

## MI A FARMAKOGENOMIKA?

Venetianer Pál

az MTA rendes tagja, MTA Szegedi Biológiai Központ Biokémiai Intézet  
venetianer@brc.hu

1975-ben a londoni Szent Mária kórház öt kutatója önkísérletet végzett a debriszokvin nevű új vérnyomáscsökkentő gyógyszerrel. Mindegyikük 32 mg-ot vett be, de míg négy kutatónál semmilyen azonnali hatás nem mutatkozott, a laborvezető, Robert L. Smith hamarosan szédülni kezdett és elájult; vérnyomása hirtelen 70/50 Hgmm-re csökkent. A vizeletvizsgálat kimutatta, hogy míg a négy kolléga vizeletében megjelent a debriszokvin inaktív metabolitja, a 4-hidrosidebriszokvin, Smithnél ez az anyagcseretermék nem volt kimutatható. Az önkísérletet követően kilencvennégy orvostanhallgatónak és három család valamennyi tagjának adtak 10 mg debriszokvint, és a vizeletvizsgálat egyértelműen két csoportra osztotta a vizsgált személyeket, rossz és jó metabolizálókra, nyilvánvalóvá téve, hogy a két csoport közti különbség genetikailag determinált (Smith, 1986).

Ez a kísérlet, noha látványosan és meggyőzően bizonyította, hogy gyógyszerhatás, gyógyszerérzékenység szempontjából jelentős genetikai különbségek léteznek ember és ember között, természetesen nem volt igazán új felfedezés, ilyen különbségek létét régen sejtették. Archibald Garrod, akit a tudománytörténet a „veleszületett anyagcserebetegségek” felfedezőjének tekint, már a huszadik század első felében így írt: „Minden aktív gyógyszer mérge, ha nagy adagban veszik be. Egyes egyedekben toxikus hatású olyan adag is, amely az emberek többsége számára ártalmatlan, míg mások kivételesen nagyfokú toleranciát mutatnak ugyanazon gyógyszerrel szemben” (Garrod, 1931).

A második világháborúban az amerikai katonák primakvint szedtek malária ellen. Ez a gyógyszer a fekete-amerikaiak 10 %-ánál súlyos hemolitikus krízist okozott, míg a fehér katonáknál ilyen komplikáció igen ritkán fordult elő. Alf Alving és munkatársai megállapították, hogy ezt az érzékenységet a glükóz-6-foszfát dehidrogenáz enzim működési hibája okozza (Carson et al., 1956). Ma már azt is tudjuk, hogy a gén, amelyik ezt az enzimet kódolja, az egyik legpolimorfikusabb emberi gén, több mint 135 mutánsát ismerjük, és a földön több mint 400 millió ember hordozza azt a variáns, amely bizonyos gyógyszerek hatására hemolizist okoz.

Ezeket, és az irodalomban előforduló más hasonló adatokat először 1957-ben Arno Motulsky foglalta össze klasszikus *Drug Reactions, Enzymes and Biochemical Genetics* című tanulmányában, és a megszülető új tudomány, a farmakogenetika első tankönyve 1962-ben jelent meg (Werner Kalow: *Pharmacogenetics: Heredity and the Response to Drugs*).

Az első teljes genom szekvencia meghatározása (Fleischmann et al., 1995) óta használja a tudomány egyre szélesebb körben a *genomika* fogalmat, amely kezdi kiszorítani a *genetika* használatát szóösszetételeiben is. Noha alapjelentésben a két fogalom világosan elkülöníthető (az egyik az egyes génekkel, a másik a gének összességével, vagyis a genommal foglalkozik), összetételekben ez a különbségtétel nehézségeket okoz. Így manapság – ebben a cikkben is – többnyire farmakogenomikáról beszélünk, de senki

sem tudja pontosan megmondani, hogy ezt – a divaton kívül – mi különbözteti meg a farmakogenetikától.

A farmakogenetika (genomika) jelentőségének megértéséhez induljunk ki abból a közismert mindennapi tapasztalóból, hogy még a legjobb, legtöbbet használt gyógyszereink is hatástalannak bizonyulnak egyes betegeknél, és ártanak más betegeknek. Noha ez valóban mindennapos tapasztalat, a következő két táblázat adatai mégis megdöbbentőek.

