



Foto:  
van den Heuvel

## Pharmakogenomik

# Kommt die maßgeschneiderte Pille?

Margret R. Hoehe  
Sascha Sauer

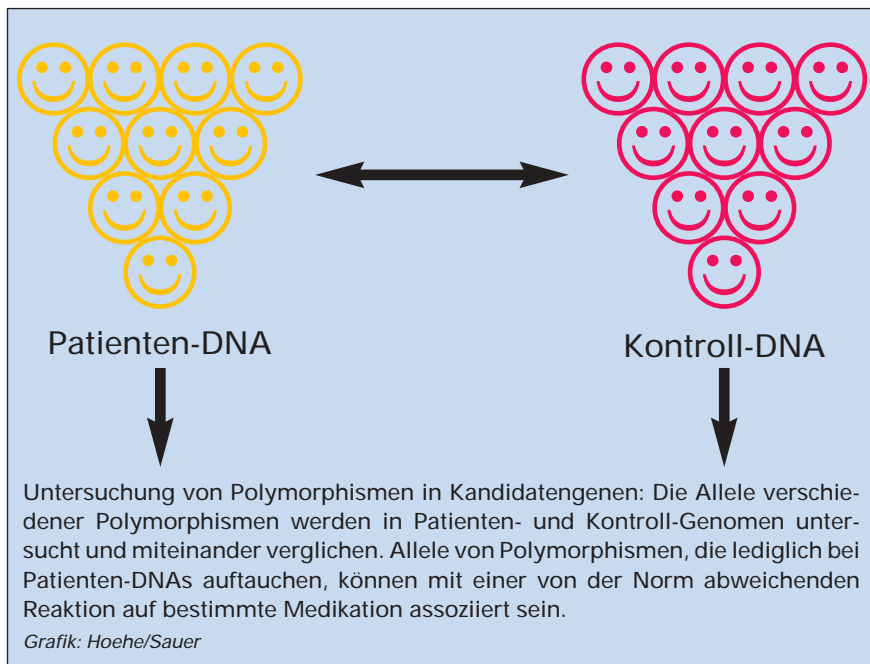
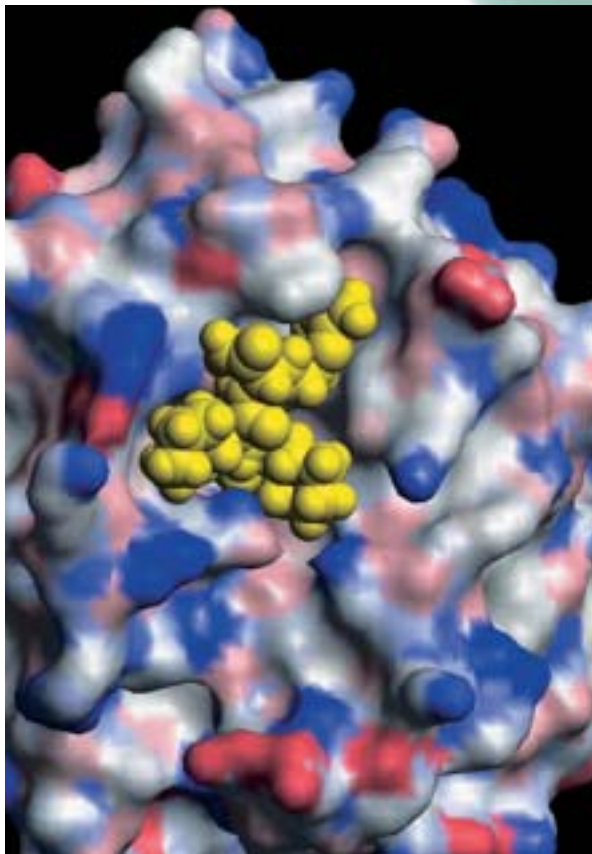
Viele Medikamente wirken von Mensch zu Mensch unterschiedlich. Schuld daran ist das unterschiedliche genetische Make-up von Individuen. Zum einen können Gene, die die unmittelbaren Zielmoleküle für Pharmaka kodieren, individuell verändert sein, zum anderen Gene, die die Verstoffwechslung der Pharmaka im Körper steuern. Eine genaue Kenntnis der betroffenen Gensequenzen würde zusammen mit Gentests eine individuelle Vorhersage der Wirkung sowie Dosierung des Medikamentes ermöglichen.

