

Target-Gen bezogene pharmakogenetische Wirkstoffoptimierung in den präklinischen Entwicklungsphasen eines Medikaments

Nina S. Heiss, Friedrich Rippmann

Merck KGaA, Präklinische Forschung und Entwicklung, Medizinische Chemie / Bio- und Chemoinformatik, Darmstadt

Zusammenfassung

Ein Ziel der Pharmakogenetik ist die Untersuchung der genetischen Ursachen, die zur interindividuellen Variabilität in der Wirksamkeit und/oder Toxizität eines Medikaments beitragen. Eine strategische Anwendung der Pharmakogenetik in den frühen präklinischen Phasen der Medikamentenentwicklung ist die gezielte Analyse von Targetgenen, da die Kenntnis der polymorphen Eigenschaften dieser Gene sowohl eine vollständigere Validierung als auch Priorisierung der Targets ermöglicht. Des Weiteren sind Informationen über Häufigkeiten von Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs) in verschiedenen Bevölkerungsgruppen sehr nützlich, da hierdurch ein gezielter Einsatz spezifischer und/oder häufig vorkommender Varianten zur Auffindung (mittels „high-throughput screening“) und zur Optimierung hochaffiner Wirkstoffe ermöglicht wird. Dies verhindert frühzeitig die Weiterbearbeitung von Substanzen, die später in einem Großteil der Bevölkerung wahrscheinlich unwirksam sind. Die Berücksichtigung einer SNP-spezifischen Veränderung der Wirkstoffbindungsstelle erlaubt zusätzlich die gezielte Herstellung von entweder allelspezifischen oder allelresistenten Wirkstoffen. In diesem Beitrag werden hierfür die wesentlichen Vorgehensweisen zur strategischen Implementierung der Pharmakogenetik in den frühen präklinischen Phasen der Medikamentenentwicklung erläutert. Die hier beschriebenen Ansätze überlappen sich teilweise methodisch mit den Anwendungen Krank-

heitsgen-relevanter Aspekte der Pharmakogenetik. Diese Zielsetzung ist aber doch so unterschiedlich, dass sie nicht im engen Rahmen dieses Artikels behandelt werden kann.

Schlüsselwörter

SNPs, Targetvalidierung, allelspezifische Leitstrukturoptimierung

Summary

One aim of pharmacogenetics research is to study the variability in the drug response owing to hereditary factors in different populations. Although a number of strategies for the implementation of pharmacogenetics in preclinical drug discovery exist, one approach focuses on the target genes. Knowledge on the polymorphic nature of target genes provides criteria that facilitate both a thorough validation of drug target candidates, as well as assisting in prioritising targets that are most suitable for drug development. Consideration of the frequency of SNPs within different populations permits selection of the protein variant of choice for high-throughput screening of active compounds. This ensures that compounds that are to move into clinical trials are active against the most common variants. Further, by integrating knowledge of the influence of an SNP on the three-dimensional structure of the target protein and/or the drug binding site, the generation of either allele-specific or allele-resistant drugs that bind to the target with optimal

affinity can be envisaged (lead optimisation). This article aims to highlight issues that require contemplation to facilitate a strategic implementation of pharmacogenetics research in the early phases of preclinical drug discovery. Although there is some degree of methodological overlap with the applications of pharmacogenetics described in this article and those utilised for disease-gene related aspects of pharmacogenetics, the underlying goals are too different and could therefore not be covered in this article.

Keywords

SNPs, target validation, allele-specific lead optimisation

Einleitung

Das humane Genom enthält interindividuelle erbliche Sequenzunterschiede, die von großer biologischer und medizinischer Bedeutung sind. Dies gilt insbesondere für die Single Nucleotide Polymorphismen (SNPs), bei denen es sich um durchschnittlich alle 1000 bis 3000 Basenpaare (bp) im Genom vorkommende und damit um die häufigsten Polymorphismen im Genom handelt (insgesamt ca. 2-3 Millionen; Venter et al., 2001; International Human genome sequencing Consortium, 2001). Neben epigenetischen Faktoren können SNPs die Prädisposition eines Individuums für eine bestimmte komplexe Krankheit erhöhen. Unabhängig hiervon eignen sich SNPs hervorragend als Marker

zur Identifizierung von Krankheitsgenen. Dies könnte zur Identifizierung von neuen Zielmolekülen (Targetgenen¹) und innovativen Arzneimittelstoffen führen (Lindpaintner, 2001). Obwohl diese Aspekte häufig unter die Begriffe „Pharmakogenetik“ und „Pharmakogenomik“ fallen, sind sie nicht Thema des vorliegenden Artikels.

