

# Farmakogenetika: individualizirani način liječenja genetičkih poremećaja

---

Đidara, Zrinka

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2012**

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/um:nbn:hr:217:613346>

Rights / Prava: [In copyright/Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)



**SVEU ILIŠTE U ZAGREBU**  
**PRIRODOSLOVNO – MATEMATI KI FAKULTET**  
**BIOLOŠKI ODSJEK**

**FARMAKOGENETIKA : INDIVIDUALIZIRANI NA IN  
LIJE ENJA GENETI KIH POREME AJA**

**FARMACO-GENETICS : AN INDIVIDUALIZED WAY OF  
TREATING GENETIC DISORDERS**

**SEMINARSKI RAD**

Zrinka Čidara

Preddiplomski studij biologije  
(Undergraduate Study of Biology)  
Mentor: prof. dr. sc. Vlatka Zoldoš

Zagreb, 2012

## **SADŽAJ**

1.UVOD .....	3
2. POVIJEST FARMAKOGENETIKE .....	4
3.UNUTRAŠNJI IMBENICI .....	6
3.1 Enzimi koji metaboliziraju lijekove .....	6
3.2 Transporteri i receptori lijekova.....	9
3.2.1. Transporteri lijekova .....	9
3.2.2. Antihipertenzivni lijekovi i receptori .....	9
3.2.3. Antipsihotici i njihovi receptori i transporteri.....	10
4.ETIKA PITANJA .....	12
5.LITERATURA.....	13
6. SAŽETAK.....	17
7. SUMMARY .....	18

# 1.UVOD

Svaki fenotip je produkt interakcije njegovih gena i okoline. Oko 99.9% informacije u procijenjenih 20 000 ljudskih gena je identična od osobe do osobe. Mala razlika u preostalih 0.1% gena prisutna u ljudskim stanicama je „ključ“ svakog pojedinca. Inače ove razlike ne uzrokuju nikakav problem u rastu, razvoju i radu samog tijela pojedinca iako mogu utjecati na osjetljivost pojedinca na određene zdravstvene probleme ili odrediti kako tijelo pojedinca reagira na različite tretmane. Farmakogenetika proučava kako genetičke razlike utječu na raznolikost odgovora na lijekove kod pacijenata. Proučavanje odnosa između genetike i terapeutskih lijekova naziva se farmakogenetika ili farmakogenomika. Farmakogenetika pojavila se neočekivanim odgovorom na lijek i traži genetički uzrok. Farmakogenomika s druge strane pojavila se u potrazi za genetičkim razlikama unutar populacije koje objašnjavaju određeni promatrani odgovor na lijek ili osjetljivost na određene zdravstvene probleme. Ovi se termini koriste kao sinonimi. Termin farmakogenetika dolazi od kombinacije dviju riječi: farmakologija i genetika. Farmakologija proučava kako lijekovi djeluju u tijelu, genetika se bavi molekularnom strukturom i funkcijom gena te ponašanjem gena u kontekstu stanice ili organizma. Dakle, farmakogenetika je znanost koja proučava genetičke faktore koji utječu na to kako će lijek dijelovati. Imbenici koji utječu na to kako pojedinačna reagira na lijekove uključuju njihov vanjski i unutarnji okoliš i ukupno zdravlje, kao i njihov genetički „make-up“. Cilj farmakogenetike je razumjeti ulogu genetičke pozadine pojedinca. Bitno je razumjeti kako genetička pozadina utječe na inkovitost i uspješnost lijeka, kao i predvidjeti koje će se nuspojave najvjerojatnije pojaviti. Razumijevanje ovoga može pomoći u određivanju koji je lijek najbolji za pojedinca ili skupinu.

## 2. POVIJEST FARMAKOGENETIKE

Pojavu farmakogenetke je najavio Sir Archibald Garrod<sup>[1]</sup> u knjizi 1931. god „Inborn Factors in Diseases“ („Uro eni imbenici kod bolesti“) i JBS Haldane<sup>[2]</sup> 1949 .god. koji je predvidio pojavu neobi nih reakcija na lijekove zbog biokemijske individualnosti svakog ovjeka. Neka ranija istraživanja i zapažanja predviđjela su pojavu farmakogenetike. Primjer takvih su uro en kapacitet zakušanja<sup>[3]</sup> za feniltiokarbamida (PTC) 1932.god, lijekovima uzrokovanu porfiriju 1937.god,<sup>[4]</sup> i geneti ka varijacija aktivnosti atropin esteraze kod miševa 1943.god..<sup>[5]</sup> Tijekom Drugog svjetskog rata otkriveno je da lijek protiv malarije primakvin uzrokuje hemoliti ku bolest kod Ameri kih vojnika afri kog porijekla (geneti ka osnova je otkrivena kasnije).<sup>[6],[7]</sup>

