Pharmakogenetische Untersuchung

Analyse pharmakogenetisch relevanter Variationen
(*Bestimmung von Einzelbasenpolymorphismen (SNP) und Kopienanzahlvariationen)*[1, 2]

- **ABCB1-Gen** Chromosom 7q21.12
  Transporter sind Membranproteine mit einem ATP-bindenden Strukturelement (ATP binding cassette, ABC), die verschiedensten Substrate unter Energieverbrauch aktiv durch Zellmembranen schleusen und so massgeblich zum Auswärtstransport von Fremdstoffen aus der Zelle beitragen. Der durch das ABCB1-Gen codierte ABC-Transporter B1 (auch als P-Glykoprotein bezeichnet), ist u.a. an der Resorption im Darm beteiligt und Bestandteil der Blut-Hirn-Schranke. Da viele Wirkstoffe für eine erfolgreiche Verteilung im Organismus zunächst den ABCB1-Transporter «überwinden» müssen, wird ABCB1 auch «Multi-Drug-Resistenz-Gen» genannt. Durch Variationen in diesem Gen kann sich der Wirkspiegel der transportierten Arzneimittel im Körper verändern. Wenn der Transporter zu wenig exprimiert wird oder nicht die volle Aktivität besitzt, funktioniert der Auswärtstransport nicht ausreichend und die Wirkstoffe erreichen zu hohe Konzentrationen. Da ABCB1 wie beschrieben an mehreren physiologischen Barrieren eine Rolle spielt und zudem teilweise auch an der Elimination über die Niere beteiligt ist, können die Auswirkungen auf einzelne Wirkstoffe sehr stark variieren.

- **ADH1B-Gen** Chromosom 4q22.
  ADH1B hat drei Allele, die zu Enzymen mit unterschiedlichen Abbauraten von Alkohol führen. Die Allele ADH1B*2 oder ADH1B*3 kodieren superaktive Enzyme, was zu einer 30- bis 40-fachen Steigerung des Ethanol Stoffwechsels im Vergleich zu normal funktionierenden Enzymen führt. Diese werden durch das Wildtyp-Gen ADH1B*1 kodiert. Es besteht ein verringertes Risiko für Alkoholabhängigkeit.

- **ABCG2-Gen** Chromosom 4q22-q23
  Das ABCG2-Gen kodiert für den ABC-Transporter G2, der ähnlich wie der ABC-Transporter B1 verschiedene Wirkstoffe aus Körperzellen hinaus transportiert. Die Variationen dieses Gens wirken sich allerdings auf deutlich weniger Wirkstoffe aus, als es bei B1 der Fall ist. Betroffen sind hauptsächlich Methotrexat und verschiedene Statine.

- **ALDH2-Gen** Chromosom 12q24.2
  Aldehyd Dehydrogenase 2 (ALDH-2) ist ein zur Gruppe der Aldehyd Dehydrogenasen gehörendes Enzym, welches im menschlichen Körper zum Abbau von Alkohol (Ethanol) benötigt wird. ALDH-2 wandelt der toxische Acetaldehyd (Ethanal) in Acetat (Ethansäure) um.

- **ADRB1-Gen** Chromosom 10q24-q26
  Das ADRB1-Gen enthält den Bauplan des α1-Adrenozeptors, welcher durch Adrenalin aktiviert wird und hauptsächlich für die Regulation der Herzfunktion verantwortlich ist, aber auch im Fettstoffwechsel und der Kreislaufregulation eine Rolle spielt. Der Rezeptor ist der Wirkort der Betablocker. Variationen in diesem Gen führen zu morphologischen Veränderungen am Rezeptor und wirken sich so auf die Wirksamkeit von blutdrucksenkendem Arzneimittel aus.

- **ADRB2-Gen** Chromosom 5q31-q32
  Das ADRB2-Gen kodiert für den β2-Adrenozeptor, welcher für die Regulation des Muskeltonus der glatten Muskulatur u.a. in den Bronchien verantwortlich ist. Ausserdem beeinflusst er den Blutzuckerspiegel und spielt eine wichtige Rolle bei der Steigerung der Herzfunktion. Variationen in diesem Gen können den Therapieerfolg bei Asthma bronchiale vermindern. Auch blutdrucksenkende Medikamente haben hierdurch möglicherweise eine veränderte Wirksamkeit.