Weiterhin tragen SNPs maßgeblich zur Variabilität im Therapieerfolg eines Medikaments bei, weswegen sie in der Medikamentenentwicklung eine wichtige Rolle spielen. Da die Reaktion des Organismus auf ein Medikament multifaktoriell bedingt ist, bleibt es trotz der rasanten technologischen Entwicklungen eine große Herausforderung alle genetischen und epigenetischen Zusammenhänge zu erfassen. Gegenwärtig kann man sich dieser komplexen Fragestellung mittels drei verschiedener Vorgehensweisen nähern:

- i) Derzeit wird aufgrund des hohen Kostenaufwandes bei der Suche nach SNPs im Hoch-Durchsatz Verfahren bevorzugt ein eher einschränkender „candidate gene² approach“ gewählt. Bei diesem Ansatz werden die polymorphen Eigenschaften einzelner spezifizierter Gene analysiert, die zur Variabilität in der Pharmakodynamik, Bioverfügbarkeit und Metabolisierung eines Medikaments beitragen. Hierzu zählen die Targetgene (z.B. Dopaminrezeptor), metabolisierende Enzyme (z.B. Cytochrome, N-Acetyltransferasen) und Transportermoleküle (z.B. P-Glykoprotein).
- ii) Darüber hinaus sind weitere Technologien für ein Screenen nach SNPs im Ultra-Hoch-Durchsatz Verfahren in der Entwicklung. Diese ermöglichen eine „genome-wide“ Analyse von SNPs. Beim sogenannten „genome-wide approach“ wird versucht, Assoziationen zwischen SNPs im gesamten Genom und der Reaktion auf ein Medikament herzustellen. Dieser Ansatz wird bereits von einzelnen Unternehmen angewendet und wird auch zukünftig eine sehr viel breitere Anwendung finden (Black, 2001).

iii) Im Gegensatz zu den ersten beiden Vorgehensweisen, die sich auf die DNA-Ebene beschränken, können insbesondere mit Hilfe vom „open architecture expression profiling“ medikationsinduzierte Veränderungen der Genexpression erfasst werden (auch „expression pharmacogenomics“ oder toxicogenomics“ genannt; Rothberg et al., 2000). Bei jeder dieser Vorgehensweisen besteht ein wichtiges Ziel darin, die genetischen Zusammenhänge der Variabilität in der Reaktion auf ein Medikament zu erforschen, um die Entwicklung von effizienten, nebenwirkungsärmeren und kostengünstigeren Medikamenten zu beschleunigen.

Viele Arzneimittel scheitern während der klinischen Prüfung, weil sie bei einem Teil der Patienten nicht wirksam sind. Dies ist unter anderem auf Polymorphismen in Targetproteinen zurückzuführen, die eine spezifische Bindung des Wirkstoffes beeinträchtigen oder verhindern. Zum Beispiel lassen sich große interindividuelle Unterschiede in der Behandlungseffizienz von Asthma bronchiale (β 2-adrenerger Rezeptor, ALOX5-Gen), Herzkreislauferkrankungen (ACE-Gen, „angiotensin converting enzyme“) und Schizophrenie (Rezeptoren des dopaminergen und serotonergen Systems) auf Polymorphismen in den aufgeführten Targetgenen zurückführen (siehe Übersichtsartikel von Evans and Relling, 1999 und Schmitz et al., 2001). Obwohl es bislang nur Beispiele aus retrospektiven klinischen Studien gibt, wird vermutet, dass eine Berücksichtigung der polymorphen Eigenschaften von Targetgenen („candidate gene approach“) bereits während der frühen präklinischen Phasen der Medikamentenentwicklung einer solchen heterogenen oder fehlenden Wirksamkeit eines zur Marktreife gelangten Medikaments vorbeugen könnte. Zitierfähige Beispiele hierzu fehlen aber noch. Bei einer Anwendung der Pharmakogenetik in der präklinischen Medikamentenentwicklung ermöglichen Kenntnisse der polymorphen Eigenschaften von Targetgenen sowohl eine Auswahl geeigneter Targets und der entsprechend aktiven Substanzen, als auch eine maßgeschneiderte Optimierung

