Muller-Oerlinghausen B, Roots I, et al. Dopamine D4 receptor 48-bp repeat polymorphism: no association with response to antipsychotic treatment, but association with catatonic schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2000;5:418-24.
- 36 Kim DK, Lim SW, Lee S, Sohn SE, Kim S, Hahn CG, et al. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport* 2000;11:215-9.
- 37 Masellis M, Basile V, Meltzer HY, Lieberman JA, Sevy S, Macciardi FM, et al. Serotonin subtype 2 receptor genes and clinical response to clozapine in schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacology* 1998;19:123-32.
- 38 Scharfetter J, Chaudhry HR, Hornik K, Fuchs K, Sieghart W, Kasper S, et al. Dopamine D3 receptor gene polymorphism and response to clozapine in schizophrenic Pakistani patients. *Eur Neuropharmacol* 1999;10:17-20.
- 39 Steen VM, Lovlie R, MacEwan T, McCreadie RG. Dopamine D3-receptor gene variant and susceptibility to tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Mol Psychiatry* 1997;2:139-45.
- 40 Suzuki A, Mihara K, Kondo T, Tanaka O, Nagashima U, Otani K, et al. The relationship between dopamine D2 receptor polymorphism at the Taq1 A locus and therapeutic response to nemonapride, a selective dopamine antagonist, in schizophrenic patients. *Pharmacogenetics* 2000;10:335-41.
- 41 Whale R, Queded DJ, Laver D, Harrison PJ, Cowen PJ. Serotonin transporter (5-HTT) promoter genotype may influence the prolactin response to clomipramine. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;150:120-2.
- 42 Yu YW, Tsai SJ, Lin CH, Hsu CP, Yang KH, Hong CJ. Serotonin-6 receptor variant (C267T) and clinical response to clozapine. *Neuroreport* 1999;10:1231-3.
- 43 Cannella G, Paoletti E, Barocci S, Massarino F, Delfino R, Ravera G, et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and reversibility of uremic left ventricular hypertrophy following long-term antihypertensive therapy. *Kidney Int* 1998;54:618-26.
- 44 Jacobsen P, Rossing K, Rossing P, Tarnow L, Mallet C, Poirier O, et al. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism and ACE inhibition in diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998;53:1002-6.
- 45 Kohno M, Yokokawa K, Minami M, Kano H, Yasunari K, Hanehira T, et al. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and regression of left ventricular hypertrophy in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 1999;106:544-9.
- 46 Ohmichi N, Iwai N, Uchida Y, Shichiri G, Nakamura Y, Kinoshita M. Relationship between the response to the angiotensin converting enzyme inhibitor imidapril and the angiotensin converting enzyme genotype. *Am J Hypertens* 1997;10:951-5.
- 47 Okamura A, Ohishi M, Rakugi H, Katsuya T, Yanagitani Y, Takiuchi S, et al. Pharmacogenetic analysis of the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor on restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Angiology* 1999;50:811-22.
- 48 Penno G, Chaturvedi N, Talmud PJ, Cotroneo P, Manto A, Nannipieri M, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism on progression of renal disease and the influence of ACE inhibition in IDDM patients: findings from the EUCLID Randomized Controlled Trial. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in IDDM. *Diabetes* 1998;47:1507-11.
- 49 Perna A, Ruggenenti P, Testa A, Spoto B, Benini R, Misefari V, et al. ACE genotype and ACE inhibitors induced renoprotection in chronic proteinuric nephropathies 1. *Kidney Int* 2000;57:274-81.
- 50 Prasad A, Narayanan S, Husain S, Padder F, Waclawiw M, Epstein N, et al. Insertion-deletion polymorphism of the ACE gene modulates reversibility of endothelial dysfunction with ACE inhibition. *Circulation* 2000;102:35-41.
- 51 Sasaki M, Oki T, Iuchi A, Tabata T, Yamada H, Manabe K, et al. Relationship between the angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the effects of enalapril on left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension: M-mode and pulsed Doppler echocardiographic studies. *J Hypertens* 1996;14:1403-8.
- 52 Stavroulakis GA, Makris TK, Krespi PG, Hatzizacharias AN, Gialeraki AE, Anastasiadis G, et al. Predicting response to chronic antihypertensive treatment with fosinopril: the role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000;14:427-32.
- 53 Hernandez D, Lacalzada J, Salido E, Linares J, Barragan A, Lorenzo V, et al. Regression of left ventricular hypertrophy by lisinopril after renal transplantation: role of ACE gene polymorphism. *Kidney Int* 2000;58:889-97.
- 54 Drysdale CM, McGraw DW, Stack CB, Stephens JC, Judson RS, Nandabalan K, et al. Complex promoter and coding region beta 2-adrenergic receptor haplotypes alter receptor expression and predict in vivo responsiveness. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000;97:10483-8.

- 55 Israel E, Drazen JM, Liggett SB, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. The effect of polymorphisms of the beta(2)-adrenergic receptor on the response to regular use of albuterol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:75-80.
- 56 Lima JJ, Thomason DB, Mohamed MH, Eberle LV, Self TH, Johnson JA. Impact of genetic polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on albuterol bronchodilator pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:519-25.
- 57 Martinez FD, Graves PE, Baldini M, Solomon S, Erickson R. Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest* 1997;100:3184-8.
- 58 Gratz G, Fortin J, Labugger R, Binder A, Kotanko P, Timmermann B, et al. beta-2 Adrenergic receptor variants affect resting blood pressure and agonist-induced vasodilation in young adult Caucasians. *Hypertension* 1999;33:1425-30.
- 59 Hoit BD, Suresh DP, Craft L, Walsh RA, Liggett SB. beta2-adrenergic receptor polymorphisms at amino acid 16 differentially influence agonist-stimulated blood pressure and peripheral blood flow in normal individuals. *Am Heart J* 2000; 139:537-42.
- 60 Cockcroft JR, Gazis AG, Cross DJ, Wheatley A, Dewar J, Hall IP, et al. Beta(2)-adrenoceptor polymorphism determines vascular reactivity in humans. *Hypertension* 2000;36:371-5.
- 61 Martinelli I, Sacchi E, Landi G, Taioli E, Duca F, Mannucci PM. High risk of cerebral-vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998;338:1793-7.
- 62 Martinelli I, Taioli E, Bucciarelli P, Akhavan S, Mannucci PM. Interaction between the G20210A mutation of the prothrombin gene and oral contraceptive use in deep vein thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:700-3.
- 63 Abbott GW, Sesti F, Splawski I, Buck ME, Lehmann MH, Timothy KW, et al. MiRP1 forms IKr potassium channels with HERG and is associated with cardiac arrhythmia. *Cell* 1999; 97:175-87.
- 64 Drici MD, Barhanin J. Cardiac K<sup>+</sup> channels and drug-acquired long QT syndrome. *Therapie* 2000; 55:185-93.
- 65 Napolitano C, Schwartz PJ, Brown AM, Ronchetti E, Bianchi L, Pinnavaia A, et al. Evidence for a cardiac ion channel mutation underlying drug-induced QT prolongation and life-threatening arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11:691-6.
- 66 Montemurro F, Choa G, Faggiuolo R, Donadio M, Minischetti M, Durando A, et al. A phase II study of three-weekly docetaxel and weekly trastuzumab in HER2-overexpressing advanced breast cancer. *Oncology* 2004;66:38-45.