Ezeket az egyedi különbségeket okozhatják a szer felvételében, a szövetek közti és sejten belüli eloszlásában, a célponttal való kölcsönhatásában, lebomlásában és kiválasztásában mutatkozó eltérések, és ezen eltérések mindegyikének lehet genetikai oka, meghatározottsága. A genetikai tényezők lehetnek (ritkán) tiszta mendeli öröklésmentet mutató monogénes allélikus különbségek, többnyire azonban multifaktoriálisak és kvantitatívak. A farmakogenetikai hatású genetikai poliformizmusoknak olykor semmiféle más fenotipikus hatásuk nincs (azaz csak a kérdéses gyógyszer alkalmazása esetén észlelhetőek), más esetekben viszont a hatás pleiotrop, vagyis együtt jár más, fenotipikusan észlelhető különbségekkel vagy bizonyos betegségekre való hajlamban mutatkozó eltérésekkel.

A következőkben néhány konkrét példával szeretném illusztrálni az elmondottakat:

A CYP2D6 gén terméke egy fontos detoxifikáló enzim (citokrom p450), amely több mint száz ismert és fontos gyógyszer metabolizmusában (lebomlásában) játszik szerepet. A gén erősen polimorf, hetvenöt allélját ismerjük, és ezek közül tizenöt teljesen inaktív. Az afrikaiak és ázsiaiak 1-2 %-ánál és a fehérek (kaukázusiak) 6-8 %-ánál mindkét allél inaktív, ezek az egyének számos ismert kardiovaszkuláris gyógyszerre, antidepresszánsra és antipszichotikumra túlérzékenyek,

Fájdalom	80 %
Asztma	60 %
Depresszió	62 %
Cukorbetegség	57 %
Inkontinencia	40 %
Migrén	52 %
Csontritkulás	48 %
Skizofrénia	60 %

*1. táblázat* • Az adott tünetre, illetve kórképre alkalmazott, ma ismert legjobb gyógyszerek hatékonysága (Spear et al., 2002)

e drogoknak számukra toxikus hatása van (Meyer, 2004) (a korábban említett Robert L. Smithnél is ez okozta a debriszokvin-intoleranciát).

A tiopurin-metiltranszferáz enzimet kódoló gén inaktív allélja a felelős azért, hogy a rákellenes és immunszuppresszív gyógyszerként használt merkaptopurin és azatioprin egyes pácienseknél súlyos, életveszélyes neutropeniát (a fehérvérsejtszám drasztikus csökkenése) okoz (a kaukázusiak 0,3 %-a homozigóta erre az inaktív allélra, és mintegy 11 % heterozigóta) (Szumlanski et al., 1996).

Az N-acetiltranszferáz hiánya az antituberkulotikumként használt izoniacid alkalmazásánál okoz egyeseknél súlyos hepatotoxikus tüneteket (Vatsis et al., 1991).

Ha a DRD3 gén által kódolt dopamin receptorban a peptidlánc kilencedik pozíciójában szerin van, akkor a beteg nem reagál a

- A betegek 9-90 %-ánál nem hatnak a rendelt gyógyszerek
- A felírt gyógyszerek évi 2 millió esetben bizonyulnak károsnak
- Ennek következtében évi 100 ezer ember hal meg
- Ennek gazdasági kártétele évi 100 milliárd dollár

*2. táblázat* • Adatok a gyógyszeralkalmazás káraitól (USA)

klozapin nevű antipszichotikus gyógyszerre, ha glicin van ugyanitt, akkor hat a klozapin (Goldstein et al., 2003).

Az ALOX5 gén kódolja az 5-lipoxigenáz enzimet. Ennek az enzimnek a gátlószereit alkalmazzák az asztma gyógyítására. E gén promoterében (azaz a gén működésének intenzitását megszabó részen) van egy öt példányban ismétlődő szakasz, egy úgynevezett VNTR (Variable Number Tandem Repeat). Az emberek egy részében e szakaszok száma ötnél több, és akik homozigóták erre az eltérésre, azoknál erősen csökkent a gén kifejeződése, és ilyenkor sokkal kevésbé hatnak ezek a gyógyszerek (Palmer et al., 2002).

Az Iressa nevű új gyógyszer fogadtatása sokáig ellentmondásos volt, mert a tüdőrák nemkissejtes formájánál a páciensek egy kis részénél csodát művelt, a többségre viszont egyáltalán nem hatott. Ma már tudjuk, hogy az Iressa azokban az esetekben hat, ahol az EGFR (epidemális növekedési faktor-receptor) gén mutációja okozta a rákot (Marx, 2004).