- **ADRB3-Gen** Chromosom 8p11.23
  Der β3-adrenerge-Rezeptor ist primär an der Lipolyse und Thermogenese beteiligt. Er wird durch Adrenalin und Noradrenalin aktiviert. Durch die Aktivierung des β3-Rezeptors kommt es im weissen Fettgewebe zu einer erhöhten Lipolyse. Im braunen Fettgewebe wird die Thermogenese angeregt.
  In der Harnblase spielt der β3-Rezeptor eine Rolle bei der Relaxation des Musculus Detrusor vesicae. β3-Rezeptor-Agonisten (z.B. Mirabegron) werden zur Behandlung einer überaktiven Blase eingesetzt. Durch das Vorhandensein eines Single Nucleotide Polymorphismus (SNP) im ADRB3-Gen (Trp64Arg; rs4994) in heterozygoter Form ist mit einer geringeren lipolytischen Aktivität, einer Veranlagung zu Fettleibigkeit und einer Resistenz gegen Gewichtsverlust verbunden.

- **COMT-Gen** Chromosom 22q11.21
  Das Genprodukt des COMT-Gens ist ein Enzym, welches für die Inaktivierung von körpereigenen Botenstoffen wie Dopamin und Adrenalin zuständig ist. Es kommt in einer frei beweglichen und einer membrangebundenen Form vor. Variationen im COMT-Gen können sich auf den Therapieerfolg bei Erkrankungen, die massgeblich durch COMT-abbaubare Botenstoffe beeinflusst werden, auswirken. Dazu zählen u.a. psychische Erkrankungen, aber auch die allgemeine Schmerzempfindung. Ausserdem wird der Chemotherapie-induzierte Hörverlust mit genetischen Veränderungen im COMT-Gen assoziiert.

- **COQ2-Gen** Chromosom 4q21.23
  Das COQ2-Gen kodiert für ein wichtiges Enzym der Biosynthese von Ubichinon-10 (Q-10). Q-10 ist an der Bereitstellung der Körperenergie in Form von ATP beteiligt und somit Teil der mitochondrialen Atmungskette. Einige Wirkstoffe, darunter verschiedene Statine, sind mit Muskel- und Gelenkschmerzen als unerwünschte Arzneimittelwirkung assoziiert. Diese Nebenwirkungen können durch Variationen im COQ2-Gen noch verstärkt werden.

- **CCR5-Gen** Chromosom 3p21.31
  CCR5 ist ein Rezeptorprotein (Chemokin Rezeptor), das vor allem in Makrophagen, T-Helfer-Zellen, zytotoxischen T-Zellen und NKT-Zellen vorkommt. Ein CCR5-Inhibitor wird in der Therapie bei HIV-1-Infektionen eingesetzt, da es den Eintritt des Virus in die Immunzelle verhindert. Ca. 1 % aller Europäer besitzen eine homogene Mutation auf beiden CCR5-Allelen. Diese Personen sind gegen AIDS, Pockenviren und Yersinia pestis immun.

- **GNB3-Gen** Chromosom 12p13
  Membranständige G-Proteine bestehen aus drei Untereinheiten und sind massgeblich an der Signalweiterleitung zwischen Rezeptoren und Second Messenger-Systemen beteiligt. Das GNB3-Gen kodiert für eine der Untereinheiten. Variationen in diesem Gen können durch Veränderungen des Proteins die Wirkung und Verträglichkeit einiger Arzneistoffe beeinflussen.

- **GSTP1-Gen** Chromosom 11q13.2

  Glutathion S-Transferasen katalysieren die Bindung des Peptids Glutathion an körpereigene und körperfremde Substanzen, wodurch die Elimination körperfremder Stoffe erleichtert wird. Die Glutathion S-Transferasen spielen somit eine wichtige Rolle bei der Entgiftung organischer Stoffe und dem Schutz des Organismus vor oxidativem Stress. Variationen im GSTP1-Gen, das eine dieser Transferasen codiert, haben Einfluss auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit verschiedener Zytostatika, insbesondere von Platinverbindungen.

- **HTR2A-Gen** Chromosom 13q14-q21
  Das HTR2A-Gen kodiert für einen Serotonin-Rezeptor, der vor allem im zentralen Nervensystem, aber auch in Zellen des kardiovaskulären Systems und des peripheren Nervensystems lokalisiert ist. Er vermittelt zahlreiche Wirkungen des Neurotransmitters Serotonin, u.a. menschliches Verhalten (Angst), Kontrolle des Appetits und des Schlafs, Anspannung der glatten Muskulatur und vieles mehr. Variationen in diesem Gen können durch Veränderungen des Rezeptors die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Antipsychotika und Antidepressiva beeinflussen.