## Kommt die maßgeschneiderte Pille?

**W**ährend sich manche nach einem Glas Wein deutlich angeheitert fühlen, verspüren andere kaum eine Wirkung. Ähnlich unterschiedlich kann auch der Effekt von Medikamenten sein. Die individuelle Arzneimitteltherapie wird daher in der modernen Genomforschung, molekularen Medizin und industriellen pharmazeutischen Forschung ein immer wichtigeres Gebiet werden.

**Arzneistoffwirkung auf molekularer Basis: Ein Pharmakon (Bildmitte) bindet an einen Rezeptor, hier ein Protein. Die Konzentration der Rezeptormoleküle kann von Mensch zu Mensch unterschiedlich sein und zu starken Schwankungen in der Wirkung von Arzneimitteln führen.**

Grafik: Aventis Pharma



Die Tatsache, dass Arzneimittel bei verschiedenen Menschen verschieden wirken können, ist lange bekannt. Das Spektrum der Beobachtungen reicht von ungewöhnlich starken Reaktionen auf Medikamente über die mangelnde Effizienz einer therapeutischen Wirkung bis hin zu schweren und im Extremfall sogar tödlichen Nebenwirkungen. Diese individuell unterschiedliche Reaktion auf Arzneimittel wurde bereits in den 20er- und 50er- Jahren des 20. Jahrhunderts mit der genetisch bedingten biochemischen Einzigartigkeit des Menschen in Zusammenhang gebracht.

Ziel der Pharmakogenomik ist es, die genetischen Ursachen zu erforschen, die der individuell unterschiedlichen Ansprechbarkeit auf Therapeutika zugrunde liegen. Langfristig soll dadurch die Arzneimitteltherapie verbessert und individuell optimiert werden. Damit geht die Identifizierung von Genen und ihren Allelen einher, die für die Entstehung und den Verlauf von Krankheiten verantwortlich sind.

Das humane Genomprojekt hat durch die Veröffentlichung der nahezu vollständigen Sequenz des menschlichen Genoms im Jahr 2001 die Voraussetzung dafür geschaffen, die Grundlagen der genetischen Variabilität des Menschen systematisch auf der DNA-Sequenzebene zu erforschen.

Die Erfassung von DNA-Sequenzunterschieden durch den Vergleich von Individuen, Populationen und Arten wird vorrangiges Ziel der nun beginnenden Phase der „vergleichenden Genomik“ sein. Die Frage ist: Was unterscheidet uns Menschen voneinander, nicht nur in Bezug auf äußere Eigenschaften, sondern auch auf das vererbte Risiko, eine bestimmte Krankheit zu entwickeln, oder auf Arzneimittel mit unerwünschten oder gefährlichen Nebenwirkungen zu reagieren – und wie stellt man eine Beziehung her zwischen diesen Eigenschaften und der interindividuellen Variabilität von Gensequenzen? Erschwert wird diese Aufgabe, da sich die genetische Variabilität auf unterschiedliche Weise auf die Wechselwirkungen zwischen Medikament und Organismus auswirken kann, so dass die individuelle Arzneiwirkung auf unterschiedlichen Ursachen beruht.

### Verschiedene Genvarianten – dieselben Symptome

Manchmal ist dasselbe Krankheitsbild durch unterschiedliche genetische Ursachen bedingt (man spricht auch von „genetischer Heterogenität“). Dann eignet sich das verabreichte Medika-

ment möglicherweise aufgrund seines Wirkmechanismus nicht, die beim betreffenden Individuum tatsächlich gegebene molekulare Pathologie zu beeinflussen. Ein klassisches Beispiel dafür ist der Bluthochdruck, der durch eine Vielzahl unterschiedlicher Mechanismen verursacht werden kann, angefangen von Variabilität in Genen, die die Salzsensitivität des Menschen kontrollieren, bis hin zu seltenen monogenen Enzymdefekten. Mittlerweile gibt es ein Spektrum an Medikamenten, die vollkommen unterschiedliche molekulare Mechanismen beeinflussen. Ist der individuell vorliegende Mechanismus bekannt, könnte somit ein speziell auf ihn abgestimmtes Medikament verabreicht werden. Ein weiteres Beispiel ist das klinische Erscheinungsbild der spät ausbrechenden Form der Alzheimerschen Erkrankung, das immer gleich ist, unabhängig davon, ob Mutationen im sogenannten „*Amyloid-Precursor-Protein*“-Gen oder in den Genen für die sogenannten Preseniline 1 und 2 vorkommen. Dies ist aber wichtig zu wissen, um gezielt ein Alzheimer-Medikament zu entwickeln und effizient einzusetzen.

