

# Pharmakogenetik und personalisierte Medizin<sup>1</sup>

Hansjakob Müller, Patrick Imhasly, Margrit Leuthold

<sup>1</sup> Dieser Artikel gehört zu einer Serie, die aus der Broschüre «Genetische Untersuchungen im medizinischen Alltag» der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften stammt. Die Broschüre kann bestellt werden unter mail@samw.ch.

Erbanlagen können einen Einfluss darauf haben, wie stark und wie lange ein Medikament im menschlichen Körper wirkt. Dazu gehören etwa die Aufnahme, die Verteilung sowie die Konzentration an der Zielstelle, der Umbau im Stoffwechsel und schliesslich die Ausscheidung von Medikamenten (Dynamik, Kinetik, Metabolismus). Gene spielen auch eine Rolle dabei, wie eine Arznei auf ihr Ziel, meistens ein Eiweiss, wirkt. Mit den vererbten Unterschieden in der Medikamentenwirkung befasst sich die Pharmakogenetik; die Pharmakogenomik untersucht die Wechselwirkung von Wirkstoffen mit der Gesamtheit aller Gene. Dass manche Medikamente bei verschiedenen Menschen unterschiedlich wirken, ist nicht mit einer Krankheit gleichzusetzen. Vielmehr zeigt sich diese Tatsache meist erst, nachdem eine bestimmte Arznei eingenommen worden ist.

## Langsamer und schneller Metabolismus

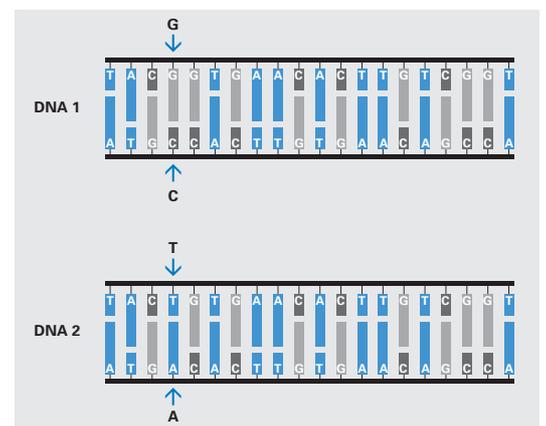
Zwischen 10 und 70 Prozent der Patienten sprechen nicht oder zu wenig gut auf Medikamente an, und bei rund sieben Prozent aller medikamentösen Behandlungen kommt es zu schweren Nebenwirkungen, die sogar tödlich enden können. Eine wichtige Rolle im Stoffwechsel vieler Medikamente spielt zum Beispiel eine Enzymgruppe mit dem Namen Cytochrom P450. Hauptaufgabe dieser speziellen Eiweisse ist es, fettlösliche Stoffe wasserlöslich zu machen («Biotransformation»), damit sie ausgeschieden werden können. Heute weiss man, dass spezielle Untereinheiten («Isoenzyme») dieses P450-Komplexes bei manchen Menschen aus genetischen Gründen entweder vermindert («langsame Metabolisierer») oder aber verstärkt («schnelle Metabolisierer») arbeiten im Vergleich zur Mehrzahl der Bevölkerung.

Bei den «langsamen Metabolisierern» ist die Ausscheidung von gewissen Medikamenten verzögert, was zu höheren Konzentrationen dieser Arzneimittel im Blut und im Gewebe führen kann. Solche Menschen müssen deshalb mit niedrigeren Dosen behandelt werden, um schädliche Arzneimittelnebenwirkungen zu vermeiden. Bei den «schnellen Metabolisierern» sind die Blutspiegel gewisser Arzneimittel vermindert, was zu einer verminderten, resp. fehlenden Arzneimittelwirkung führen kann. Bei diesen Personen müssen die entsprechenden Arzneimittel höher dosiert werden, um die erwünschte Arzneimittelwirkung zu erzielen. Der erste kommerziell erhältliche Biochip ermöglicht es, die genetisch bedingten

Veränderungen im Cytochrom-P450-Isoenzym 2D6 (CYP2D6) zu bestimmen, um so die Dosierung bestimmter Medikamente an die genetische CYP2D6-Konstitution anzupassen und eine optimalere Arzneimittelwirkung beim individuellen Patienten zu erzielen.

## SNPs: Die kleinen genetischen Unterschiede

Will man die molekularen Ursachen einer Krankheit oder die zu wenig gute Wirkung eines Medikaments verstehen, lohnt es sich in vielen Fällen, bei den Genen zu suchen. Dazu muss aber jener Bereich im Erbgut gefunden werden, der an der Wirkung und dem Stoffwechsel eines Medikaments beteiligt ist. Einen Ansatz dazu bilden die so genannten «Single Nucleotide Polymorphisms» (SNP, ausgesprochen «Snips»; vgl. Abbildung 1 ). Diese mehr oder weniger zufällig über das Genom verteilten Veränderungen einzelner DNA-Bausteine tragen vermutlich in hohem Masse zu unseren individuellen genetischen Unterschieden bei. Von Mensch zu Mensch unterscheidet sich die DNA-Sequenz im Schnitt in jedem 1000. Basenpaar. Finden sich bestimmte SNPs immer wieder zusammen mit einer bestimmten Arzneimittel-Unverträglichkeit oder einer Medikamenten-Fehlwirkung, kann man davon ausgehen, dass die betroffenen Gene mit der beobachteten Störung etwas zu tun haben. Dank dem Human-Genom-Projekt und den in seinem Verlauf entwickelten Methoden sind inzwischen rund 1,7 Millionen SNPs im menschlichen Erbgut bekannt. Die Suche nach den medizinisch bedeutenden unter ihnen wird allerdings noch einige Zeit in Anspruch nehmen.



**Abbildung 1.** SNP: Zwei durch eine Punktmutation (GC→TA) voneinander abweichende DNA-Stränge.

Korrespondenz:  
Dr. Margrit Leuthold  
Schweizerische Akademie der  
Medizinischen Wissenschaften  
Petersplatz 13  
CH-4051 Basel  
mail@samw.ch