50-ih godina 20.st. farmakogenetika je postala priznata znanost. 1956.god. otkrivena je mutacija u genu za butril-kolinesteraza kod pacijenata umrlih od injekcije sukcinilkolina tijekom anestezije.<sup>[8]</sup> 1957.god. opisan je geneti ki nedostatak N-acetyltransferaze, enzima koji uništava izonijazid antituberkulotika.<sup>[9]</sup> Sva ta saznanja i otri a su potakla „Vije e o lijekovima Ameri kog medicinskog udruženja“ da zatraži dr. Motulskya<sup>[10]</sup> da sažme i objavi sve dostupne podatke (1957.god). 1959. god. Vogel je objavio rije farmakogenetika.<sup>[11]</sup>

Klju ni doga aji koji su stvorili interes za farmakogenetiku u klinici su bila otkri a geneti ke varijacije metabolizma debriskivina<sup>[12]</sup> (temeljena na osobnim patnjama dr. Smitha,<sup>[13]</sup>) i sparteina. Otkriveno da je nedostatak enzima citokroma u jetri CYP2D6 odgovoran za oba nedostatka (debreskvin i spartein) te da je ovaj enzim odgovoran za metabolizam oko 60 lijekova.<sup>[15]</sup> Kao što je nedavno opisano,<sup>[16]</sup> detaljna istraživanja otkrila su da postoje mnoge razli ite geneti ke promjene enzima, koje promijene njegove funkcionalne karakteristike. Npr., enzim može biti inaktiviran, ili neka njegova varijanta ne metabolizira odre eni lijek, koji bi normalan i aktivan enzim metabolizirao. Danas je poznato najmanje 42 enzima koji metaboliziraju lijekove koji su genetski variabilni.

Važan iskorak u farmakogenetici se dogodio kad je postalo jasno da se u inci lijekova razlikuju ne samo od osobe do osobe nego i izme u ljudskih populacija.<sup>[17]</sup> Istraživanje metabolizma barbiturata u miješanoj populaciji studenata je otkrilo nedostatak enzimske

akrivnosti samo kod studenata isto noazijskog porijekla i tako potaklo mnoga dalnja istraživanja.<sup>[18]</sup>

Npr. metabolizam debriskvina je prosje no sporiji kod Afrikanaca i Kineza nego kod Europljana, a s druge strane, enzim nije prisutan kod otprilike 7% Europljana, te oko 1% kod ostalih rasa.<sup>[19]</sup> Nedostatak kapaciteta metabolizma alkohola<sup>[20]</sup> kod populacije ljudi u isto noj Aziji smanjuje postotak ovisnosti o alkoholu u ovim populacijama. Razlika može biti uzrokovana razli itom u estaloš u dane varijante u 2 populacije, ili se tip varijante može razlikovati što vodi strukturnoj razlici proteina. Ve ina ovih farmakogeneti kih istraživanja su istraživala posljedice mutacije jednog gena. I ni se da ve ina razlika u odgovorima na lijekove izme u ljudi ili populacija nisu uzrokovane mutacijom jednog gena, nego narušenim funkcijama mnogih gena i okolišnih imbenicima zajedno. To zna i da su razli iti odgovori na lijekove uzrokovani mnogim imbenicima. Ovo otkri e je dovelo do porasta interesa za farmakogenomiku. Zanimanje je poraslo paralelno sa ekpanzijom genetike u podru ju genoma.

Tablica1. Pove anje publikacija vezanih uz farmakogenetiku

(<http://www.diahomes.org/productfiles/20441/remirez.farmacogenetica.pdf>)

Period	Broj objavljenih lanka
1960-1969	147
1970-1979	228
1980-1989	156
1990-1999	603
2000- danas	> 1000
Biljna medicina i farmakogenetika	17 (2000-2008)

### 3. UNUTRAŠNJI IMBENICI

Nasljedni imbenici su bitni jer utje u na kinetiku i dinamiku mnogih lijekova. Varijacija u genima za enzime koji metaboliziraju lijekove, receptore i transportere lijekova je povezana s individualnom varijabilnoš u u u inkovitosti i toksi nosti lijekova.