der Wirkstoffe. Es ist anzunehmen, dass – gezielt in Hinsicht auf die häufigsten Targetgen-Varianten – entwickelte Arzneimittel bei den meisten Patienten wirksam sein werden. Ziel des vorliegenden Beitrages ist eine anwendungsorientierte Beschreibung dieser Vorgehensweise im Kontext der Prozesse der präklinischen Substanzentwicklung. Hierbei werden die wichtigsten Entscheidungskriterien, Strategien und technischen Arbeitsschritte erläutert.

Verwendung von SNPs in Targetgenen zur Entwicklung optimierter Wirkstoffe

Charakterisierung von SNPs:

Obwohl zahlreiche SNPs durch Literaturrecherchen und Screening der öffentlich zugänglichen SNP-Datenbanken auffindbar sind, ist für die meisten Targetgene eine de novo SNP-Identifizierung notwendig, da bislang in den meisten Fällen weder eine systematische Analyse des gesamten Gens durchgeführt, noch die Frequenz der SNPs in verschiedenen Bevölkerungsgruppen systematisch eruiert wurde. Diese Information ist jedoch für eine pharmakogenetisch bezogene Optimierung von Wirkstoffen erforderlich. Des weiteren handelt es sich bei einem Großteil der in Datenbanken abgelegten SNPs um Sequenzartefakte. Aus diesem Grund ist eine wiederholte Sequenzierung der entsprechenden Genbereiche erforderlich, bevor eine Sequenzabweichung als SNP bezeichnet werden kann (SNP-Validierung). Im nächsten Schritt werden die genauen Frequenzen der SNPs in einer oder mehreren ethnischen Bevölkerungsgruppen bestimmt. Da die Anzahl der DNA-Proben, die gängigerweise für die SNP-Identifizierung und -Validierung verwendet werden, für eine Bestimmung der Frequenzen in der Regel nicht ausreicht, müssen hierzu sehr viel mehr DNA-Proben unterschiedlicher Individuen systematisch untersucht werden. Dieses Vorgehen wird auch als Genotypisierung bezeichnet, da gleichzeitig eine Frequenz-Bestimmung der Genotypen möglich wird d.h. die Häufigkeit mit der zwei SNPs an einem Locus in he-

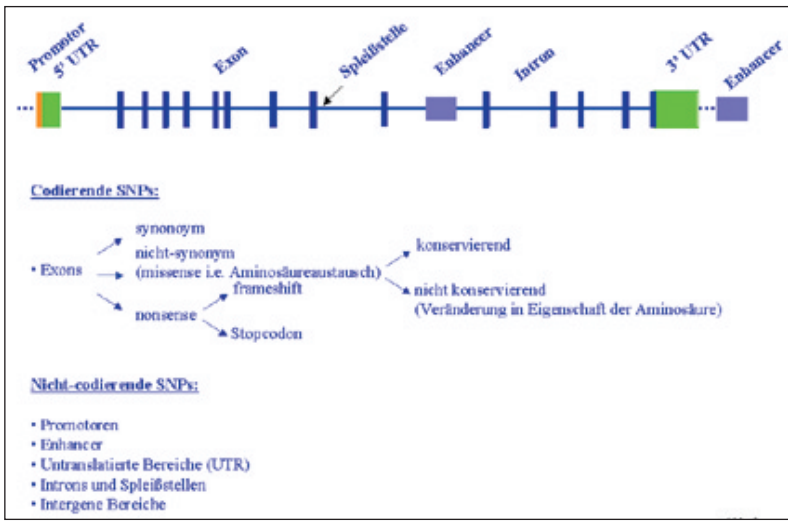


Abb. 1 Schematische Darstellung einer Genstruktur mit Erläuterungen der verschiedenen Arten und Lokalisierungen von codierenden und nicht-codierenden SNPs.

Exons = schmale blaue Rechtecke;
 Introns = horizontale blaue Linie;
 untranslatierte Bereiche = Grün;
 Promotor = Orange;
 Enhancer = Lila.