Egy másik rákgógyszernél, az emlőrák ellen használt Herceptinnél is kimutatható, hogy csak azokban az esetekben hatásos (sajnos ott sem mindig), ahol az ERBB2 gén által kódolt tirozin kináz receptor túltermelődik (Noble et al., 2004).

A példákat természetesen igen sokáig lehetne sorolni, hiszen a farmakogenetikai szempontból releváns empirikus adatok mennyisége exponenciálisan nő, és ma már szinte áttekinthetetlen. A következőkben azonban ehelyett két kérdést tekintenek át: 1. Mit jelent a farmakogenetika a gyógyszerkutatás számára. 2. Mit jelent a farmakogenetika a gyógyszerrendelés és alkalmazás számára. Természetesen ezek nem csak, sőt nem elsősorban tudományos kérdések, hiszen gazdasági, egészségpolitikai, társadalmi, etikai problémákat is felvetnek.

Ami az első kérdést illeti: a farmakogenetikai ismeretek természetesen segítik a gyógyszerkutatás és fejlesztés „hagyomá-

nyos” stratégiáit is. Tehát, például, ha egy ismert gyógyszer-célpontban gyakoriak a hatást kedvezőtlenül befolyásoló mutációk, akkor megkísérelhető egy másik, homológ célpont, illetve arra ható vegyület keresése. Ha a gyógyszer metabolizmusát befolyásolja károsan valamely mutáció, akkor kereshető hasonló hatásmechanizmusú, de eltérő metabolizmusú vegyület. Így például az a tény, hogy CYP2D6 lokuszban igen gyakori a null-allelje, és hogy az e gén által meghatározott enzim olyan sok gyógyszer méregtelenítésében játszik szerepet, arra indítja a gyógyszergyárakat, hogy kerüljék a jövőben az olyan vegyületeket, amelyeket ez az enzim metabolizálna. Minden esetben, amikor a farmakogenetikai különbségek rávilágítanak a gyógyszer hatásmechanizmusának valamely új vonására, ezek az ismeretek segíthetik új, jobb vegyületek tervezését. Nem tartozik szorosán véve e cikk tárgyköréhez, de feltétlenül megemlítendő, hogy a teljes humán genom-szekvencia ismerete – függetlenül az egyedi eltérésektől – önmagában is hihetetlenül kitágította a gyógyszerkutatás perspektíváit, új potenciális gyógyszer-célpontok keresésének lehetőségeit.

Ezen „hagyományos” gyógyszerkutatási utak és eljárások mellett nyilvánvalóvá vált, hogy a farmakogenetika természetesen új megközelítésmódokat is szükségessé tesz. Az NIH (az USA Nemzeti Egészségügyi Intézete) támogatásával a közelmúltban tizenkét úgynevezett PGRN-centrum létesült (PGRN – Pharmacogenetics Research Network), amelyek arra hivatottak, hogy integrálják a farmakológiai, genomikai, bioinformatikai és klinikai szakértelmet és kutatási programokat. Ez a tizenkét centrum egységes hálózatot képez, egyikük, a Stanford Egyetemen létesült központ, felel azért, hogy létrehozza és fenntartsa a *Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base*-t, amelynek honlapján az eredmények hozzáférhetőek (Weinshillbom, 2004. <http://www.pharmgkb.org>)

