

**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 idara
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. ETI KA 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 identično od osobe do osobe. Mala razlika u preostalim 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 određeni zdravstveni problem 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 terapijskih lijekova naziva se farmakogenetika ili farmakogenomika. Farmakogenetika počinje s neekvivalentnim odgovorom na lijek i traži genetički uzrok. Farmakogenomika s druge strane počinje u potrazi za genetičkim razlikama unutar populacije koje objašnjavaju određeni promatrani odgovor na lijek ili osjetljivost na određeni zdravstveni problem. Ovi se termini koriste kao sinonimi. Termin farmakogenetika dolazi od kombinacije dvije 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 se lijek djelovao. Čimbenici koji utječu na to kako pojedinac 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 učinkovitost 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 farmakogenetike je najavio Sir Archibald Garrod^[1] u knjizi 1931. god. „Inborn Factors in Diseases“ („Urođeni defekti kod bolesti“) i JBS Haldane^[2] 1949. god. koji je predvidio pojavu neobičnih reakcija na lijekove zbog biokemijske individualnosti svakog pojeka. Neka ranija istraživanja i zapažanja predviđela su pojavu farmakogenetike. Primjer takvih su urođeni kapacitet zakušanja^[3] za feniltiokarbamida (PTC) 1932. god, lijekovima uzrokovana porfirija 1937. god,^[4] i genetička varijacija aktivnosti atropin esteraze kod miševa 1943. god..^[5] Tijekom Drugog svjetskog rata otkriveno je da lijek protiv malarije primakvin uzrokuje hemolitičku bolest kod Američkih vojnika afričkog porijekla (genetička osnova je otkrivena kasnije).^{[6],[7]}

50-ih godina 20. st. farmakogenetika je postala priznata znanost. 1956. god. otkrivena je mutacija u genu za butiril-kolinesterazu kod pacijenata umrlih od injekcije sukcinilkolina tijekom anestezije.^[8] 1957. god. opisan je genetički nedostatak N-acetiltransferaze, enzima koji uništava izonijazid antituberkulotika.^[9] Sva ta saznanja i otkrića su potakla „Vijeće o lijekovima Američkog medicinskog udruženja“ da zatraži dr. Motulskya^[10] da sažme i objavi sve dostupne podatke (1957. god). 1959. god. Vogel je objavio riječ farmakogenetika.^[11]

Ključni događaji koji su stvorili interes za farmakogenetiku u klinici su bila otkrića genetičke varijacije metabolizma debriskivina^[12] (temeljena na osobnim patnjama dr. Smitha,^[13]) i sparteina. Otkriveno da je nedostatak enzima citokroma u jetri CYP2D6 odgovoran za oba nedostatka (debriskvin i spartein) te da je ovaj enzim odgovoran za metabolizam oko 60 lijekova.^[15] Kao što je nedavno opisano,^[16] detaljna istraživanja otkrila su da postoje mnoge različite genetičke promjene enzima, koje promijene njegove funkcionalne karakteristike. Npr., enzim može biti inaktivan, ili neka njegova varijanta ne metabolizira određeni lijek, koji bi normalan i aktivan enzim metabolizirao. Danas je poznato najmanje 42 enzima koji metaboliziraju lijekove koji su genetski varijabilni.

Važan iskorak u farmakogenetici se dogodio kad je postalo jasno da se uinci lijekova razlikuju ne samo od osobe do osobe nego i između u ljudskih populacija.^[17] Istraživanje metabolizma barbiturata u miješanoj populaciji studenata je otkrilo nedostatak enzimske

aktivnosti samo kod studenata isto noazijskog porijekla i tako potaklo mnoga daljnja istraživanja.^[18]

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.^[19] Nedostatak kapaciteta metabolizma alkohola^[20] 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. ini 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.diahome.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 utječu na kinetiku i dinamiku mnogih lijekova. Varijacija u genima za enzime koji metaboliziraju lijekove, receptore i transportere lijekova je povezana s individualnom varijabilnošću u inkovitosti i toksičnosti lijekova.

3.1 Enzimi koji metaboliziraju lijekove

Značajan 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 toksičnost lijekova. Među enzimima 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 uključujući i imunosupresivne lijekove kao ciklosporin i tacrolimus, koji su intenzivno korišteni za sprječavanje akutnog tkivnog odbacivanja nakon masivne transplantacije.^{[21],[22]} Postoji 57 CYP gena i u njima su 3 obitelji gena: CYP1, CYP2 i CYP3. To su veći geni koji doprinose oksidativnom metabolizmu različitih spojeva.^[23] Frekvencija različitih alela CYP obitelji varira među populacijama prema rasi i etničkoj pozadini.^[24] Npr. postoji 78 zabilježenih varijanti CYP 2D6 koji su povezani sa nuspojavama. Mnogi od ovih polimorfnih gena kodiraju za inaktivan enzim. Ovi inaktivni enzimi mogu proizvesti nuspojave među pacijentima zbog njihove slabe metaboličke aktivnosti.^[25] Slično, nekoliko inaktivirajućih genetičkih polimorfizama je zabilježeno kod drugog člana CYP obitelji, gena je CYP2C19, koji je također povezan sa nuspojavama. Ovaj enzim je odgovoran za metabolizam inhibitora protonске pumpe (npr. omeprazol i lansoprazol). Otprilike 2-4 % bijelaca i 4% crnaca imaju slab metabolizam omeprazola i lansoprazola.^[23]