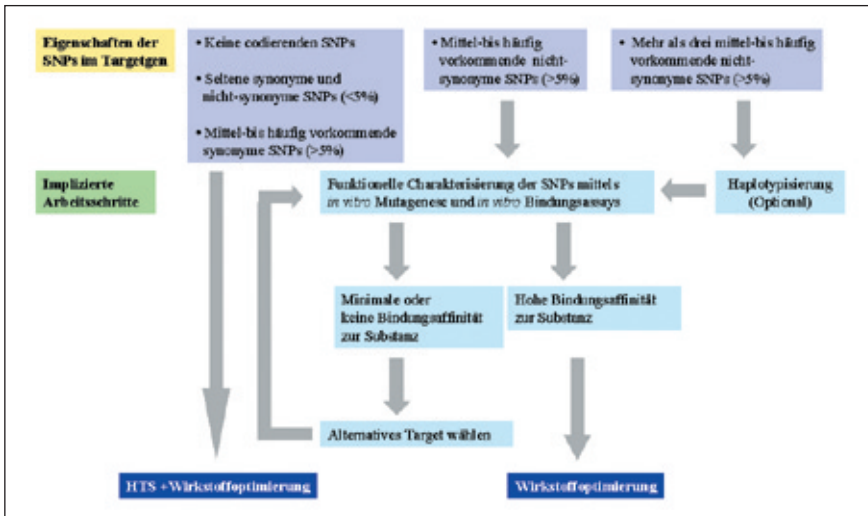


Abb. 2 Arbeitsschritte, die durch die Eigenschaften von SNPs in Targetgenen bei der Wahl der „richtigen“ Targetgen-Variante und bei der Wirkstoffoptimierung impliziert werden.

Für den Fall, dass keines oder nur einige seltene SNPs im Targetgen auftreten, kann dieses direkt zur Auffindung und Optimierung von Wirkstoffen eingesetzt werden (linker Pfeil). Bei häufigerem Auftreten von funktionell relevanten SNPs ist die Charakterisierung der Auswirkung der SNPs notwendig, bevor das Targetgen zur Substanzentwicklung eingesetzt werden kann (mittlere und rechte Pfeile).

terozygoter und/oder homozygoter Form vorliegen.

Es gibt inzwischen Hinweise, dass mehrere isoliert betrachtete SNPs innerhalb des selben Targetgens unterschiedliche und manchmal scheinbar gegensätzliche Effekte auf die Funktion eines Proteins ausüben können. SNPs, die in dem selben oder in verschiedenen Genen gekoppelt sind („linkage disequilibrium“), werden Haplotype genannt. Durch die Analyse von Haplotypen können die synergistischen Effekte der SNPs integriert und die eigentliche Auswirkung der Varianten auf die Wirksamkeit eines

Medikaments interpretiert werden. Derzeit können Haplotypen noch nicht in hohem Durchsatz ermittelt werden und finden deswegen nur bei der Analyse einzelner Gene Anwendung (Judson et al., 2000).

Art und Häufigkeit von SNPs:

Aufgrund der oft sehr hohen Anzahl von SNPs in einem Targetgen ist eine detaillierte Charakterisierung aller SNPs, die sowohl die codierenden und nicht-codierenden Bereiche abdecken, in Relation zu der pharmakologischen Bedeutung zu zeit- und kostenaufwendig. Aus diesem Grund ist eine Priorisierung der SNPs basierend

auf einer potentiellen funktionellen und klinischen Relevanz sehr hilfreich. Hierzu können Kriterien wie die Art des SNP, seine Lokalisierung im Gen und Häufigkeit in der Bevölkerung verwendet werden. In der Regel sind besonders die nicht-synonymen codierenden SNPs und SNPs, die in flankierenden Intronsequenzen liegen und alternatives Splicing der mRNA bewirken wichtig, da sie die Proteinsequenz verändern (Abb. 1). SNPs, die zu keiner Veränderung in der Aminosäuresequenz führen, aber die Höhe der Genexpression modulieren, sind ebenfalls von hoher biologischer Relevanz. Zu diesen SNPs zählen synonyme codierende SNPs sowie SNPs, die in Promotoren, UTRs oder in anderen regulatorischen Bereichen liegen (Abb. 1).

