

Pharmakogenomik

Urs A. Meyer

Biozentrum Universität Basel

Zusammenfassung

Basierend auf den zunehmenden Kenntnissen des menschlichen Genoms ist das Gebiet der Pharmakogenomik entstanden. Es bezieht sich auf die Auswirkungen der Gesamtheit der Gene auf die Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Organismen. Dabei werden die Techniken der Genomik angewendet, um die interindividuelle Variabilität der Gensequenzen, manifestiert z.B. als single nucleotide polymorphisms (SNPs), in Beziehung zu setzen zu mangelnden oder übertriebenen Arzneimittelwirkungen. Zudem kann die Wirkung von Arzneimitteln auf die Expression von Tausenden von Genen mit modernen Methoden erfasst werden. Pharmakogenomik trägt das Versprechen in sich, dass durch individuell angepasste Arzneimitteltherapie die Behandlung von Krankheiten verbessert und Arzneimitteltoxizität vermindert werden kann.

Schlüsselwörter

Pharmakogenomik; Arzneimittelwirkung

Summary

Pharmacogenomics as a field of research is based on the increasing knowledge of the human genome. Pharmacogenomics refers to the entire spectrum of human genes that determine the interactions of drugs with the organism. The new technologies of genomics can be applied to assess interindividual differences in DNA sequences, e.g. single nucleotide polymorphisms (SNPs) in relation to adverse drug responses or ineffectiveness of drugs in patients. In addition, these techniques allow to study the effect of drugs on the expression of thousands of genes. Pharmacogenomics carries the hope that individualized or personalized drug therapy can improve the treatment of disease and prevent adverse drug reactions.

Keywords

pharmacogenomics; drug response

Der Begriff Genomik (genomics) umfasst die Erforschung der kompletten Erbinformation eines Individuums oder einer Spezies. 2001 wird in die Geschichte der Biologie und Medizin eingehen als das Jahr, in dem das menschliche Genom, über 90 % der DNS-Sequenz von 3.2 Milliarden Basen, aufgeklärt und der Öffentlichkeit zugänglich gemacht wurde (IHGSC 2001; Venter 2001). In kurzer Zeit werden die noch bestehenden Lücken geschlossen werden. Diese rasante Entwicklung wurde durch technische Fortschritte in der Sequenzierung und der Bioinformatik möglich. Die Aufklärung der Sequenz der insgesamt 35'000 – 40'000 menschlichen Gene, d.h. der funktionellen Abschnitte des Genoms, die Informationen für RNS und Proteine enthalten, ist allerdings nur der erste Schritt zum Verständnis, was uns Menschen von anderen Spezies und untereinander unterscheidet. Bereits spricht man von der „post-genome era“, der Nach-Genom-Zeit, in der wir verstehen lernen, in welcher Art einzelne Gene reguliert sind und Funktionen beeinflussen. Die Komplexität der Genexpression ist allerdings gross.

Etwa 60 % der aus der DNS-Sequenz des Genoms abgeleiteten Proteine können heute schon einer bestimmten funktionellen Gruppe, z.B. einer Rezeptoren-Familie zugeteilt werden. Viele Gene können aber auf verschiedene Weise in Proteine umgesetzt werden, pro Gen entstehen durchschnittlich 3 verschiedenen Proteine. Dies und die grosse kombinatorische Vielfalt der Architektur vieler Proteine

und deren funktionelle Veränderung durch weitere Prozesse (z.B. Glykosylierung) lässt vermuten, dass die 35'000 bis 40'000 Gene ein menschliches Proteom von möglicherweise bis zu 250'000 verschiedenen Proteinen erzeugen. Da es diese Proteine sind, die schlussendlich für Funktionen verantwortlich sind, ist die Proteomik von essentieller Bedeutung, um die komplexen zellulären Regulationen oder eben das Funktionieren von Zellen, Organen und Organismen zu verstehen. Ein weiter Weg liegt vor uns bis zu diesem Ziel.

Pharmakogenetik und Pharmakogenomik

Im Kontext der Genomik ist der Begriff Pharmakogenomik entstanden. Pharmakogenomik bezieht sich auf die Auswirkungen der Gesamtheit der Gene - eben des Genoms - auf die Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln und Organismus, d.h. auf die Entwicklung, Wirksamkeit und Toxizität von Arzneimitteln. Der Begriff Pharmakogenetik wurde bis jetzt viel enger als die Auswirkung von Varianten einzelner Gene auf die Arzneimittelwirkung angewendet. Die Unterscheidung in Pharmakogenetik und Pharmakogenomik ist aber arbiträr und die beiden Begriffe werden oft nebeneinander für die gleichen Inhalte verwendet.

Drei Aspekte der Pharmakogenomik, die die klassische Pharmakogenetik erweitern, sind a) die Erfassung der genetischen Variabilität der Arzneimittelwirkungen auf Genom- und Pro-

teom-Ebene, b) die Wirkung von Arzneimitteln und anderen Xenobiotika auf die Genexpression, c) die Entdeckung neuer Zielmoleküle (targets) für Arzneimittel.