#### 3.1 Enzimi koji metaboliziraju lijekove

Zna ajan broj dokaza predlaže da polimorfizam jednog nukleotida (SNP, *single nucleotide polymorphism*) u genima koji kodiraju za transportere lijekova, za enzime koji metaboliziraju lijekove, te enzime koji sudjeluju u biosintezi i popravku DNA može odrediti u inkovitost i toksi nost lijekova. Me u enzymima koji metaboliziraju lijekove, citokrom P450 (CYP) proteini su enzimi koji sadrže hem skupinu. Oni su dobro poznati po svojoj sposobnosti oksidativne razgradnje endogenih kemikalija u prehrani, okolišu i lijekovima uklju uju i imunosupresivne lijekove kao ciklosporin i tacrolimus, koji su intenzivno korišteni za sprje avanje akutnog tkivnog odbacivanja nakon masivne transplatacije.<sup>[21],[22]</sup> Postoji 57 CYP gena i u njima su 3 obitelji gena: CYP1, CYP2 i CYP3. To su ve i geni koji doprinose oksidativnom metabolizmu razli itih spojeva.<sup>[23]</sup> Frekvencija razli itih alela CYP obitelji varira me u populacijama prema rasi i etni koj pozadini.<sup>[24]</sup> Npr. postoji 78 zabilježenih varijanti CYP 2D6 koji su povezani sa nuspojavama. Mnogi od ovih polimorfnih gena kodiraju za inaktivni enzim. Ovi inaktivni enzimi mogu proizvesti nuspojave me u pacijentima zbog njihove slabe metaboli ke aktivnosti.<sup>[25]</sup> Sli no, nekoliko inaktiviraju ih geneti kih polimorfizama je zabilježeno kod drugog lana CYP obitelji, gena je CYP2C19, koji je tako er povezan sa nuspojavama. Ovaj enzim je odgovoran za metabolizam inhibitora protonskih pumpa (npr. omperazol i lansoprazol). Otpriike 2-4 % bijelaca i 4% crnaca imaju slab metabolizam omperazola i lansoperazola.<sup>[23]</sup>

Tablica 2. Djelomi na lista lijekova metaboliziranih sitokormom P450 i ostalim enzimima (<http://www.nature.com/tpj/journal/v6/n3/full/6500361a.html>)

Enzim	Lijek
CYP1A2	Imipramine, Tacrine, Propranolol
CYP2C9	Cyclosporine, Nefazodone, Losartan
CYP2C19	Omeprazole, Lansoprazole
CYP2D6	Desipramine, Amitriptyline, Imipramine, Metoprolol, propranolol
CYP3A	Amitriptyline, Cyclosporine, Erythromycin, Imipramine, Losartan, Midazolam, Nefazodone, Omeprazole, Tacrolimus, Lovastatin, Triazolam
Glucuronosyl transferase	Labetalol, Morphine, Naloxone
TPMT	6-mercaptopurine
S-methyltransferase	Captopril

Tablica 3. Djelomi na lista proteina povezanih sa individualnim varijacijama u reakcijama na lijekove (<http://www.nature.com/tpj/journal/v6/n3/full/6500361a.html>)

Proteins	Proteins
CYP 1A2	Multidrug resistant protein 1
CYP 2A6	Serotonin transporter
CYP 2B6	Thiopurine S-methyltransferase
CYP 2C8	Glutathione S-transferase
CYP 2C9	UDP Glucuronosyl transferase
CYP 2C18	Catechol O-methyl transferase
CYP 2C19	Sulfonylurea receptor
CYP 2D6	Dihydropyrimidine dehydrogenase
CYP 2E1	Epoxide hydrolase
CYP 3A4	ATP binding cassette
CYP 3A5	Dopamine receptor
CYP 3A7	Multidrug resistance associated protein 1

Crijevni epitel i jetra sadrže lana obitelji CYP s najve om abundancijom CYP3A i ti enzimi su zaslužni za metabolizam više od polovice terapeutskih lijekova. Njihova aktivnost tako varira me u lanovima dane populacije. Nadalje, ovaj enzim može pro i indukciju (rifamicin) i inhibiciju (inhibitori kalcijevih kanala) ovisno o lijeku, koji može biti odgovoran za njegovu manju ili ve u metaboli ku aktivnost. Unutrašnja individualna varijacija kod imunosupresivnih droga ciklosporina u takrolimusa može biti zbog unutrašnje individualne razlike u ekspresiji CYP3A4 i 3A5 i transportera lijeka P-glikoproteina.<sup>[26]</sup> Geneti ke varijacije identificirane kod CYP3A4 I CYP3A5 gena limitirale su utjecaj na CYP3A posredovan metabolizam lijekova.,<sup>[27]</sup> a time i odre ivanje genotipa za ABCB1 gen može pružiti daljnje zaklju ke za individualizaciju imunosupresivne terapije lijekovima.