Weiterhin dient Einsicht über die Häufigkeit von SNPs in einer homogenen Bevölkerungsgruppe oder auch zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen als Priorisierungskriterium. Im allgemeinen sind für die Wirkstoffoptimierung relevanten SNPs mit einer Frequenz von <5% von geringerem Interesse, da ihre Identifizierung und Charakterisierung relativ zur klinischen Bedeutung mit den heutigen Technologien zu zeit- und kostenaufwendig ist und daher auch unter marktwirtschaftlichem Gesichtspunkt zur Zeit nicht in Frage kommt³.

Targetvalidierung und Targetpriorisierung:

Die Entschlüsselung des humanen Genoms erlaubt im Zusammenhang mit Fortschritten bei der Aufklärung

Tab. 1 Kriterien zum Festlegen von Rangordnung von SNPs auf Grund ihrer Art und Lokalisierung im Gen

Beschreibung des SNP/Polymorphismus	Priorität bei HTS und Wirkstoffoptimierung	Priorität bei Targetvalidierung, Entwicklung diagnostischer Marker, klinische Genotypisierung
Kategorie 1 Nicht-synonym Konservierender/nicht konservierender Aminosäureaustausch in funktioneller Domäne oder Bindungstasche lokalisiert	Sehr hoch	Sehr hoch (falls Bindungsaffinität der Substanz verändert wird)
Kategorie 2 Nicht-synonym Konservierender/nicht konservierender Aminosäureaustausch außerhalb von funktioneller Domäne oder Bindungstasche lokalisiert	Mittel bis niedrig	Mittel bis niedrig (falls Bindungsaffinität der Substanz nicht verändert wird)
Kategorie 3 Codierend, synonym	Niedrig	Mittel
Kategorie 4 Exon-Intron Übergang Alternatives Splicing mit Veränderung der Aminosäuresequenz	Sehr hoch	Sehr hoch
Kategorie 5 3'UTR	Niedrig	Mittel (falls funktionell relevant)
Kategorie 6 5'UTR+Promotor	Niedrig	Sehr hoch (falls funktionell relevant)
Kategorie 7 Intron	Niedrig	Niedrig

- 1) Eine Frequenz von >5% wird vorausgesetzt;
2) Falls auf der Ebene der Targetvalidierung noch nicht alle SNPs in regulatorischen Bereichen bekannt sind, werden vorerst die codierenden SNPs berücksichtigt

komplexer Signaltransduktionswege eine beschleunigte Identifizierung von bislang unbekanntem Zielmolekülen. Bevor nach aktiven chemischen Substanzen gesucht wird, ist in der Regel eine nähere funktionelle und biochemische Charakterisierung solcher neuer Targetproteine erforderlich (als „Target-Validierung“ bezeichnet). In Ergänzung zu den etablierten, oft als „functional genomics“ bezeichneten Verfahren können Kenntnisse über die polymorphen Eigenschaften eines Targetgens als zusätzliche Entscheidungskriterien für die Frage nach der pharmakologischen Eignung eines Targets hinzugezogen werden (Tab. 1). Ein Targetgen mit häufigen und funktionell relevanten SNPs könnte z.B. als ungeeignet eingestuft werden, da aufgrund dieser Eigenschaften später bei der klinischen Prüfung mit einer erheblichen Heterogenität in der Wirksamkeit des Medikaments zu rechnen ist. Bei Verfügbarkeit alternativer pharmakologisch geeigneter Targets für dieselbe Indikation, die aber eine geringere Anzahl von Polymorphismen enthalten, kann die Pharmakogenetik so bei der Auswahl des geeignetsten Targets helfen.

Wahl der „richtigen“ Target-Gen-Variante vor dem „chemical screening“:

Im nächsten Schritt der präklinischen Medikamentenentwicklung können Informationen über die Prävalenz eines SNP im Targetgen gezielt dazu verwendet werden, die in der Bevölke-

rung häufigste Variante im HTS-Lauf einzusetzen („high-throughput screening“). Dies verhindert die Weiterentwicklung von Substanzen, die eventuell nur an eine seltene Target-Variante binden, und daher bei einem Großteil der Bevölkerung wahrscheinlich unwirksam sein werden. Beim HTS sind zunächst insbesondere diejenigen SNPs wichtig, die zu einer Veränderung in der Proteinsequenz führen, da das HTS ein *in vitro* Assay ist und lediglich die Interaktion des Liganden mit dem Zielmolekül getestet wird. Der *in vivo* Einfluss von SNPs auf die Höhe der Targetgen-Expression hat an dieser Stelle keine praktische Relevanz (Tab. 1). Abhängig von den Charakteristika der SNPs werden die in Abb. 2 dargestellten Arbeitsschritte impliziert. Gene, die nicht polymorph sind oder nur sehr seltene codierende SNPs enthalten, können ohne weitere Evaluierung in den HTS-Lauf eingehen (Abb. 2).