Természetesen nemcsak ezek az integrált programok járulnak hozzá a farmakogenomika gyors továbbfejlődéséhez. Miután a *Humán Genom Program* (HGP) sikeresen befejeződött, azaz megismertük az „Ember” teljes genetikai információtartalmát (DNS-szekvenciáját), az erőforrások most az egyedi genetikai variabilitás feltérképezésére koncentrálnak. Több nagy gyógyszergyár és számos közpénzből finanszírozott kutatóintézet közös programja az *SNP-konzorcium*. Mint ismeretes, az egyes emberek között átlagosan mintegy ezer nukleotidonként találunk különbséget (azaz két nem-rokon egyed DNS-szekvenciája átlagosan 3 millió ponton tér el egymástól). Ezek az eltérések lehetnek az illető egyénnél frissen fellépő, teljesen egyedi mutációk is, de nagyobb részük valamikor régebben keletkezett, s ezért nagyszámú embemél megtalálható. Az ilyen, legalább 1 % gyakorisággal előforduló (az 1 % természetesen önkényesen meghatározott konvenció) eltéréseket már nem egyedi mutációknak, hanem genetikai polimorfizmusnak tekintik, ezeket nevezzik SNP-nek (Single Nucleotide Polymorphism). A nyilvánosan hozzáférhető adatbázisokban jelenleg már mintegy hétmillió SNP-t tartanak nyilván, és számuk rohamosan nő. Az SNP-k eloszlása az egyes emberekben azonban nem teljesen véletlenszerű. Ha az emberi evolúció során valamikor, valahol egy mutáció történt, akkor ez a továbbiakban többé-kevésbé együtt öröklődött az annak az egyének DNS-ében előforduló más SNP-kkel (többé a közeliakkal, kevésbé a távoliakkal). Ezért az egyedek jelentős részében az SNP-mintázat többé-kevésbé hasonló, ezeket a nagy részben hasonló mintázatokat nevezik haplotípusoknak. Az SNP-k rengetegében tehát nagyon megkönnyíti a tájékozódást a fontosabb haplotípusok megismerése, és azoknak a különböző emberi populációkban (rasszokban, etnikumokban) való előfordulási gyakoriságainak ismerete. Ezt a

célt szolgálja a nemrégben indult *HAPMAP* program. Ennek keretében 270 véletlenszerűen kiválasztott nem-rokon egyed DNS-ét vizsgálják meg, akik az emberiség három nagyrasszát képviselik (90 nigériai yoruba, 45 japán, 45 kínai és 90 észak-európai származású amerikai). A 270 személy DNS mintájából 600 ezer ismert polimorf hely szekvenciájának meghatározásával fogják a haplotípusokat összeállítani (The International HapMap Consortium, 2003).

Arra a kérdésre, hogy a farmakogenomika hogyan fogja ténylegesen befolyásolni a jövő új gyógyszereinek kifejlesztését, nem egyszerű a válasz. Van ugyan néhány általános tanulság, de a specifikusabb farmakogenomikai eredmények felhasználásával kapcsolatban különböző az egyes nagy gyógyszergyárak attitűdje, illetve stratégiája. Egyfelől, minden cég abban érdekelt, hogy új gyógyszerének minél nagyobb legyen a piaca, célközönsége, tehát idegenkedik attól, hogy olyan gyógyszert dobjon piacra, amelynek felhasználói köre eleve szűkített. Másfelől viszont esetleg nagyon jelentős költségsökkenéssel járhat a potenciális páciensek számának ilyen korlátozása. Gondoljuk meg, hogy a fejlesztési fázisba bekerülő gyógyszerjelöltek több mint 80 %-a kudarcot vall, nem lesz belőle gyógyszer. Egy sikeres gyógyszer teljes fejlesztési költsége ma átlagosan 800 millió dollár, e költségnek több mint a felét a klinikai kipróbálás viszi el, abból pedig egy jelentős rész a harmadik fázis, amelyben elbukik a jelölteknek körülbelül a fele. Ebből az következik, hogy ha a klinikai harmadik fázis sikerének vagy kudarcának előrejelzése mindössze 10 %-kal javulna, ez önmagában 100 millió dollár megtakarítást eredményezne. Ugyancsak jelentős megtakarítást jelenthetne, ha a kudarccal a harmadik klinikai fázis helyett már az elsőben vagy a másodikban kiderülne. Nyilvánvalóan ilyen eredményeket számos esetben el lehetne érni, ha genetikai tesztek alapján már az

első vagy a második fázisban elkülönítenék a páciensek túlreagáló és nem-reagáló csoportjait, és a harmadik fázisban csak a kiválasztott szűkebb populációt vizsgálnák (Lesko – Woodcock, 2004).

Jelenleg – ismereteim szerint – nincs még olyan gyógyszer a piacon, amelynek fejlesztésénél ezt a stratégiát alkalmazták volna. Retrospektíve azonban belátható, hogy esetenként milyen előnyös lehetett volna. Jó példa a már említett Iressa, amelynek engedélyezését a nem-kissejtes tüdőrák gyógyítására (2003-ban) sokan erősen vitatták, mivel csak a pácienseknek nem egészen 10 %-ánál hatott. Az, hogy az FDA mégis engedélyezte, annak volt köszönhető, hogy ezeknél a betegeknél szinte drámaian eredményes volt. Azóta az is kiderült, hogy Japánban a sikerráta jóval nagyobb (26 %), és hogy az Iressa jól használható bizonyos adenokarcinómák gyógyításánál is. Minthogy ma már azt is tudjuk, hogy a siker egyértelműen az EGFR gén egy mutációjától függ (hét nem gyógyuló beteg egyikénél sem volt jelen ez a mutáció, kilenc gyógyuló beteg közül nyolcnál viszont megvolt) nyugodtan állítható, hogy a klinikai kipróbálási fázist jelentősen rövidítette volna ez számos életet megmenthetett volna az e mutáció jelenlétére történő előzetes szűrés.