## 3.2 Transporteri i receptori lijekova

### 3.2.1. Transporteri lijekova

Geneti ka varijabilnost kod transportera lijekova igra ulogu u otpornosti malignih stanica na antikancerogene agente. Npr., polimorfizam kod gena za ABC vezuju u kazetu (ABC) može utjecati na ekspresiju i funkciju proteina.<sup>[28]</sup> Navedeno može biti razlogom nuspojava i umanjene u inkovitosti tretmana. Jedan zna ajan primjer je smanjen metabolizam metatreksata kod odre enih pacijenata koji uzrokuje predoziranje metatreksatom i nefrotoksi nost (otrovno djelovanje nekih supstanci na bubrege). Tu se javlja heterozigotna mutacija u ABCC2 genu za aminkoiselinu arginin.<sup>[29]</sup> On kodira za ljudski protein MPR2 otporan na više lijekova. Ova mutirana regija je povezana sa afinitetom prema supstratu, a time i mutirani protein ima reducirana razinu eliminacije metatreksata. U nekim slu ajevima, duga upotreba metatroksata inducira panitopeniju (stanje u kojem je samnjen broj bijelih, crvenih krvnih stanica i trombocita).<sup>[30]</sup> Poznato je da polimorfizmi ne moraju uvijek rezultirati defektnim proteinima. Npr., kod gena rezistentnog na više lijekova (MDR1), odre eni polimorfizmi nemaju u inka na odgovor na lijek.<sup>[31]</sup> Farmakološka istraživanja vezana uz transportere lijekova su korisna za predvi anje pacijenata koji su ugroženi barem u nekim slu ajevima.

### 3.2.2. Antihipertenzivni lijekovi i receptori

Antihipertenzivi jesu lijekovi za lije enje hipertenzije (ili hipertonije), bolesti poznatije kao povišeni krvni tlak. Hipersenzitivna reakcija može potencijalno biti smrtno opasna i ona predstavlja tre inu svih nuspojava.<sup>[32]</sup> Ve ina istraživanja do danas nije uspjela na i poveznicu izme u polimorfizma TNF (*Tumor necrosis factor* ) i kardiomiopatije i koronarnih bolesti arterija.<sup>[33]</sup> Varijacije u 2 gena koja kodiraju enzim za angiotensin i endotelnu sintezu ugljkovog monoksida utje e na efekte standardne terapije.<sup>[34]</sup> Nadalje, polimorfizam u promotoru za gama podjedinicu natrijevog kanala je zna ajno povezan sa odgovorom krvnog tlaka na hidroklorotiazid.<sup>[35]</sup> Sli no, SNP-ovi u genima za angiotensinogen (T1198C), apoliprotein B (G10108A) i adrenoreceptor alfa 2A ( A1817G) zna ajno sudjeluju u promjeni u masi lijeve klijetke tijekom antihipertenzivnog tretmana.<sup>[36]</sup> Iako uobi ajene varijante gena mogu utjecati na odgovor krvnog tlaka na odre enu vrstu antihipertensivnog lijeka, istraživanja polimorfizama su dala opre ne rezultate.<sup>[37]</sup> Npr., polimorfizam u genu za alfa 2B adrenergi ni receptor ne pokazuje nikakvu vezu s odgovorom na azopexol.<sup>[38]</sup>

Međutim, bolesnici s varijantom Gly 389 koji su homozigoti za varijantu Ser49 gena za beta-adrenergi ni receptor zahtjevaju već u kolичini lijekova protiv srčanog zatajenja.<sup>[39],[40]</sup> Slijedeći, u slučaju astme koja uzrokuje znatanje ekonomske troškove i smrtnost, pacijenti pokazuju znatanu individualnu varijaciju u odgovoru na beta-agoniste koji djeluju na beta 2 adrenergi ni receptor. Uzrok tome može biti jedan nesinonimni polimorfizam (I772M) u genu adenil ciklaza tipa 9 (AC9). Ova varijacija rezultira padom katalitičke aktivnosti enzima (M772) i tako mijenja odgovor na albuterol u prisutnosti kortikosteroida.<sup>[41]</sup> Dodatno, u indijskoj populaciji, odgovor na lijek salbutamolom pacijenata oboljelih od astme ovisi o polimorfizmu beta 2 adrenergi nog receptora.<sup>[42]</sup>