- **IFNL3-Gen** Chromosom 19q13.13
  Allgemeine Informationen Zytokine, zu denen das Genprodukt des IFNL3-Gens gehört, sind körpereigene Botenstoffe des Immunsystems, welche vor allem für die Bekämpfung viraler Infektionen produziert und freigesetzt werden. Durch Variationen im IFNL3-Gen kann die Wirksamkeit von Arzneimitteln zur Behandlung von durch Viren ausgelöster Hepatitis C beeinflusst werden.

- **G6PD-Gen** Chromosom Xq28
  Der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase (G6PD) Mangel führt zur rezidivierenden hämolytischen Anämie. Der G6PD-Mangel kommt häufig in tropischen und subtropischen Ländern vor. Ca. 10 % der männlichen afroamerikanischen Bevölkerung sind betroffen. Die Prävalenz des G6PD-Mangels in der Schweiz liegt unter 1 %. Ungefähr 20 % der heterozygoten Anlageträger besitzen eine relative Resistenz gegenüber dem Erreger der Malaria tropica Plasmodium falciparum. Eine verminderte G6PD Enzymaktivität führt zu einem fehlenden Schutz der Erythrozyten gegenüber oxidativem Stress. Ein G6PD-Mangel kann unter bestimmten Situationen zur Methämoglobinämie führen. Eine akute hämolytische Anämie kann beim G6PD-Mangel durch verschiedene Stoffe und Situationen ausgelöst werden: Favabohnen, Erbsen, Johannisbeeren, Infektionen, metabolische Azidose, Malariamittel Primaquin und Chloroquin, entzündungshemmender Arzneistoff Sulfasalazin, Antibiotika Dapson, Sulfamethoxazol, Cotrimoxazol, Nitrofurantoin, Ciprofloxacin, hochdosierte Acetylsalicylsäure, Metamizol, Paracetamol, Ascorbinsäure in Dosen über 1 g, Vitamin-K-Analoga.

- **ITPA-Gen** Chromosom 20p
  Allgemeine Informationen Das ITPA-Genprodukt ist ein Enzym, welches sekundäre Botenstoffe für die Signalübertragung in Zellen abbaut. Genetische Variationen führen zu einer veränderten Aktivität des Enzyms, was sich negativ auf die Therapie von rheumatoider Arthritis und Hepatitis C auswirken kann.

- **NAT2-Gen** Chromosom 8p22
  Die vom NAT2-Gen kodierte N-Acetyltransferase ist ein Enzym, welches Stoffe in der Regel so umwandelt, dass sie für den Körper leichter eliminierbar sind. Variationen in diesem Gen lassen sich in drei Phänotypen unterteilen, die auf der Aktivität des Enzyms basieren: die langsamen, intermediären und schnellen Acetylierer. Bei langsamem Acetylieren kann es bei Einnahme mancher Medikamente zu unerwünschten Nebenwirkungen kommen, da der Arzneistoff zu langsam abgebaut wird. Schnelle Acetylierung wiederum kann zu Unwirksamkeit aufgrund der beschleunigten Metabolisierung führen, schützt aber auch besser vor der toxischen Wirkung bestimmter Xenobiotika.

- **OPRM1-Gen** Chromosom 6q24-q25
  Das OPRM1-Gen kodiert für den Opioid-Rezeptor μ1, welcher im zentralen und peripheren Nervengewebe die schmerzlindernden Wirkungen von endogenen Peptiden vermittelt. Variationen in diesem Gen führen möglicherweise zu einem veränderten Ansprechen verschiedener Wirkstoffe, darunter auch Opioid-Analgetika wie beispielsweise Morphin.

- **SLC19A1-Gen** Chromosom 21q22.3
  Der vom SLC19A1-Gen kodierte Folat-Transporter ist für die Regulation der intrazellulären Menge an Folsäure verantwortlich. Auch Folsäure-Antagonisten wie beispielsweise Methotrexat werden über diesen Weg in die Zelle transportiert. Verschiedene Varianten des Gens verändern die Aktivität des Transporters und können hierdurch die Wirksamkeit und Verträglichkeit der darüber transportierten Arzneistoffe beeinflussen.

- **CYP1A2-Gen** Chromosom 15q24.1
  Das CYP1A2-Enzym metabolisiert u.a. Östrogene und Koffein sowie verschiedene Antipsychotika. Variationen im CYP1A2-Gen können die Wirksamkeit dieser Stoffklasse beeinflussen. Eine Einteilung in Metabolisierungstypen, wie sie von den meisten anderen pharmakologisch relevanten CYP-Enzymen bekannt ist, ist für CYP1A2 aktuell nicht möglich, da die Aktivität vieler Haplotypen noch nicht eindeutig bestimmt ist.