Tablica 2. Djelomi na lista lijekova metaboliziranih sitokromom 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	Caprtopril

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 <i>S</i> -methyltransferase
CYP 2C8	Glutathione <i>S</i> -transferase
CYP 2C9	UDP Glucuronosyl transferase
CYP 2C18	Catechol <i>O</i> -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 lina obitelji CYP s najvećom abundancijom CYP3A i ti enzimi su zaslužni za metabolizam više od polovice terapijskih lijekova. Njihova aktivnost također varira među članovima dane populacije. Nadalje, ovaj enzim može promicati indukciju (rifamicin) i inhibiciju (inhibitori kalcijevih kanala) ovisno o lijeku, koji može biti odgovoran za njegovu manju ili veću metaboličku aktivnost. Unutrašnja individualna varijacija kod imunosupresivnih droga ciklosporina i takrolimusa može biti zbog unutrašnje individualne razlike u ekspresiji CYP3A4 i 3A5 i transportera lijeka P-glikoproteina.^[26] Genetičke varijacije identificirane kod CYP3A4 i CYP3A5 gena limitirale su utjecaj na CYP3A posredovan metabolizam lijekova,^[27] a time i određivanje genotipa za ABCB1 gen može pružiti daljnje zaključke 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.^[28] Navedeno može biti razlogom nuspojava i umanjene učinkovitosti tretmana. Jedan značajan primjer je smanjen metabolizam metatreksata kod određenih pacijenata koji uzrokuje predoziranje metatreksatom i nefrotoksičnost (otrovno djelovanje nekih supstanci na bubrege). Tu se javlja heterozigotna mutacija u *ABCC2* genu za aminokiselinu arginin.^[29] On kodira za ljudski protein MRP2 otporan na više lijekova. Ova mutirana regija je povezana sa afinitetom prema supstratu, a time i mutirani protein ima reduciranu razinu eliminacije metatreksata. U nekim slučajevima, duga upotreba metatreksata inducira panitopeniju (stanje u kojem je smanjen broj bijelih, crvenih krvnih stanica i trombocita).^[30] Poznato je da polimorfizmi ne moraju uvijek rezultirati defektnim proteinima. Npr., kod gena rezistentnog na više lijekova (*MDR1*), određeni polimorfizmi nemaju uink na odgovor na lijek.^[31] Farmakološka istraživanja vezana uz transportere lijekova su korisna za predviđanje pacijenata koji su ugroženi barem u nekim slučajevima.

3.2.2. Antihipertenzivni lijekovi i receptori

Antihipertenzivi jesu lijekovi za liječenje hipertenzije (ili hipertenzije), bolesti poznatije kao povišeni krvni tlak. Hipersenzitivna reakcija može potencijalno biti smrtno opasna i ona predstavlja trećinu svih nuspojava.^[32] Većina istraživanja do danas nije uspjela na i poveznici između polimorfizma *TNF* (*Tumor necrosis factor*) i kardiomiopatije i koronarnih bolesti arterija.^[33] Varijacije u 2 gena koja kodiraju enzim za angiotensin i endotelnu sintetazu ugljikovog monoksida utječu na efekte standardne terapije.^[34] Nadalje, polimorfizam u promotoru za gama podjedinicu natrijevog kanala je značajno povezan sa odgovorom krvnog tlaka na hidroklorotiazid.^[35] Slično, SNP-ovi u genima za angiotensinogen (T1198C), apolipoprotein B (G10108A) i adrenoreceptor alfa 2A (A1817G) značajno sudjeluju u promjeni u masi lijeve klijetke tijekom antihipertenzivnog tretmana.^[36] Iako uobičajene varijante gena mogu utjecati na odgovor krvnog tlaka na određenu vrstu antihipertenzivnog lijeka, istraživanja polimorfizama su dala oprečne rezultate.^[37] Npr., polimorfizam u genu za alfa 2B adrenergični receptor ne pokazuje nikakvu vezu s odgovorom na azopexol.^[38]

Me utim, bolesnici s varijantom Gly 389 koji su homozigoti za varijantu Ser49 gena za beta-adrenergi ni receptor zahtjevaju ve u koli inu lijekova protiv sr anog zatajenja.^{[39],[40]} Sli no, u slu aju astme koja uzrokuje zna ajne ekonomske troškove i smrtnost, pacijenti pokazuju zna ajanu 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 kataliti ke aktivnosti enzima (M772) i tako mijenja odgovor na albuterol u prisutnosti kortikosteroida.^[41] Dodatno, u indijskoj populaciji, odgovor na lije enje salbutamolom pacijenata oboljelih od astme ovisi o polimorfizmu beta 2 adrenergi nog receptora.^[42]