### 3.2.3. Antipsihotici i njihovi receptori i transporteri

Postoji znatanje varijabilnost u djelotvornosti antipsihotika. Npr., u slučaju poremećaja raspoloženja, otprilike 30-40% pacijenata ne odgovara u potpunosti na farmakološki tretman.<sup>[43],[44]</sup> Otkriveno je da polimorfizam dužine promotora serotonininskog transportera ima ulogu u patogenezu poremećaja raspoloženja kao i u terapijskom odgovoru na serotonergi ke lijekove.<sup>[45]</sup> Kod pacijenata oboljelih od šizofrenije, taq I polimorfizam u dopamin D2 receptoru je povezan sa znatnim poboljšanjem simptoma nakon primjene. Slijedeće, alel Gly 9 (Ser 9 Gly) dopamin D3 receptora i polimorfizam His 452 Tyr u genu za 5-hidroksitriptamin 2A receptor (5-HT2A) je povezan sa odgovorom na klozapin. To se da je nuspojava (povećanje tjelesne mase) potaknuta antipsihoticima povezana sa alemom 759C gena za 5-HT2C receptor. Nadalje, varijanta Gly9 dopamina D3, 102C varijanta 5-HT2A i Ser 23 - varijanta 5-HT2C receptora u žena povećavaju tardivnu diskineziju (nevoljni pokreti).<sup>[46],[47]</sup>

Epilepsija je teška bolest za lijekove jer različiti pacijenti zahtjevaju različite razine doza lijekova, a neki pacijenti ak mogu doživjeti nuspojave u vidu povećanja napadaja, depresije i dvostrukog višenje (dvoslika). U cilju kontrole epilepsije, lijekovi kao fenitoin i karbamazepin su intenzivno propisivani diljem svijeta. Trenutno je procjenjena alelska varijacija između pojedinaca koja se oslanja na prijašnju identifikaciju gena i terapeutske učinkove antipsihotika kod kandidata.<sup>[48]</sup> Nedavno, varijante u genima CYP2C9 i SCN1A (kodirajući za protein koji pomaže u kontroli električne aktivnosti u stanicama mozga) su znatanje ešte kod pacijenata liječenih sa većim dozama fenitoina i karbamazepina.<sup>[49]</sup> Farmakootorna epilepsija je već u kliničkom problem kod epilepsije. To može biti zbog više razloga, ali transporteri koji prenose više lijekova mogu imati ključnu ulogu u fenotipovima

koji pokazuju otpornost. Međutim, istraživanja na jednoj varijanti gena ABCB1 za sada su dala neuvjerljive dokaze.<sup>[50]</sup> Slično, dugoročno liječenje pacijenata oboljelih od Parkinsonove bolesti sa L-Dopa uzrokuje diskineziju kod nekih pacijenata i to može biti zbog genetičkog polimorfizma.<sup>[51]</sup> Nadalje, ovisnost o drogama je veliki društveni i medicinski problem. Istraživanja su pokazala znatan utjecaj genetičkih faktora na ovisničke bolesti.<sup>[52],[53],[54],[55]</sup>

## 4. ETIKA PITANJA

Ideja o individualno ciljanoj terapiji lijekovima je veoma privlačna, ali je vrlo vjerojatno da će biti jako skupa, te utjecati na cijenu i dostupnost lijekova. Budućnost farmakogenetike će vjerojatno biti razvoj lijekova koji djeluju na određenu populacijsku grupu. Ciljanje određene grupe unutar populacije, bez obzira koliko dobronamjerno bilo, ima nesretnu prošlost kao npr. sa određivanjem populacijske grupe srpske anemije ranih 70ih kod afričkih amerikanaca u SAD-a bez odgovaranja o obrazovanju. Svi programi će trebati biti dobro isplanirani da se izbjegne stigmatizacija na temelju nacionalnosti. Tako da, pretpostavka da ne svaka rasa može odrediti njegov genetički profil za reakciju na lijek je samo po sebi problematična jer ne će svi ljudi koji pripadaju određenoj etničkoj grupi imati iste genetičke varijacije. Moguće je posljedica takvog genetičkog profiliranja je također uskraćivanje liječenja na temelju rase ako farmakogenetički test koji je mogao odrediti preciznije kako bi pojedinac reagirao na lijek nije bio dostupan. To može značiti da ljudi iz različitih etničkih skupina koji boluju od istog stanja bolesti biti različito liječeni.