- **CYP2B6-Gen** Chromosom 19q13
  CYP2B6 ist neben der Leber vor allem auch im Gehirn aktiv. Die Expression des Enzyms ist individuell stark unterschiedlich, man geht von Schwankungen um das ca. 20- bis 200-fache aus. Genetische Variationen haben daran einen grossen Anteil. CYP2B6 ist massgeblich am Metabolismus wichtiger HIV-Therapeutika beteiligt. In CYP2B6 sind normal, vermindert und nicht funktionelle Genkopien bekannt. Aus der Kombination der vorliegenden Genkopien resultieren drei mögliche Metabolisierungstypen: Extensive Metabolizer (EM) mit normaler, Intermediate Metabolizer (IM) mit eingeschränkter sowie Poor Metabolizer (PM) mit nahezu nicht vorhandener Enzymaktivität.

- **CYP2C8-Gen** Chromosom 10q24.1
  CYP2C8 spielt vor allem eine Rolle bei der Verstoffwechslung von Bisphosphonaten. Die genetische Variabilität des CYP2C8 ist nicht so gross wie die anderen CYP-Enzyme, aber dennoch kommen Varianten mit verminderter Aktivität vor. Eine Einteilung in Metabolisierungstypen, wie sie von den meisten anderen pharmakologisch relevanten CYP-Enzymen bekannt ist, ist für CYP2C8 aktuell nicht möglich, da die Aktivität vieler Haplotypen noch nicht eindeutig bestimmt ist.

- **CYP2C9-Gen** Chromosom 10q24
  CYP2C9 ist nach CYP3A4 das quantitativ am meisten exprimierte Cytochrom P450 und für die Clearance von 15-20% aller Wirkstoffe verantwortlich, die in Phase I metabolisiert werden. Pharmakogenetisch sind mehrere Varianten mit eingeschränkter Enzymfunktion relevant, die sich auf verschiedene Wirkstoffe auswirken, darunter einige mit geringer therapeutischer Breite wie z.B. Warfarin. In CYP2C9 sind normal, vermindert und nicht funktionelle Genkopien bekannt. Aus der Kombination der vorliegenden Genkopien resultieren drei mögliche Metabolisierungstypen: Extensive Metabolizer (EM) mit normaler, Intermediate Metabolizer (IM) mit eingeschränkter sowie Poor Metabolizer (PM) mit nahezu nicht vorhandener Enzymaktivität.

- **CYP2C19-Gen** Chromosom 10q24
  Verschiedene Variationen im CYP2C19-Gen führen zu nicht funktionellen Genkopien. Ist hiervon nur eine der beiden Genkopien betroffen, wird die Person als Intermediate Metabolizer (IM) bezeichnet. Sind beide Kopien betroffen, spricht man von einem Poor Metabolizer (PM). Nicht betroffene Personen sind Extensive Metabolizer (EM). Eine bestimmte Variation verstärkt jedoch auch die CYP2C19-Aktivität, was in heterozygoter Form (nur eine Genkopie ist verstärkt funktionell) zum sog. Rapid Metabolizer (RM)- und in homozygoter Form (beide Genkopien sind verstärkt funktionell) zum Ultrarapid Metabolizer (UM)-Status führt. CYP2C19 spielt eine wichtige Rolle beim Metabolismus verschiedener Antidepressiva, Benzodiazepine und Protonenpumpen Inhibitoren, ist aber z.B. auch an der Aktivierung des Prodrugs Clopidogrel beteiligt. Der individuelle Metabolisierungsstatus kann bei der Einnahme dieser Medikamente berücksichtigt werden, um Unwirksamkeiten und Nebenwirkungen zu vermeiden.

- **CYP2D6-Gen** Chromosom 22q13.1
  CYP2D6 ist eines der wichtigsten und am besten verstandenen, pharmakogenetisch relevanten Enzyme. Ca. 25% aller gängigen Arzneimittel werden durch CYP2D6 metabolisiert, darunter viele Antidepressiva, Antipsychotika, Antiarrhythmika, Betablocker, Opioid-Analgetika und Krebsmedikamente. Im CYP2D6-Gen unterscheidet man aufgrund der genetischen Variabilität zwischen den vier Metabolisierungstypen Extensive (EM), Intermediate (IM), Poor (PM) und Ultrarapid Metabolizer (UM). Traditionell galten zwei inaktive Genkopien als PM, eine inaktive und eine vermindert aktive Genkopien als IM, das Vorhandensein einer Genduplikation als UM und alles andere als EM. Inzwischen verwenden die Internationalen Konsortien jedoch ein komplexeres Scoringsystem, um den tatsächlich möglichen Abstufungen der Genaktivität besser gerecht zu werden. Das am weitesten ausgereiftes Modell wurde vom Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) erarbeitet. Hiernach werden für die verschiedenen möglichen Haplotypen näherungsweise folgende Activity Scores festgelegt:

  - Haplotypen mit normaler Aktivität (wie *1): 1.0
  - Haplotypen mit verminderter Aktivität (wie z.B. *17, *29, *41): 0.5
  - Haplotyp *10 mit stark verminderter Aktivität: 0.25
  - Haplotypen ohne Aktivität (wie *3, *4, etc.): 0.0

  In Abhängigkeit von der Anzahl der Genkopien, die - anders als in den meisten anderen Genen - in CYP2D6 nicht immer zwei beträgt, sondern durch Deletion und Duplikationen auch bei null, eins oder Werten über zwei liegen kann, wird daraus schliesslich der Activity Score des vorliegenden Diplotyps berechnet, der wiederum einem der o.g. Metabolisierungstypen zugeordnet wird.

- **CYP2A6-Gen** Chromosom 19q12 - 19q13.2
  Cytochrom P450 2A6 ist ein Mitglied des Cytochrom-P450-Mischfunktions-Oxidase-Systems, das am Stoffwechsel von Xenobiotika im Körper beteiligt ist. CYP2A6 ist das primäre Enzym, das für die Oxidation von Nikotin und Cotinin verantwortlich ist. Es ist auch am Stoffwechsel verschiedener Arzneimittel, Karzinogene und einer Reihe von Alkaloiden vom Cumarin-Typ beteiligt. CYP2A6 ist das einzige Enzym im menschlichen Körper, welches die 7-Hydroxylierung von Cumarin in nennenswertem Umfang katalysiert, sodass die Bildung des Produkts dieser Reaktion, 7-Hydroxycumarin, als Indikator für die CYP2A6-Aktivität verwendet wird.

- **CYP3A4-Gen** Chromosom 7q21.1
  CYP3A4 ist an der Metabolisierung von über 50% der klinisch relevanten Arzneimittel beteiligt und das quantitativ am meisten exprimierte Cytochrom. Mittlerweile sind zwar einige Varianten des Gens mit veränderter Enzymaktivität bekannt, auf die meisten der davon metabolisierten Wirkstoffe haben diese jedoch anscheinend keinen Einfluss. Eine Einteilung in Metabolisierungstypen, wie sie von den meisten anderen pharmakologisch relevanten CYP-Enzymen bekannt ist, ist für CYP3A4 aktuell nicht möglich, da die Aktivität vieler Haplotypen noch nicht eindeutig bestimmt ist.

- **CYP3A5-Gen** Chromosom 7q21.1
  Das extrahepatisch – also ausserhalb der Leber – am häufigsten exprimierte Cytochrom ist CYP3A5. In diesem Gen ist vor allem eine Variation relevant, die zur Bildung eines nicht funktionellen Enzyms führt. Liegt die Variation auf beiden Genkopien vor, handelt es sich nach der Definition internationaler Konsortien zwar um einen Poor Metabolizer (PM) mit nahezu nicht vorhandener Enzymaktivität, der jedoch aufgrund seines sehr hohen Anteils in der mitteleuropäischen Bevölkerung (~85%) quasi als Normaltyp gilt. Die Standarddosierungen, die in den Fachinformationen der über CYP3A5 metabolisierten Wirkstoffe genannt sind, setzen daher voraus, dass keine Metabolisierung über CYP3A5 stattfindet. Darüber hinaus kennt man Intermediate Metabolizer (IM) und Extensive Metabolizer (EM), die im Vergleich zum «normalen» PM-Typ eine höhere Enzymaktivität aufweisen. Von den Auswirkungen betroffen sind u.a. verschiedene Immunsuppressiva und HIV-Therapeutika.

- **F2-Gen** Chromosom 11p11.2.
  Ca. 2 % der Bevölkerung weisen einen heterozygoten Gendefekt im Prothrombin-Gen an Position*97 auf, was das Thromboserisiko um den Faktor 3 bis 4 erhöht. Da sich das Thromboserisiko bei Mutationsträgern mit dem gleichzeitigen Vorliegen einer Faktor-V-Leiden-Mutation um ein Vielfaches erhöht, sollte bei allen Trägern der Mutation des Prothrombin-Gens eine Untersuchung der Faktor-V-Leiden-Mutation veranlasst werden. Bei Risikofaktoren wie Rauchen, hormonelle Kontrazeption, Immobilisation, Schwangerschaft oder andere Erkrankungen des Gerinnungssystems kann eine medikamentöse Thromboseprophylaxe angezeigt sein.