Wirkstoffoptimierung:

Auch bei der Wirkstoffoptimierung stellt die pharmakogenetische Forschung zusätzliche Informationen zur Verfügung. Ähnlich wie bei der „Wahl der richtigen Targetgen-Variante“, sind aufgrund der Verwendung von *in vitro* Assays bei der Wirkstoffoptimierung vorerst lediglich die codierenden SNPs von praktischer Relevanz (Tab. 1, Abb. 2). Kenntnis über den Einfluss eines SNP auf strukturelle Veränderungen der Bindungstasche erlaubt eine gezielte chemische Modi-

fizierung der Substanz und damit eine Optimierung der Bindungsaffinität für das Zielmolekül. Derartige Target-Wirkstoff-Interaktionassays werden unter Verwendung von Expressions-Konstrukten durchgeführt, die spezifische Varianten des Zielmoleküls in Zelllinien exprimieren. Ein Vorteil der Anwendung der Pharmakogenetik auf dieser Ebene liegt einerseits in der Möglichkeit allelspezifische Liganden zu generieren („personalized drugs“), andererseits kann versucht werden, diejenigen Wirkstoffe auszusuchen, bei denen die Interaktion mit dem Targetprotein durch die Polymorphismen nicht beeinträchtigt werden (allelresistente Liganden). Dies bietet das Potential, Medikamente mit einer gezielten Wirksamkeit zu entwickeln.

Entwicklung von diagnostischen Markern: Schnittstellen zur klinischen Prüfung:

In den späten präklinischen Phasen können die Informationen über SNPs in Targetgenen dazu dienen, robuste diagnostische Assays der funktionell relevantesten SNPs zu entwickeln, die dann für die klinische Genotypisierung von Patienten in der Phase II verwendet werden können. Hier sollten sowohl in codierenden Bereichen liegende SNPs als auch SNPs in regulatorischen Bereichen mit einbezogen werden (Tab. 1). Eine kombinierte Auswertung genotypischer und phänotypischer Daten ermöglicht die Etablierung von Assoziationen zwischen einem bestimmten Genotyp und der

Wirksamkeit eines Medikaments. Diese Informationen können dann in parallel durchgeführten und nachfolgenden Phase II- und III-Studien als prädiktive Marker dienen, um gezielt diejenige Patientengruppe zu behandeln, die auf Grund ihres Genotyps am ehesten von dem Medikament profitieren würde (Patientenstratifizierung).

Expressionsprofile als „drug surrogates“

Der Hauptvorteil der Targetgen-bezogenen Anwendung der Pharmakogenetik in der präklinischen Pharmaforschung liegt in der Möglichkeit, gezielt Substanzen zu entwickeln, die im überwiegenden Teil der Zielpopulation wirksam sein werden. Einschränkend muss jedoch gesagt werden, dass die effiziente Wirkung eines Medikaments multifaktoriell bedingt ist, und die polymorphen Eigenschaften spezifizierter Targetgene nur selten die in vivo Situation vollständig reflektiert. Limitationen liegen in der Schwierigkeit, die komplexen in vivo Zusammenhänge beim Menschen - trotz kombinierter Betrachtung der aus in silico und in vitro Assays gewonnenen Daten - zu simulieren. Eine Lösung dieses Problems liegt in der Verwendung von RNA-Expressionsarrays, die durch die Behandlung von Zelllinien (oder Gewebe) mit ausgewählten Wirkstoffen erzeugt werden und mit Expressionsprofilen bereits bekannter Arzneimittel verglichen werden. Solche Expressionsmuster können als frühzeitige Surrogate zur Beurteilung der potenziellen Wirksamkeit und Toxizität dienen („efficacy and safety drug surrogates“), da sie annähernd das eigentliche in vivo Expressionsprofil wieder spiegeln und eine rechtzeitige Einstellung der Entwicklung problematischer Substanzen gestatten (auch „expression pharmacogenomics“ genannt). Hierbei müssen die einzelnen Gene dann nachträglich isoliert und in Hinblick auf SNPs analysiert werden.