## 5. LITERATURA

- [1] Garrod, Archibald E., Inborn Factors in Disease: An Essay, Oxford University Press: New York, NY.
- [2] Haldane JBS, Disease and evolution, Ric Sci 1949; 19: 68–75.
- [3] Snyder LH, Studies in human inheritance. IX. The inheritance of taste sensitivity in man, Ohio J Sci 1932; 32: 436–440.
- [4] Waldenstrom J., Studien über Porphyrie. Acta Med Scand 1937; 82(Suppl): 254–258.
- [5] Sawin PB, Glick D. Hydrolysis of atropine by esterase present in rabbit serum. Proc Natl Acad Sci USA 1943; 29: 55–59.
- [6] Beutler E. Study of glucose-6-phosphate dehydrogenase: history and molecular biology. Am J Hematol 1993; 44: 215–216.
- [7] Luzzatto L, Mehta A, Vulliamy T. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds). The Metabolic and MolecularBases of Inherited Disease. McGraw-Hill: New York, NY, 2001 pp 4517–4553.
- [8] Kalow W. Familial incidence of low pseudocholinesterase level. Lancet 1956: 576.
- [9] Bonicke R, Lisboa BP. Über die Erbbedingtheit der intraindividuellen Konstanz der Isoniazidausscheidung beim Menschen. Naturwissenschaften 1957; 44: 314–320.
- [10] Motulsky AG. Drug reactions, enzymes, and biochemical genetics. J Am Med Assoc 1957; 165: 835–837.
- [11] Vogel F. Moderne Probleme der Humangenetic. Ergeb Inn Med Kinderheilkd 1959; 12: 52–125.
- [12] Mahgoup A, Dring L, Idle JR, Lancaster R, Smith RL. Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. Lancet 1977; 2: 584–586.
- [13] Smith R. The discovery of the debrisoquine hydroxylation polymorphism: scientific and clinical impact and consequences. Toxicology 2001; 168: 11–19.
- [14] Eichelbaum M, Spanbrucker N, Steinke BDengler HJ. Defective N-oxydation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect. Eur J Clin Pharmacol 1997; 16: 183–187.
- [15] Maraz D, Legrand M, Sabbagh N *et al.* Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. Pharmacogenetics 1997; 7: 197–202.
- [16] Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. Pharmacogenomics J 2005; 5: 6–13.
- [17] Kalow W. Ethnic differences in drug metabolism. Clin Pharmacokinetic 1982; 7: 373–400.
- [18] Kalow W, Tang BK, Kadar D *et al.* A method to study drug metabolism in populations: racial differences in amobarbital metabolism. Clin Pharmacol Ther 1979; 6: 766–776.
- [19] Kalow W. Interethnic differences in drug response. In: Kalow W, Meyer UA, Tyndale RF (eds). Pharmacogenomics. Marcel Dekker Inc., New York, 2001 pp 109–134.

- [20] Oroszi G, Goldman D. Alcoholism: genes mechanisms. *Pharmacogenomics* 2004; 5: 1037–1048.
- [21] Szekeres T, Haushofer A. Clinical pharmacogenetics of immunosuppressive drugs in organ transplantation. *Pharmacogenomics* 2005; 6: 163–168.
- [22] Hesselink DA, van Gelder T, van Schaik RH. The pharmacogenetics of calcineurin inhibitors: one step closer toward individualized immunosuppression? *Pharmacogenomics* 2005; 6: 323–337.
- [23] Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med* 2005; 352: 2211–2221.
- [24] Xie H-G, Kim RB, Wood AJJ, Stein CM. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 815–850.
- [25] de Leon J, Susce MT, Pan RM, Fairchild M, Koch WH, Wedlund PJ. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 15–27.
- [26] Hesselink DA, van Gelder T, van Schaik RH. The pharmacogenetics of calcineurin inhibitors: one step closer toward individualized immunosuppression? *Pharmacogenomics* 2005; 6: 323–337.
- [27] He P, Court MH, Greenblatt DJ, Von Moltke LL. Genotype-phenotype associations of cytochrome P450 3A4 and 3A5 polymorphism with midazolam clearance *in vivo*. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 373–387.
- [28] Lepper ER, Nooter K, Verweij J, Acharya MR, Figg WD, Sparreboom A. Mechanism of resistance to anticancer drugs: the role of the polymorphic ABC transporters ABCB1 and ABCG2. *Pharmacogenomics* 2005; 6: 115–138.
- [29] Hulot JS, Villard E, Maguy A, Morel V, Mir L, Tostivint I *et al*. A mutation in the drug transporter gene ABCC2 associated with impaired methotrexate elimination. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 277–285.
- [30] Lim AY, Gaffney K, Scott DG. Methotrexate-induced pancytopenia: serious and under reported? Our experience of 25 cases in 5 years. *Rheumatology* 2005; 44: 1051–1055.
- [31] Sills GJ, Mohanraj R, Butler E, McCrindle S, Collier L, Wilson EA *et al*. Lack of association between the C3435T polymorphism in the human multidrug resistance (MDR1) gene and response to antiepileptic drug treatment. *Epilepsia* 2005; 46: 643–647.
- [32] Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 309–316.
- [33] Vadlamani L, Iyenger S. Tumor necrosis factor alpha polymorphism in heart failure cardiomyopathy. *Congest Heart Fail* 2004; 10: 289–292.
- [34] McNamara DM. Pharmacogenetics in heart failure: genomic markers of endothelial and neurohumoral function. *Congest Heart Fail* 2004; 10: 302–308.
- [35] Maitland-van der zee AH, Turner ST, Schwartz GL, Chapman AB, Klungel OH, Boerwinkle E. A multilocus approach to the antihypertensive pharmacogenetics of hydrochlorothiazide. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 287–293.
- [36] Liljedahl U, Kahan T, Malmqvist K, Melhus H, Syvanen AC, Lind L, Kurland L. Single nucleotide polymorphisms predict the change in left ventricular mass in response to antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2005; 22: 2273–2275.
- [37] Mellen PB, Herrington DM. Pharmacogenomics of blood pressure response to antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2005; 23: 1311–1325.
- [38] King D, Etzel JP, Chopra S, Smith J, Cadman PE, Rao F *et al*. Human response to alpha 2-adrenergic agonist stimulation studied in an isolated vascular bed *in*