Die grosse interindividuelle Variabilität der Arzneimittelwirkung ist jedem Arzt gut bekannt. Variabilität kann fehlende therapeutische Wirkung oder das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei einzelnen Patienten oder Untergruppen der Bevölkerung bedeuten. So sprechen 20–40 % der Patienten mit Depression auf eine Behandlung mit Antidepressiva nicht an. Ähnliche Zahlen für „non-responders“ gelten für die Behandlung von Asthma, Hyperlipidaemie, etc. (Übersicht dazu in Silber 2001). Die Gründe für diese „non-responders“ sind weitgehend unbekannt, es wird aber vermutet, dass genetische Faktoren dabei sehr wichtig sind. Auf der anderen Seite tragen genetische Faktoren dazu bei, dass ernsthafte oder sogar tödliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen) auftreten. Kürzliche Meta-Analysen dieses Phänomens lassen vermuten, dass 6–7 % aller mit Arzneimittel behandelten Patienten ernsthafte, gefährliche Nebenwirkungen haben und etwa 0.3 % sogar an Nebenwirkungen sterben (Lazarou et al. 1998; Meyer 2000). Die Pharmakogenomik hat das Potential, einen Teil der Ursachen dieser grossen Unterschiede zu erklären und durch individuelle Auswahl des richtigen Arzneimittels wie auch durch individuelle Dosierung Wirksamkeit und

Sicherheit der Arzneimitteltherapie zu verbessern.

Die individuelle Variabilität des Genoms.

Ein wichtiges Ziel des humanen Genomprojektes ist die Erfassung von DNS-Sequenzunterschieden zwischen Individuen und Populationen. Was macht uns Menschen verschieden voneinander, nicht nur in Bezug auf äussere Eigenschaften (Haar-, Augenfarbe, Körpergrösse, Intelligenz etc.), sondern auch auf das vererbte Risiko, eine bestimmte Krankheit zu entwickeln (z.B. Krebs) oder auf Arzneimittel mit einer unerwünschten oder gefährlichen Nebenwirkung zu reagieren. Auch die Wirkungslosigkeit eines Arzneimittels kann vererbt sein. Die analgetische Wirkung von Kodein fehlt bei langsamen Metabolisierern mit Mutationen des Cytochroms P450 CYP2D6 (Meyer 2000; Fagerlund/Braaten 2001). Wie an anderer Stelle dieser Ausgabe diskutiert, zeigen viele Arzneimittel grosse interindividuelle Unterschiede in Wirksamkeit und Toxizität.

Zwei nichtverwandte Menschen unterscheiden sich in ihrer Genomsequenz gesamthaft nur durch ca. 3 Millionen Basen, d.h. nur durch 0.1 % der Sequenz, 99.9% der Sequenz sind damit bei allen Menschen identisch. Die häufigsten Sequenzunterschiede sind sogenannte „SNPs“ oder „single nucleotide polymorphisms“, d.h. Unterschiede in einzelnen Basenpaaren. Sie treten je nach Art der Sequenz alle 300 bis 3000 Basen auf (SNPMWG 2001).

Anzeige

Von einem Polymorphismus spricht man, wenn der Unterschied an dieser Stelle bei mindestens 1 % der untersuchten Bevölkerung vorkommt. SNPs, die in noch grösserer Häufigkeit vorkommen, z.B. in 10 – 30 % der Bevölkerung, können als genetische Marker ähnlich einem Fingerabdruck dienen, um die Beteiligung multipler Genvarianten an einem Krankheitsrisiko oder einer Prädisposition zu einer unerwünschten Arzneimittelwirkung zu erfassen (Evans/Relling 1999; Meyer 2000; Roses 2000; SNPMBWG 2001). Zur Zeit werden von einem internationalen Konsortium SNPs in möglichst hoher Dichte bei grösseren Populationen untersucht (<http://snp.cshl.org>). Obschon in der Praxis noch nicht eindeutig nachgewiesen, ist das Konzept glaubwürdig, dass SNPs als Marker für multigene Krankheiten und Arzneimittel-Antworten dienen können, d.h. ein komplexes Muster genetischer Marker weist auf die genetische Prädisposition zu einer Krankheit oder zu einer fehlenden oder zu starken Arzneimittelantwort hin. Genetisch bedingte Ursachen für die Unterschiede zwischen weissen und schwarzen Patienten in Bezug auf die Wirkung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herzinsuffizienz (Alastair/Wood 2001) könnten so erfasst werden. Falls sich ein SNP-Muster ergibt, das mit veränderter Arzneimittelwirkung einhergeht, und diese SNPs in der kodierenden oder flankierenden Sequenz bekannter Gene sich finden, können die Ursachen der Unterschiede als sogenannte Kandidatengene angegangen werden.

Das Konzept der individuellen Erfassung der genetischen Eigenschaften, die Arzneimittelkinetik und -dynamik beeinflussen, wird oft „individualisierte Medizin“ genannt. Dieses Vorgehen bedeutet, dass die individuelle genetische Konstellation entscheidet, welches Arzneimittel in welcher Dosierung ein Patient für seine Krankheit bekommen soll. Bereits werden entsprechende Konzepte in der Krebschemotherapie angewendet (Ratain/Relling 2001).