3.2.3. Antipsihotici i njihovi receptori i transporteri

Postoji zna ajna varijabilnost u djelotvornosti antipsihotika. Npr., u slu aju poreme aja raspoloženja, otprilike 30-40% pacijenata ne odgovara u potpunosti na framakološki tretman.^{[43],[44]} Otkriveno je da polimorfizam dužine promotora serotoninskog transportera ima ulogu u patogenezu poreme aja raspoloženja kao i u terapijskom odgovoru na serotonergeri ke lijekove.^[45] Kod pacijenata oboljelih od shizofrenije, taq I polimorfizam u dopamin D2 receptoru je povezan sa znatnim poboljšanjem simptoma nakon lije enja. Sli no, 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. ini se da je nuspojava (pove anje tjelesne mase) potaknuta antipshoticima povezana sa alelom 759C gena za 5-HT2C receptor. Nadalje, varijanta Gly9 dopamina D3 , 102C varijanta 5-HT2A i Ser 23 - varijanta 5-HT2C receptora u žena pove avaju tardivnu diskineziju (nevoljni pokreti).^{[46],[47]}

Epilepsija je teška bolest za lije nje jer razli iti pacijenti zahtjevaju razli ite raspone doza lijekova, a neki pacijenti ak mogu doživjeti nuspojave u vidu pove anja napadaja, depresije i dvostruko vi enje (dvoslika). U cilju kontrole epilepsije, lijekovi kao fenition i karbamazepin su intenzivno propisivani diljem svijeta. Trenutno je procjenjena alelska varijacija izme u pojedinaca koja se oslanja na prijašnju identifikaciju gena i terapijske u inke antispihotika kod kandidata.^[48] Nedavno, varijante u genima CYP2C9 i SCN1A (kodira za protein koji pomaže u kontroli elektri ne aktivnosti u stanicama mozga) su zna ajno eš e kod pacijenata lije enih sa ve im dozama fenotionina i karbamazepina.^[49] Farmakootporna epilepsija je ve i klini ki problem kod epilepsije. To može biti zbog više razloga, ali transporteri koji prenose više lijekova mogu imati klju nu ulogu u fenotipovima

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

4. ETNIČKA 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 populacija, bez obzira koliko dobronamjerno bilo, ima nesretnu prošlost kao npr. sa određivanjem populacijske grupe srpaste anemije ranih 70ih kod afričkih Amerikanaca u SAD-a bez odgovarajućeg obrazovanja. Svi programi će trebati biti dobro isplanirani da se izbjegne stigmatizacija na temelju nacionalnosti. Također, pretpostavka da nekoj rasi može odrediti njegov genetički profil za reakciju na lijek je samo po sebi problematična jer neće svi ljudi koji pripadaju određenoj etničkoj grupi imati iste genetičke varijacije. Moguća 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 uber Porphyrrie*. *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 Molecular Bases 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. *Uber 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-Weglarczyk 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] Wilffert 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] Linzasoro 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
- [63] http://www.in.cnr.it/project_data.php?PID=21
- [64] 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
- [66] <http://www.cwbpi.com/AIDS/reports/ADR2009Lazarou.pdf>
- [67] [http://www.health.gov.au/internet/nhhrc/publishing.nsf/Content/187-interim/\\$FILE/187%20-%20Submission%20-%20Royal%20College%20of%20Pathologists%20of%20Australasia%20%28Attachment%20A%29.pdf](http://www.health.gov.au/internet/nhhrc/publishing.nsf/Content/187-interim/$FILE/187%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.benthamsience.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

6.SAŽETAK

Razlika u reakciji na lijek je vrlo česta kod pacijenata. U novije vrijeme, farmakogenetika se bavi mnoštvom reakcija na lijekove među pacijentima. Različita reakcija na lijek je uvjetovana raznim razlozima kao što su genetska konstitucija, okolišni čimbenici i doziranje lijeka. Otkrića farmakogenetike su društveno, medicinski, znanstveno i gospodarski bitni. U budućnosti će genetsko profiliranje populacije omogućiti zdravstvenoj skrbi predviđanje reakcije na lijekove i razvoj DNA testova. Ne možemo se uvijek osloniti na farmakogenetiku u reakciji na lijekove jer postoje i negenetski faktori koji mogu utjecati na reakciju i tako prouzročiti poteškoće pri dijagnozi i odabiru lijeka. Ipak, ušli smo u novu eru farmakogenetike, koja se čini jako obećavajućom u potpori donošenja terapijske odluke, predviđanje pacijenata koji će najvjerojatnije dobro reagirati na određeni lijek ili kod kojih će lijek polučiti 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.