- vivo*: biphasic influence of dose, age, gender and receptor genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 388–403.
- [39] Terra SG, Pauly DF, Lee CR, Patterson JH, Adams KF, Schofield RS *et al.* beta-adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/extended release in heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77: 127–137.
  - [40] Taylor MR, Bristow MR. The emerging pharmacogenomics of the beta-adrenergic receptors. *Congest Heart Fail* 2004; 10: 281–288.
  - [41] Tantisira KG, Small KM, Litonjua AA, Weiss ST, Liggett SB. Molecular properties and pharmacogenetics of a polymorphism of adenylyl cyclase type 9 in asthma: interaction between beta-agonist and corticosteroid pathways. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 1671–1677.
  - [42] Kukreti R, Bhatnagar P, B-Rao C, Gupta S, Madan B, Das C *et al.* Beta (2)-adrenergic receptor polymorphisms and response to salbutamol among Indian asthmatics. *Pharmacogenomics* 2005; 6: 399–410.
  - [43] Serrette A, Artioli P, Quartesan R. Pharmacogenetics in the treatment of depression: pharmacodynamic studies. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15: 61–67.
  - [44] Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. *JAMA* 2005; 293: 596–608.
  - [45] Rybakowsky JK, Suwalska A, Czerski PM, Dmitrzak-Weglarcz M, Leszczynska-Rodziewicz A, Hauser J. Prophylactic effect of lithium in bipolar affective illness may be related to serotonin transporter genotype. *Pharmacol Rep* 2005; 57: 124–127.
  - [46] Reynolds GP, Yao Z, Zhang X, Sun J, Zhang Z. Pharmacogenetics of treatment in first-episode schizophrenia: D3 and 5-HT2C receptor polymorphisms separately associate with positive and negative symptom response. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 143–151.
  - [47] Wilfert B, Zaal R, Brouwers JR. Pharmacogenetics as a tool in the therapy of schizophrenia. *Pharm World Sci* 2005; 27: 20–30.
  - [48] Ferraro TN, Buono RJ. The relationship between pharmacology of antiepileptic drugs and human gene variation: an overview. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 18–36.
  - [49] Tate SK, Depondt C, Sisodiya SM, Cavalleri GL, Schorge S, Soranzo N *et al.* Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 5507–5512.
  - [50] Soranzo N, Goldstein DB, Sisodiya SM. The role of common variation in drug transporter genes in refractory epilepsy. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 1305–1312.
  - [51] Linazasoro G. New ideas on the origin of L-Dopa-induced dyskinesias: age, genes and neural plasticity. *Trends Pharmacol Sci* 2005; 26: 391–397.
  - [52] Stamer UM, Bayerer B, Stuber F. Genetics and variability in opioid response. *Eur J Pain* 2005; 9: 101–104.
  - [53] Kreek MJ, Bart G, Lilly C, LaForge KS, Nielsen DA. Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments. *Pharmacol Rev* 2005; 57: 1–26.
  - [54] Gourlay GK. Advances in opioid pharmacology. *Support Care Cancer* 2005; 13: 153–159.
  - [55] Mogil JS, Ritchie J, Smith SB, Strasburg K, Kaplan L, Wallace MR *et al.* Melanocortin-1 receptor gene variants affect pain and (micro)-opioid analgesin in mice and humans. *J Med Genet* 2005; 42: 583–587.