A farmakogenomika egy másik lehetséges stratégiáját illusztrálhatja a következő példa. Egy gyógyszergyár új súlycsökkentő készítményét (pontosabban: jelöltjét) nagyszámú önként jelentkező szedte, akiknek súlyváltozását a kísérleti periódusban regisztrálták. A vizsgált egyedek többségénél a súlyváltozás csekély volt, normális eloszlást mutatott, és az eloszlási görbe gyakorlatilag azonos volt a placebót szedő kontrollcsoportéval. 15 %-nál azonban szignifikáns, többkilós csökkenés mutatkozott, ennek a csoportnak a súlyeloszlási görbéje teljesen elkülönült a többségétől, egy második, jól definiált csúccsal (Roses, 2004). Ennek az

(egyelőre nem publikus) kísérleti eredménynek az üzenete világos. A kérdéses vegyület általános fogyókúrás szerként nyilván nem alkalmazható. Amennyiben azonban sikerül megtalálni a reagáló szubpopulációban azt a mutációt vagy haplotípust, amely őket elkülöníti a többségtől, akkor elképzelhető egy bizonyos, genetikai teszttel azonosítható embercsoport számára igen hatásos új gyógyszer kifejlesztése.

Ezen a ponton rátérhetünk a második felvetett kérdés megválaszolására: hogyan hat a farmakogenomika a gyógyszerrendelésre és alkalmazásra. A jelenlegi helyzetet illetően egyszerű a válasz: sehoggy. Jelenleg sehol a világon nincs kötelezően előírt vagy széleskörűen, rutinszerűen alkalmazott genetikai tesztvizsgálat egyetlen ismert gyógyszer alkalmazása előtt sem, még azokban az e cikk elején említett esetekben sem, ahol pontosan ismerjük a gyógyszerhatás szempontjából jelentős mutációt és annak szerepét. Ennek számos oka van. Elsősorban: noha a farmakogenomika alapértése az, hogy a gyógyszerhatásban észlelt egyedi különbség oka nagyrészt genetikai, nyilvánvalóan ez a genetikai determináció nem teljes, a gyógyszerhatás különbségeit befolyásolhatja a páciens neme, kora, testtúlya, életmódja, más betegségei, más szedett gyógyszerek stb. Más szavakkal: a gyógyszerhatásban mutatkozó fenotipikus különbség sohasem korrelál 100 %-ban valamely genotípussal. Ez azt jelenti, hogy például ha merkaptopurin-kezelés rendelése előtt genetikai teszt segítségével meggyőződik az orvos arról, hogy a páciens rendelkezik tiopurinmetiltransferáz enzimaktivitással (azaz nem homozigóta a TPMT\*3A null-allélre), akkor is szükséges a kezelés során állandóan ellenőrizni a vérképet, hogy a kezelés következtében nem lép-e fel az életveszélyes neutropenia (a fehérvérsejtszám radikális csökkenése). Ezért lehet kérdéses, hogy érdekes-e a teszt előzetes elvégzése. Az is prob-

lémát jelent, hogy számos, egyértelműen farmakogenomikai jelentőségű mutáció esetében még nem áll rendelkezésre kereskedelmileg hozzáférhető teszt, vagy a teszt költségei – az alkalmazásával elérhető előnyhöz viszonyítva – megengedhetetlenül magasak. A farmakogenomikai tesztelés elterjedésének az is komoly akadálya, hogy a gyakorló orvosok, egészségpolitikusok és egészségügyi középkezelők túlnyomó többségének képzettsége nem elegendő a tesztek adekvát alkalmazásához és értelmezéséhez. Ez természetesen nemcsak nálunk van így, hanem a legfejlettebb, leggazdagabb országokban, így az USA-ban is. Az átlagos orvosnak bizony fogalma sincs arról, hogy mi az az SNP, a haplotípus vagy a VNTR. Problémát jelent a páciensek tájékoztatatlansága és felkészületlensége is. Meglehetősen nyilvánvaló, hogy ha a beteg ismerősei körében értesült egy divatos gyógyszer kiváló hatékonyságáról, akkor nehezen tudja elfogadni, hogy az orvos a gyógyszer felírását egy teszt elvégzésétől teszi függővé, s annak eredménye alapján esetleg megtagadja azt.