Wirkung von Arzneimitteln auf die Genexpression.

Die Interaktionen eines Arzneimittels mit dem Organismus führt zu Verän-

derungen in der Pathophysiologie und ist oft begleitet von Veränderungen in der Expression von Genen (Alastair/Wood 2001). So kann ein verändertes Muster der Genexpression die „molekulare Signatur“ oder „toxikologische Signatur“ eines Arzneimittels darstellen. Gut bekannt ist die Induktion des Arzneimittelabbaus durch Arzneimittel wie Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital und viele andere (Bailey et al. 1998; Waxman 1999). Diese „Induziersubstanzen“ bewirken die verstärkte Expression von Dutzenden von Genen in der Leber einschliesslich arzneimittelabbauender Enzyme (Früh et al. 1997). Mit den Methoden der Genomik, z.B. der Technik der DNS-Chips oder Micro-Arrays (Medizinische Genetik 2000) können simultan Tausende von Genprodukten analysiert werden. Diese Genexpressionsmuster erlauben die Klassierung von Krankheiten, z.B. die Unterscheidung von zwei Untergruppen des B-Zell-Lymphoms (Alizadeh et al. 2000), die auf verschiedene Therapien ansprechen oder eben die Erfassung von Arzneimittelwirkungen und Toxizität als typisches Expressionsmuster. Die heutigen Konzepte und Methoden der Pharmakogenomik einschliesslich SNP-Analyse und der Gen-Expressionsanalyse sowie der entsprechenden Informatikaspekte sind kürzlich in einem Buch (Kalow et al. 2001) zusammengefasst worden.

Die Untersuchung des menschlichen Genoms und seiner Variabilität in Bezug auf Arzneimittelwirkungen wird die Therapie mit Arzneimitteln zunehmend verändern. Sowohl die Auswahl des richtigen Arzneimittels wird von der Kenntnis der individuellen Gene, die das Krankheitsbild verursachen, beeinflusst (z.B. B-Lymphom), sowie die Dosis, die von der individuellen genetischen Konstellation in Bezug auf Arzneimittelkinetik und Toxizität abhängt. Massgeschneiderte Arzneimittel, individualisierte oder persönliche Medizin sind einige der Schlagworte, die auf diese Zukunft hinweisen.

Literatur

Alastair, J.J., Wood, M.D. (2001): Racial differences in the response to drugs - pointers to genetic differences. *N. Engl. J. Med.* 344: 1393-1396.

Alizadeh, A.A., Eisen, M.B., Davis, R.E. et al. (2000): Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 403: 503-511.

Bailey, D.S., Bonder, A. and Furness, L.M. (1998): Pharmacogenomics - it's not just pharmacogenetics. *Curr. Opin. in Biotechnology* 9: 595-601.

Evans, W.E. and Relling, M.V. (1999): Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 286: 487-491.

Fagerlund, T.H., Braaten, O. (2001): No pain relief from codeine ...? *Acta Anaesthesiol. Scand.* 45: 140-149.

Früh, F.W., Zanger, U. M., and Meyer, U.A. Extent and character of Phenobarbital-mediated changes in gene expression in the liver. *Mol. Pharmacol.* 51, 363-369, 1997.

IHGSC – International Human Genome Sequencing Consortium (2001): Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 409: 860-921.

Kalow, W., Meyer, U.A., Tyndale, R.F., Hrsg. (2001): *Pharmacogenomics*. Dekker, New York/Basel.

Lazarou, J., Pomeranz, B.H., Corey, P.N. (1998): Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA* 279: 1200-1205.

Medizinische Genetik (2000): *Biochips für die Medizin*.

Meyer, U.A. (2000): Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 356: 1667-1671.

Ratain, M.J., Relling, M.V. (2001): Gazing into a crystal ball-cancer therapy in the post-genomic era. *Nat. Med.* 7: 283-285.

Roses, A.D. (2000): Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 405: 857-865.

Silber, B.M. (2001): Pharmacogenomics, biomarkers, and the promise of personalized medicine. In: Kalow, W., Meyer, U.A., Tyndale, R.F. (Hrsg.) *Pharmacogenetics*. Dekker, New York/Basel: 11-31.

SNPMBWG – The International SNP Map Working Group (2001): A map of human genome sequence variation containing 1.4 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 409: 928-933.

Venter, J.C. et al. (2001): The sequence of the human genome. *Science* 291: 1304-1351.

Waxman, D.J. (1999): P450 gene induction by structurally diverse xenochemicals: central role of nuclear receptors CAR, PXR, and PPAR1. *Arch. Biochem. Biophys.* 369: 11-23.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Urs A. Meyer
 Biozentrum Universität Basel
 Klingelbergstr.50-70
 CH – 4056 Basel
 Tel 0041 61 267 2220
 Fax 0041 61 267 2208
 urs-a.meyer@unibas.ch