### Genvarianten reagieren auf Medikamente unterschiedlich sensitiv

Das durch das Medikament unmittelbar beeinflusste Zielmolekül (zum Beispiel ein Rezeptor oder ein Enzym) liegt bei der Bevölkerung in individuell unterschiedlichen Genvarianten vor, die gegenüber dem Medikament unterschiedlich sensitiv sind. Ein optimaler therapeutischer Effekt ist in diesem Fall nur bei einem Teil der behandelten Patienten möglich.

Ein Beispiel dafür ist das  $\beta$ -2-adrenerge Rezeptor-Gen, dessen Genprodukt Zielmolekül für besonders häufig verschriebene Arzneimittel ist, wie beispielsweise für Betablocker gegen Bluthochdruck. Dieses Gen ist sehr variabel und liegt in Form vieler individuell

unterschiedlicher Genvarianten in der Bevölkerung vor. Eine Arbeitsgruppe am Max-Planck-Institut für Molekulare Genetik fand insgesamt 15 verschiedene DNA-Sequenzunterschiede innerhalb von circa 3100 Basenpaaren, die in einer großen Anzahl unterschiedlicher Kombinationen dieser Einzelvarianten, sogenannte Haplotypen, resultierten. Eine amerikanische Studie konnte zeigen, dass bestimmte Haplotypen dieses Gens, die die Expression des Rezeptors verändern, für Medikamente wie  $\beta$ -2-Antagonisten unterschiedlich sensitiv sind. Dies führt dazu, dass  $\beta$ -2-Antagonisten bei der Behandlung von Asthmatikern unterschiedlich wirksam sind. Weitere Beispiele sind das Apolipoprotein E, welches mit einer bestimmten Form der Alzheimerischen Erkrankung korreliert ist und unterschiedlich gut auf einen Cholinesterase-Inhibitor anspricht je nachdem, welche Genvariante vorliegt.

bel, was sich in vielfältigen Funktionsveränderungen ihrer Genprodukte äußert. Große Variabilität ist bei diesen Genen eher die Regel als die Ausnahme, und viele Arzneimittel zeigen für verschiedene Patienten große Unterschiede in Wirksamkeit und Toxizität. Zum Beispiel Chemotherapeutika: Sie können für manche Patienten aufgrund einer genetischen Variabilität in Genen, die den Transport des Therapeutikums in das Zielorgan kontrollieren, wirkungslos sein. Besondere Bedeutung kommt den Variationen in Genen zu, die die Pharmaka- und Fremdstoff-abbauenden Enzyme kodieren. Dazu gehören beispielsweise Cytochrom-P450-Enzyme. So wurden bei Patienten mit dem sogenannten Debrisoquin-Sparteinpoly-morphismus bei oder nach der Gabe des Bluthochdruck-Medikaments Debrisoquin langdauernde, gefährliche Blutdruckabfälle beobachtet. Andererseits kann es nach der Gabe des Medi-



### Mutationen stören Stoffwechselwege

Die Gene, die den Transport und die Verstoffwechslung von pharmazeutischen Wirksubstanzen steuern, sind teilweise sehr varia-

In der klassischen Pharmazie galten Alter und Gewicht als Hauptfaktoren für die Dosierung von Arzneistoffen. Die Pharmakogenomik erweitert die Palette um die genetische Ausstattung eines Menschen.

Foto: Bezjak/Aventis Pharma

## Kommt die maßgeschneiderte Pille?

kaments Spartein an Patienten mit Herzrhythmusstörungen zu Therapieversagen kommen. Diese Auswirkung von Genvarianten ist besonders bedeutsam, da auch zahlreiche andere Pharmaka mit Hilfe von P450-Enzymen abgebaut werden müssen, zum Beispiel tricyclische Antidepressiva oder Beta-blocker – mit entsprechenden Nebenwirkungen.

Unerwartete Medikamentenwirkungen können auch durch Wechselwirkungen auftreten, die durch die gleichzeitige Einnahme mehrerer Medikamente verursacht werden, oder durch eine Wechselwirkung mehrerer individuell variabler Gene im Zuge der Verstoffwechslung entstehen.