Az előbbieken elmondottak ellenére nyilvánvaló, hogy már ma is van tere bizonyos genetikai tesztek elvégzésének gyógyszeralkalmazás előtt, ezt a gyakorlatot olykor alkalmazzák, és előbb-utóbb valószínűleg általánossá válhat egyes ma is forgalmazott készítmények esetében. Különösen áll ez a két említett rákgyógyszerre, a Herceptinre és az Iressára, ahol a kúra igen magas költsége és a várható eredményben mutatkozó drámai eltérés feltétlenül indokolhatja az előzetes genetikai tesztelést. És ezt az USA-ban már olykor valóban alkalmazzák. A bostoni Dana-Farber Rákkutató Intézet és a Massachusetts-i Általános Kórház kutatói már kidolgozták és szabadalmaztatták a kérdéses EGFR-mutációt kimutató tesztet, de természetesen képtelenek volnának minden beteget tesztelni (az USA-ban évente 140 ezer nem-kissejtes tüdőrákot diagnosztizálnak).

Most folynak a tárgyalások több céggel a kereskedelmileg hozzáférhető teszt előállításáról. Elképzelhető, hogy a nem is távoli jövőben ilyen típusú gyógyszereket már egy genetikai tesztelést együtt fognak forgalmazni, és a szabályozó szerv (például az FDA) elő fogja írni a teszt kötelező alkalmazását. Az FDA 2003-ban már adott ki egy (nem kötelező) irányelvrendszert a farmakogenomikáról.

A farmakogenomika gyakorlati alkalmazásának távolabbi jövőjét döntően minden bizonnyal két tényező fogja meghatározni. Az egyik: hogy a nagy gyógyszercégek jövőbeni kutatási-fejlesztési programjaikban mennyire lesznek készek alkalmazni a farmakogenomikát, hogy meg fognak-e jeleni, és ha igen, mikor, olyan új gyógyszerek, amelyekre vonatkozóan már az engedélyezéskor meghatározzák a potenciális felhasználóknak egy genetikailag meghatározott szűkebb körét. Az is elképzelhető, hogy az új gyógyszerek egyszerre több változatát hozzák forgalomba, mindegyik változatot egy-egy pontosan definiált szubpopuláció számára. Erre vonatkozóan a szakirodalom becslései elég különbözőek. Az gyakorlatilag biztosra vehető, hogy ez a fordulat a nem is olyan távoli jövőben be fog következni, mértékére és jelentőségére vonatkozóan már eltérnek a vélemények. Az is valószínűnek látszik, hogy a már forgalomban lévő gyógyszerek felhasználásában nem lesz komoly változás, a cégek ugyanis nem érdekeltek abban, hogy már engedélyezett készítményeik piacát saját maguk szűkítsék, még akkor sem, ha ezáltal az alkalmazás hatékonysága javulna.

A másik tényező: hogy a technikai haladás mennyire fogja olcsóbbá és gyorsabbá tenni a genetikai tesztek elvégzését. Ez a haladás eddig drámai volt. A *Humán Genom Program* a teljes emberi DNS-szekvenciát tizenöt év alatt határozta meg, háttommilliárd dollár költséggel. Ma, a teljes átlagos (szakzsargonban: vad-típusú) szekvencia

ismeretében és a jelenlegi technikával, egy egyed teljes DNS-szekvenciáját már néhány hónap alatt meg lehetne határozni „mindösze” ötvenezer dollárért. A HGP vezetőinek jelenlegi célja az, hogy e költséget leszorítsák ezer dollárra (a cél elérését tíz éven belül remélik). Természetesen az összes farmakogenomikailag releváns információ megszerzéséhez nem lesz szükség a teljes szekvenciára, így az egyén teljes „farmakogenomikai profilja” elkészítésének költsége minden bizonnyal ennél jóval alacsonyabb is lehet. Ebben az esetben valóban remélhetjük, hogy egy-két évtized múlva minden

gyógyszerrendelés előtt az orvos megtekinti a páciens genomképét, s ennek figyelembe vételével írja meg a receptet. William Osler 1892-ben mondta: „... ha az emberek nem különböznenek annyira egymástól, akkor az orvoslás tudomány lehetne és nem művészet, mint ma.” Bár nem biztos, hogy ennek mindenki örülni fog, lehet, hogy a jövőben valóban inkább tudománnyá válik majd az orvosi gyakorlat.