- [56] <http://www.nature.com/tpj/journal/v6/n3/full/6500361a.html>
- [57] <http://www.nature.com/tpj/journal/v6/n1/full/6500338a.html>
- [58] <http://www.genetics.edu.au/Information/Genetics-Fact-sheets/PharmacogeneticsPharmacogenomicsFS25>
- [59] <http://www.bv.fapesp.br/en/projetos-regulares/27907/farmacogenetics-tool-clinical-decision-making/>
- [60] <http://www.diahome.org/productfiles/20441/remirez.farmacogenetica.pdf>
- [61] <http://www.discoverymedicine.com/related/2/735/>
- [62] [http://hr.wikipedia.org/wiki/Glavna\\_stranica](http://hr.wikipedia.org/wiki/Glavna_stranica)
- [63] [http://www.in.cnr.it/project\\_data.php?PID=21](http://www.in.cnr.it/project_data.php?PID=21)
- [64] [http://www.ricercaitaliana.it/firb/dettaglio\\_firb\\_en-RBNE01NR34.htm](http://www.ricercaitaliana.it/firb/dettaglio_firb_en-RBNE01NR34.htm)
- [65] [http://www.med.nagoya-u.ac.jp/medlib/nagoya\\_j\\_med\\_sci/7412/13\\_Tamura.pdf](http://www.med.nagoya-u.ac.jp/medlib/nagoya_j_med_sci/7412/13_Tamura.pdf)
- [66] <http://www.cwbpi.com/AIDS/reports/ADR2009Lazarou.pdf>
- [67] <http://www.health.gov.au/internet/nhhrc/publishing.nsf/Content/187-interim%20-%20Submission%20-%20Royal%20College%20of%20Pathologists%20of%20Australasia%20%28Attachment%20A%29.pdf>
- [68] <http://www.courses.ahc.umn.edu/pharmacy/5822/genomictrial.pdf>
- [69] <http://www.benthamscience.com/ccp/samples/ccp2-1/0002CCP.pdf>
- [70] <http://ki.se/content/1/c6/01/25/26/Ingelman-TIPS.pdf>
- [71] [http://www.ujaen.es/investiga/inmunoge/gmo/seminarios/GENETICAYSOCIEDAD/P\\_HARMACOGENETICS\\_1.pdf](http://www.ujaen.es/investiga/inmunoge/gmo/seminarios/GENETICAYSOCIEDAD/P_HARMACOGENETICS_1.pdf)

## 6. SAŽETAK

Razlika u reakciji na lijek je vrlo esta kod pacijenata. U novije vrijeme, farmakogenetika se bavi mnoštvom reakcija na lijekove me u pacijentima. Razli ita reakcija na lijek je uvjetovana raznim razlozima kao što su geneti ka konstitucija, okolišni imbenici i doziranje lijeka. Otkri a farmakogenetike su društveno, medicinski, znanstveno i gospodarski bitni. U budu nosti e geneti ko profiliranje populacije omogu iti zdravstvenoj skrbi predvi anje reakcije na lijekove i razvoj DNA testova. Ne možemo se uvijek osloniti na farmakogenetiku u reakciji na lijekove jer postoje i negeneti ki faktori koji mogu utjecati na reakciju i tako prouzro iti poteško e pri dijagnozi i odabiru lijeka. Ipak, ušli smo u novu eru farmakogenetike, koja se ini jako obe avaju om u potpori donošenja terapeutske odluke, predvi anju pacijenata koji e najvjerojatnije dobro reagirati na odre eni lijek ili kod kojih e lijek polu iti optimalne rezultate.

## 7. SUMMARY

The difference in drug response is very common among patients. Recently, pharmacogenetics is dealing with variety of responses to medications for patients. The different response to drugs due to various reasons such as genetics constitutions, environmental factors and drug dosages. Findings from pharmacogenetics are socially, medically, scientifically and economically important. Genetic profiling of the population in the future will allow medical care predicting drug response or the development of DNA tests. We can not always rely on pharmacogenetics base drug response because there are also non-genetic factors that can affect the response to drug, thus causing difficulty in diagnosis and choice of drug. Now, we have entered a new era with pharmacogenetics, which appear highly promising in enhancing the support to therapeutic decision-making, predicting patients who are most likely to respond best to a particular drug, or in whom the drug will yield optimal effects.