### Medikamente setzen komplexes Räderwerk in Gang

Schließlich ist es wichtig zu berücksichtigen, dass viele Krankheiten, besonders die wichtigen Volkskrankheiten Krebs, Bluthochdruck, Diabetes, Fettsucht, Depression, Schizophrenie etc., sowie die weitaus meisten pharmakogenetisch relevanten Krankheitssymptome multifaktoriell bedingt sind. Sie sind das Ergebnis von Gen-Gen-Umwelt-Interaktionen, bei denen mehrere Gene eine Rolle spielen. Jedes Gen ist in seiner Funktion notwendig, jedoch nicht hinreichend. Der von einem Medikament ausgelöste Effekt basiert in der Regel auf einer ganzen Kettenreaktion zwischen Molekülen, an deren Ende schließlich eine zelluläre Reaktion steht. Außerdem können Umweltfaktoren wie Ernährung, Tabakkonsum, Alkoholenuss etc. die Wirkung von Medikamenten beeinflussen. Mehr oder weniger ausgeprägte, wenig

```
CAGCTGGGGCAGTGGTGGGGGGCCTTGGCG  DIELIEBE
CAGCTGGGGCAGTGGAGGGGGGGCCTTGGCG  DIEHIEBE

Q L G Q W W G A L A
Q L G Q W R G A L A
```

Ein SNP ist ein Basenaustausch innerhalb der DNA-Sequenz. Der Buchstabencode der DNA ist wie folgt: G bedeutet Guanin, A Adenin, C Cytosin und T Thymin. Drei DNA-Basen kodieren eine bestimmte Aminosäure. Die dickgedruckten Buchstaben entsprechen Aminosäuren, den Bausteinen der Proteine. W ist die Abkürzung für die Aminosäure Tryptophan und R steht für Arginin. Wie analog zur deutschen Sprache gezeigt ist, kann ein SNP an entsprechender Stelle in der Gensequenz zu einem Aminosäure-Austausch und gegebenenfalls zu gravierenden Veränderungen in Struktur, Funktion oder Expression des Gen-Produktes, des Proteins, führen.

Grafik: Hoehe/Sauer

dramatische quantitative Unterschiede im Stoffwechsel (Konzentrationsunterschiede) und in der Wirkung von Arzneimitteln sind eher die Regel als die Ausnahme. Im Gegensatz dazu sind ungewöhnlich verstärkte Wirkungen und Nebenwirkungen von Arzneimitteln, wie sie oben beschrieben wurden, nicht allzu häufig und folgen den Mendelschen Gesetzen der Vererbung.

### Das Übel an der Wurzel packen

Die Aufklärung von Krankheitsmechanismen verspricht zugleich die Identifizierung neuer Zielmoleküle für Therapeutika. Diese sollen es dann ermöglichen, optimale, das heißt spezifisch auf die individuelle Krankheitsursache zugeschnittene Medikamente zu entwickeln und somit „das Übel direkt an seiner Wurzel zu packen“. In Verbindung mit der Entwicklung einer verbesserten und differenzierten Diagnostik könnte so im Idealfall die genetische Disposition bereits vor dem Eintritt der Erkrankung festgestellt und die Entwicklung der Erkrankung durch frühzeitige pharmazeutische Intervention verhindert werden.

Alle Aspekte einer modernen Pharmakogenomik erfordern immer die Kenntnis der Variabilität von Genen, die für Zielmoleküle pharmakologischer Substanzen

kodieren. Ein individuelles genetisches Profil wichtiger Wirkstoff-Ziele könnte dem behandelnden Arzt eine wichtige Entscheidungshilfe bei der Verschreibung des bestmöglichen Medikaments für den einzelnen Patienten geben. Um die Reaktion des Patienten auf Medikamente vorherzusagen und gegebenenfalls zu optimieren, beziehungsweise schädliche Nebenwirkungen zu verhindern, sind zusätzlich Informationen über die individuelle genetische Variabilität der Gene für die verstoffwechselnden Enzyme und Transportproteine notwendig.

### Das Signal vom Rauschen trennen

Die weitaus häufigsten Varianten im menschlichen Genom sind die sogenannten Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs), bei denen eine DNA-Base mit einer anderen ausgetauscht worden ist. Für die Pharmakogenomik sind besonders solche SNPs von großer Bedeutung, die potentiell einen signifikanten Einfluss auf die Struktur, Funktion und Regulation der Expression von Proteinen haben. Nach den ersten systematischen Genanalysen zeigt sich, dass Gene und das menschliche Genom sehr viel variabler sein können als ursprünglich angenommen. Was das Ausmaß der interindividuellen DNA-Sequenzvariabilität anbelangt, so unterscheiden sich zwei