- **F5-Gen** Chromosom 1q24.2
  Die Faktor-V-Mutation Typ Leiden (FVL-Mutation) ist der häufigste angeborene Marker für das Thromboserisiko, welches bei heterozygoten Anlageträgern um das 4- bis 7-fache gegenüber der Normalbevölkerung erhöht ist. Bei homozygoten Anlageträgern ist das Thromboserisiko um das etwa 11.5- bis 26-fache erhöht. Wenn bei einer Person selbst eine oder mehrere thromboembolische Erkrankungen auftraten, wird eine Untersuchung auf die FVL-Mutation empfohlen.

DPYD-Gen Chromosom 1p22

Das Phase I-Enzym Dihydropyrimidindehydrogenase (DPYD) ist am Abbau der körpereigenen DNA-Bausteine Thymin und Uracil beteiligt und reguliert somit ihre Verfügbarkeit im Körper. Einige Zytostatika imitieren die Struktur dieser DNA-Bausteine, um die DNA-Synthese zu blockieren, und werden somit ebenfalls durch das Enzym abgebaut. In DPYD sind normal, vermindert und nicht funktionelle Genkopien bekannt. Aus der Kombination der vorliegenden Genkopien resultieren drei mögliche Metabolisierungstypen: Extensive Metabolizer (EM) mit normaler, Intermediate Metabolizer (IM) mit eingeschränkter sowie Poor Metabolizer (PM) mit nahezu nicht vorhandener Enzymaktivität. Schlechte DPYD-Aktivität führt bei Einnahme der darüber metabolisierten Zytostatika zu einer massiven Überdosierung mit schweren, teilweise sogar lebensbedrohlichen Nebenwirkungen.

- **HLA-A-Gen** Chromosom 6p21.3
  Die Gene des HLA-Systems codieren den Haupthistokompatibilitätskomplex des menschlichen Immunsystems. HLA steht für Humanes Leukozyten Antigen und wird so genannt, da die durch diese Gene gebildeten Proteine auf der Oberfläche der weissen Blutkörperchen (Leukozyten) gut nachweisbar sind, wo sie diese für das Immunsystem als körpereigene Zellen markieren. Die HLA-Genregion ist höchst variabel, was eine Unterscheidung körpereigener und körperfremder Zellen ermöglicht. Jeder Mensch trägt eine nahezu einzigartige Kombination von Gensequenzen (Allelen) der einzelnen HLA-Proteine. Bei der Organ- oder Knochenmarktransplantation spielt das HLA-System eine wichtige Rolle, da das Risiko einer Abstossungsreaktion umso grösser ist, je mehr sich Spender und Empfänger in diesem unterscheiden. Bei der Erforschung von Krankheiten konnte häufig auch ein Zusammenhang mit bestimmten HLA-Allelen nachgewiesen werden, die das Erkrankungsrisiko erhöhen. Dementsprechend wird auch immer häufiger gezeigt, dass manche Wirkstoffe bei bestimmten HLA-Typen ungeeignet sind. Im HLA-A-Gen ist pharmakologisch vor allem das Allel *3101 relevant, da das Vorliegen dieses Allels bei verschiedenen Medikamenten mit z.T. schwere Nebenwirkungen assoziiert ist.

- **HLA-B-Gen** Chromosom 6p21.
  Die Gene des HLA-Systems codieren den Haupthistokompatibilitätskomplex des menschlichen Immunsystems. HLA steht für Humanes Leukozyten Antigen und wird so genannt, da die durch diese Gene gebildeten Proteine auf der Oberfläche der weissen Blutkörperchen (Leukozyten) gut nachweisbar sind, wo sie diese für das Immunsystem als körpereigene Zellen markieren. Die HLA-Genregion ist höchst variabel, was eine Unterscheidung körpereigener und körperfremder Zellen ermöglicht. Jeder Mensch trägt eine nahezu einzigartige Kombination von Gensequenzen (Allelen) der einzelnen HLA-Proteine. Bei der Organ- oder Knochenmarktransplantation spielt das HLA-System eine wichtige Rolle, da das Risiko einer Abstossungsreaktion umso grösser ist, je mehr sich Spender und Empfänger in diesem unterscheiden. Bei der Erforschung von Krankheiten konnte häufig auch ein Zusammenhang mit bestimmten HLA-Allelen nachgewiesen werden, die das Erkrankungsrisiko erhöhen. Dementsprechend wird auch immer häufiger gezeigt, dass manche Wirkstoffe bei bestimmten HLA-Typen ungeeignet sind. Die HLA-B-Allele *1502 und *5701 sind dafür bekannt, dass sie bei verschiedenen Medikamenten z.T. schwere Nebenwirkungen hervorrufen können.