Ökonomische Betrachtung

Ein häufig vorgebrachter Einwand ist, dass die Anwendung der Pharmakogenetik in der Medikamentenentwicklung zu einer unerwünschten Fragmentierung des Markts führen kann. Dem ist jedoch entgegenzuhalten, dass mit Hilfe der Pharmakogenetik

gezielt allelresistente Substanzen entwickelt werden können, die alle Bevölkerungsgruppen erreichen. Darüber hinaus können möglicherweise allelspezifische Substanzen für die häufigsten Varianten hergestellt werden. Es ist anzunehmen, dass die hierbei entstehenden Kosten kompensiert werden durch Einsparungen, die durch rechtzeitige Einstellung der präklinischen Weiterentwicklung von suboptimalen Wirkstoffen erzielt werden. Zwar gibt es in den frühen Phasen der Medikamentenentwicklung keine Garantie dafür, dass das Medikament überhaupt den Markt erreichen wird. Gleichwohl weisen Prognosen darauf hin, dass langfristig gesehen die Kosten für die Implementierung der Pharmakogenetik in der Präklinik geringer sind als die akkumulierten Kosten gescheiterter klinischer Prüfungen. Damit führt der Einsatz der Pharmakogenetik nicht nur zu einer insgesamt effizienteren Medikamentenentwicklung, sondern kann auch über die Kenntnis der polymorphen Eigenschaften von Targetgenen zur Entdeckung diverser neuer Targetgene führen, wodurch sich bereits heute neue Wege zur Entwicklung von Arzneimitteln öffnen.

Anmerkungen

- 1) In diesem Beitrag bezieht sich der Begriff „Targetgene“ bzw. „Targetproteine“ auf die Zielmoleküle, an die ein Wirkstoff bindet und wirksam ist, unabhängig davon, ob es sich hierbei um ein Krankheitsgen handelt.
- 2) Hier bezieht sich der Begriff „candidate genes“ (Kandidatengene) nicht auf putative Krankheitsgene, sondern auf spezifizierte Gene die potenziell bei der Reaktion auf ein Medikament eine Rolle spielen.
- 3) Während der klinischen Prüfung eines Medikaments sind jedoch Vorkenntnisse über den Zusammenhang zwischen seltenen SNPs (zwischen 1%-5%) und einer schweren Nebenwirkung sehr hilfreich, da dies potenziell Schaden von betroffenen Patienten abwenden kann. Hier liegt die Limitation in der sehr geringen Wahrscheinlichkeit, eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem SNP und der Nebenwirkung herstellen zu können. Weiterhin ist die Relevanz der Häufigkeit eines SNP bei der Wirkstoffoptimierung nicht mit der Bedeutung extrem seltener und krankheitsrelevanter Sequenzvarianten zu verwechseln (mit einer Frequenz von <1% als Mutationen bezeichnet; Roses, 2000), die trotz ihrer Seltenheit bei Verfügbarkeit einer ausreichenden Anzahl von der Krankheit betroffener Familien zur Identifizierung des Krankheitsgens führen können.

Literatur

Black R. (2001) GSK bets on the genomic route to safety. *Inpharma* 1280:3-4.

Evans WE, Relling MV. (1999) Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 286:487-91.

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

Judson R, Stephens JC, Windemuth A. (2000) The predictive power of haplotypes in clinical response. *Pharmacogenomics* 1:15-26.

Lindpaintner K (2001) Pharmacogenetics and the future of medical practice: conceptual considerations. *The Pharmacogenomics Journal* 1:23-26.

Roses AD (2000) Pharmacogenetics and the practice of medicine. *Nature* 405:857-65.

Schmitz G, Aslanidis C, Lackner KJ. (2001) Pharmacogenomics: implications for laboratory medicine. *Clin Chim Acta* 308:43-53.

Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, Smith HO, Yandell M, Evans CA et al. (2001) The sequence of the human genome. *Science* 291:1304-51.

Korrespondenzadresse

Dr. Nina S. Heiss
 Merck KGaA Preclinical R&D, Medicinal Chemistry/Bio- and Chemoinformatics
 Frankfurter Str. 250
 64293 Darmstadt
 Tel 0049 6151 72 7211
 Fax 0049 6151 72 3329
 nina.heiss@merck.de