Kulcsszavak: *farmakogenetika, genetikai polimorfizmus, SNP, HAPMAP, gyógyszerhatás*

#### IRODALOM

- Carson, P. E. – Flanagan, C. L. – Ickes, C. E. – Alving, A. S. (1956): Enzymatic Deficiency in Primaquine-Sensitive Erythrocytes. *Science*. **124**, 484–485.
- Garrod, Archibald E. (1931): *The Inborn Factors of Disease*. Oxford University Press, London
- Fleischmann, Robert D. et al. (1995) Whole-Genome Random Sequencing and Assembly of *Haemophilus Influenzae* Rd. *Science*. **269**, 496–512.
- Goldstein, David B. – Tate, S. K. – Sisodiya, S. M. (2003): Pharmacogenetics Goes Genomic. *Nature Reviews Genetics*. **4**, 937–947.
- Kalow, Werner (1962): *Pharmacogenetics: Heredity and the Response to Drugs*. W. B. Saunders & Co., Philadelphia, USA
- Lesko, Larry J. – Woodcock, Janet (2004): Translation of Pharmacogenomics and Pharmacogenetics: A Regulatory Perspective. *Nature Reviews Drug Discovery*. **3**, 763–769.
- Marx, Jean (2004): Why a New Cancer Drug Works Well, in Some Patients? *Science*. **304**, 658–659.
- Meyer, Urs A. (2004): Pharmacogenetics – Five Decades of Therapeutic Lessons from Genetic Diversity. *Nature Reviews Genetics*. **5**, 669–676.
- Motulsky, Amo (1957): Drug Reactions, Enzymes and Biochemical Genetics. *The Journal of the American Medical Association*. **165**, 835–837.
- Noble, Martin E. – Endicott, J. A. – Johnson, L. N. (2004): Protein Kinase Inhibitors: Insights into Drug Design from Structure. *Science*. **303**, 1800–1805.
- Palmer, Lyle J. – Silverman, E. S. – Weiss, S. T. – Drazen, J. M. (2002): Pharmacogenetics of Asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. **165**, 861–866.
- Roses, Allen D. (2004): Pharmacogenetics and Drug Development: The Path to Safer and More Effective Drugs. *Nature Reviews Genetics*. **5**, 645–656.
- Smith, Robert L. (1986): Introduction: Human Genetic Variations in Oxidative Drug Metabolism. *Xenobiotica*. **16**, 361–365.
- Spear, B. Brian – Heath-Chiozzi, M. – Huff, J. (2002): Clinical Application of Pharmacogenetics. *A Trends Guide to Genetic Variation and Genomic Medicine*. S43–S47.
- Szumianski, Carol et al. (1996) Thiopurine Methyltransferase Pharmacogenetics: Human Gene Cloning and Characterization of a Common Polymorphism. *DNA Cell Biology*. **15**, 17–30.
- The International Hapmap Consortium (2003): The International Hapmap Project. *Nature*. **426**, 789–95
- Vatsis, Kostas P. – Martel, K. J. – Weber, W. W. (1991): Diverse Point Mutations in the Human Gene for Polymorphic N-Acetyltransferase. *Proceedings of the National Academy of Science of the USA*. **88**, 6333–37. [http://www.pnas.org/cgi/reprint/88/14/6333?max-toshow=&HITS=10&hits=10&RE-SULT-FORMAT=&fulltext=Vatsis&searchid=11377-65224-138\\_2531&FIRSTINDEX=0&jour-nalcode=pnas](http://www.pnas.org/cgi/reprint/88/14/6333?max-toshow=&HITS=10&hits=10&RE-SULT-FORMAT=&fulltext=Vatsis&searchid=11377-65224-138_2531&FIRSTINDEX=0&jour-nalcode=pnas)
- Weinshilboum, Richard – Wang, Liewei (2004): Pharmacogenomics: Bench to Bedside. *Nature Reviews Drug Discovery*. **3**, 739–748.