- **HMGCR-Gen Chromosom** 5q13.3-q14
  Das Genprodukt des HMGCR-Gens ist das Enzym HMG-CoA-Reduktase, welches massgeblich an der Synthese von Cholesterin in der Leber beteiligt ist. Von Variationen dieses Gens sind hauptsächlich Statine betroffen, die als Hemmstoffe des Enzyms zur Senkung des Cholesterinspiegels eingesetzt werden. Durch die Veränderungen im Bauplan des Zielenzyms kann die Wirksamkeit der Statine eingeschränkt sein.

  MT-RNR1-Gen (Mitochondriales RNR1-Gen)
  Das mitochondriale RNR1-Gen wird von den Nukleotiden 648-1601 kodiert. Das MT-RNR1-Gen kodiert die 12S mitochondriale Ribosomen-RNA (rRNA). Aminoglykosid-Antibiotika stören die Proteinsynthese der Bakterien und bewirken hierdurch, dass sich die Bakterien nicht weiter vermehren können. Hierzu blockieren die Aminoglykoside einen Teil des Proteinsyntheseapparats, die sog. rRNA. Eine Mutation im MT-RNR1-Gen (rs267606617) hat zur Folge, dass die hierdurch kodierte menschliche rRNA genauso wie die bakterielle von Aminoglykosiden angegriffen wird. Da Aminoglykoside rasch ins Innenohr gelangen und sich in den Haarsinneszellen anreichern, kann es zu starken, z.T. irreversiblen Hörschädigungen kommen.

- **PAI1-Gen** Chromosom 7q21.3-q22
  Der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 (PAI-1) ist ein Plasmaprotein, das der Hauptinhibitor der Fibrinolyse ist. Der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 wird überwiegend von Gefässwandzellen produziert. Seine Funktion besteht darin, Plasminogen-Aktivatoren zu hemmen, um so die Fibrinolyse zu verlangsamen. Eine erhöhte PAI-1-Aktivität im Blutplasma hat daher eine verminderte fibrinolytische Aktivität zur Folge. Die PAI-Konzentration ist genetisch bestimmt. Erhöhte PAI-1-Werte sind ein Risikofaktor für Thrombosen und Arteriosklerose.

- **PON1-Gen** Chromosom 7q21.3
  Paraoxonase 1 (PON1) produziert ein Enzym, dass am Abbau von Insektiziden, Pestiziden und am Fettstoffwechsel beteiligt ist. Genetisch bedingte Veränderungen im PON1 Gen beeinflussen die Entgiftungsfähigkeit des Enzyms erheblich.

- **SLCO1B1-Gen** Chromosom 12p12
  Der membrangebundene organische Anionen-Transporter 1B1 ist ein Carrierprotein und Mitglied der SLC-Transporter Familie. Er ist für den Transport zahlreicher endogener Stoffe verantwortlich. Durch Variationen im SLCO1B1-Gen, das für den Transporter kodiert, verändert sich die Transportaktivität. Dies hat Auswirkungen auf die Wirkspiegel von Statinen und anderer Wirkstoffe, die über diesen Weg zu ihrem Wirkort transportiert werden.

- **SOD2-Gen** Chromosom 6q25.3.
  Superoxiddismutase 2 (SOD2) ist ein mitochondriales Enzym, das eine wichtige Rolle bei der Abwehr von oxidativem Stress spielt. Es neutralisiert Superoxidradikale, die bei der Energieproduktion in den Mitochondrien entstehen, und schützt so die Zelle vor Schäden.

- **MTHFR-Gen** Chromosom 1p36.22
  Das MTHFR-Gen kodiert das Enzym Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR). Das Enzym katalysiert die Reduktion von 5,10-Methylentetrahydrofolat zu 5-Methyltetrahydrofolat, einem wichtigen Derivat bei der Umwandlung von Homocystein zu Methionin. Eine thermolabile Variante des Enzyms Methylentetrahydrofolatreduktase (MTHFR), die eine reduzierte Enzymaktivität aufweist, ist die häufigste genetische Ursache für erhöhte Homocysteinwerte im Plasma (Hyperhomocysteinämie). Ein moderat bis intermediär erhöhter Homocysteinspiegel ist häufig und wird bei 5-7% der Bevölkerung beobachtet. Die häufigste genetische Variante im MTHFR-Gen ist der 677C>T Polymorphismus (NM_005957.4:c.665C>T, rs1801133). Diese Genvariante führt zu einer vermehrten Thermolabilität des Enzyms, das bei höheren Temperaturen weniger aktiv ist. Personen, die diese Variante auf beiden elterlichen Genkopien tragen («TT homozygot»), neigen im Vergleich zu Kontrollen zu einem höheren Homocysteinspiegel und einem niedrigeren Serumfolatspiegel. Ca. 16 % der Bevölkerung sind homozygote Anlageträger für die Variante 677C>T. Bei heterozygoten Trägern der Variante 677C>T («TC heterozygot») trägt die Person nur auf einem der beiden elterlichen Genkopien an Position 677 ein T, auf dem anderen Allel trägt sie an dieser Stelle ein C. Diese Situation betrifft ca. 40 % der Bevölkerung. Bei diesen Personen ist der Homocysteinspiegel allenfalls leicht erhöht. Eine weitere häufige MTHFR-Variante, 1298A>C (NM_005957.4:c.1286A>C, rs1801131), hat allein keinen Einfluss auf den Homocysteinspiegel, sondern ist nur in Kombination mit der Variante 677C>T mit höheren Homocysteinwerten assoziiert. Sie wird aktuell als milder als die «thermolabile» Variante c.665C>T eingeschätzt. Wenn der Homocysteinspiegel erhöht ist, können TT-Homozygote ein leicht erhöhtes Risiko für Venenthrombosen oder Fehlgeburten haben.

- **TPMT-Gen** Chromosom 6p22.3
  Die Thiopurin S-Methyltransferase – kodiert durch das TPMT-Gen – katalysiert die Methylierung von Thiopurinen als Teil der Biotransformation körperfremder Substanzen (Phase II). In TPMT sind normal funktionelle und nicht funktionelle Genkopien bekannt. Aus der Kombination der vorliegenden Genkopien resultieren drei mögliche Metabolisierungstypen: Extensive Metabolizer (EM) mit normaler, Intermediate Metabolizer (IM) mit eingeschränkter sowie Poor Metabolizer (PM) mit nahezu nicht vorhandener Enzymaktivität. Bei schlechter TPMT-Aktivität können die Substrate nicht ausreichend methyliert und dadurch inaktiviert werden. Hierzu gehören u.a. Azathioprin, Mercaptopurin und Thioguanin.

- **VKORC1-Gen** Chromosom 16p11.2
  Das VKORC1-Gen kodiert für das Enzym Vitamin K Epoxid Reduktase, welches für die Aktivierung von Vitamin K verantwortlich ist. Vitamin K spielt eine zentrale Rolle bei der Blutgerinnung, da es benötigt wird, um wichtige Gerinnungsfaktoren in ihre gerinnungswirksamen Formen zu überführen. Das Enzym ist das pharmakologische Target der Cumarine, die als Vitamin K-Antagonisten gerinnungshemmend wirken. Der wichtigste Vertreter dieser Gruppe ist Warfarin, welches eine geringe therapeutische Breite aufweist und individuell dosiert werden sollte, da bei der Behandlung häufig unerwünschte Blutungen auftreten. Eine Analyse der Variationen des VKORC1-Gens kann helfen, die optimale Dosierung zu finden.

- **UGT1A1-Gen** Chromosom 2q37
  Genetische Variationen des UGT1A1-Enzymsystems können den Stoffwechsel des Chemotherapeutikums Irinotecan, welches zur Behandlung von Krebs eingesetzt wird, verändern. Bei Personen mit vermindertem Irinotecan-Abbau kann das Risiko für ein Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen gesteigert sein. Die häufigste UGT1A1-Genvariation, welche UGT1A1-Enzymaktivität vermindert, ist der UGT1A1*28-Genotyp. Bei heterozygotem Träger des

UGT1A1*28-Genotyps besteht ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen unter Irinotecan-Therapie. Bei homozygotem Träger des UGT1A1*28-Genotyps besteht ein stärker erhöhtes Nebenwirkungsrisiko. Der homozygote UGT1A1*1-Genotyp zeigt keine verminderte UGT1A1-Enzymaktivität.

[1]modifiziert nach Gen-Liste von vm. (2025) Stratipharm/humatrix AG, D-64319 Pfungstadt

[2]Folgende Quellen wurden für die Anmerkungen der genetischen Variationen verwendet (der Inhalt wurde modifiziert):

- **DbSNP** (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/): Database of SNPs, supported by the National Institutes of Health.
- **PharmGKB** (https://www.pharmgkb.org)
- **DRUGBANK Data Library** (https://go.drugbank.com)

Version 7/02.10.2026