

Genetska raznolikost kot osnova uporabnosti farmakogenomike v klinični praksi

Genetic variability as the basis of pharmacogenomic applications in clinical practice

Teja Čelhar, Polonca Ferk, Irena Mlinarič Raščan

Povzetek: V prispevku predstavljamo najnovejše podatke o genetski raznolikosti med posamezniki kot osnovo za farmakogenomske študije. Vsaka genetska različica je namreč potencialni biološki označevalec za ugotavljanje nagnjenosti k določeni bolezni, za zgodnje diagnosticiranje, napoved poteka bolezni in za izbiro primernega zdravljenja. Nekateri genetski polimorfizmi se kot biološki označevalci za optimizacijo in individualizacijo farmakoterapije že uporabljajo v klinični praksi. Navedli smo nekaj primerov tovrstnih označevalcev, ki se trenutno določajo z namenom zmanjševanja stranskih učinkov zdravljenja ter za prepoznavanje bolnikov, ki se bodo odzvali na ciljno zdravljenje s protitumorskim zdravilom.

Ključne besede: farmakogenetika, farmakogenomika, genetska raznolikost, genetski polimorfizem, biološki označevalec

Abstract: The article focuses on the findings regarding genetic variability between individuals as the basis for pharmacogenomic studies. Each genetic variant may represent a potential biomarker for the determination of susceptibility for a particular disease, for early diagnostics, prediction of further development or regression of disease and for the selection of the most appropriate therapy. Some genetic polymorphisms have become useful biomarkers for the optimization and individualization of pharmacotherapy in clinical practice, predominately for the reduction of severe adverse reactions and the selection of patients, who are most likely to respond to targeted anticancer therapy.

Keywords: pharmacogenetics, pharmacogenomics, genetic variability, genetic polymorphism, biomarker

1 Uvod

Genetska raznolikost predstavlja osnovo za fenotipsko raznolikost med ljudmi, ki se med drugim kaže kot različna obolevnost ali nagnjenje k razvoju določene bolezni. Pomembna je tudi za razvoj varnih in učinkovitih zdravil, saj je eden izmed dejavnikov, ki vplivajo na različen odziv na farmakoterapijo. Z raziskavami na tem področju se ukvarja farmakogenomika, ki z različnimi pristopi skuša prepoznati tiste genetske različice oz. polimorfizme, ki so pomembni za odziv na določeno zdravilo. Odkriti so bili številni polimorfizmi v genih, ki nosijo zapise za metabolične encime, prenašalne proteine ter receptorje za zdravilne učinkovine, med temi predvsem polimorfizmi posameznih nukleotidov (*angl. Single Nucleotide Polymorphism, SNP*). Vrednotenje njihovega vpliva na izid zdravljenja se je izkazalo kot težavna naloga, saj je odgovor na posamezno zdravilo zelo kompleksen proces, odvisen od številnih genov in dejavnikov okolja. Rešitev obetajo nove eksperimentalne in računalniške metode (npr. tehnologija mikromrež), saj omogočajo analizo velikega števila polimorfizmov hkrati. Teoretično je na tak način mogoče testirati vse

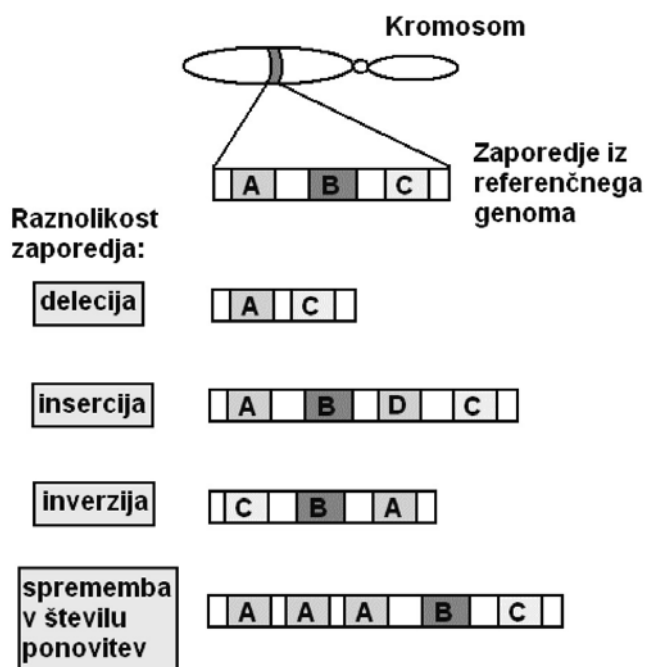
genetske različice v človeškem genomu in med njimi prepoznati tiste, ki so pomembne za zdravljenje. Končni cilj farmakogenomskih raziskav je uvedba testiranja takih genetskih različic v klinično prakso, in sicer z namenom individualizacije farmakoterapije, kar se trenutno že odvija na področjih zmanjševanja neželenih stranskih učinkov ter ciljane protitumorske terapije.

2 Genetska raznolikost

Genetska raznolikost (*angl. genetic variability*) v najširšem smislu vključuje vse trenutno poznane razlike v zaporedju nukleotidov med posamezniki: mutacije in polimorfizme. Definiciji teh pojmov se nekoliko razlikujeta med posameznimi vejami biomedicine in biologije. Mutacija lahko pomeni spremembo, ki povzroča bolezensko stanje oz. spremembo, ki je v populaciji prisotna z alelno frekvenco manj kot 1 %, medtem ko je polimorfizem opredeljen kot sprememba, ki ne povzroča bolezni oz. kot sprememba, ki se pojavlja pri vsaj 1 % populacije (1). Polimorfizme, ki so dokazano povezani z določenim fenotipom (npr. zvečajo ali zmanjšajo tveganje za nastanek bolezni),

imenujejo tudi z boleznijo povezani polimorfizmi (*angl. disease-associated polymorphisms*) (2). Poleg tega se v angleški literaturi pojavljata izraza običajna (*angl. common*) in redka (*angl. rare*) različica, ki označujeta pogostost pojavljanja v populaciji. Za različice, ki zajemajo odseke DNA, daljše od 1000 baznih parov (bp), se uvaja izraz strukturna različica (*angl. structural variant*) (3). V prispevku bomo uporabljali izraz polimorfizem v smislu alelne različice določenega gena, izraz genetska različica pa v širšem smislu za različice kateregakoli odseka nukleotidnega zaporedja.

Javno dostopni podatki o nukleotidnem zaporedju človeške DNA, ki so rezultat projekta Človeški genom (*angl. Human Genome Project*), predstavljajo t.i. referenčno zaporedje človeškega genoma (*angl. reference human genome sequence*) (4). Genom vsakega posameznika se nekoliko razlikuje od referenčnega. Osnovne spremembe v nukleotidnem zaporedju so delecije, insercije, inverzije, spremembe v številu kopij ter translokacije segmentov DNA, dolžine od enega do več milijonov bp (slika 1). Glede na dolžino segmenta ločimo mikroskopske (> 3 Mbp), submikroskopske (1 kbp – 3 Mbp) ter kratke (< 1 kbp) genetske različice (slika 2) (3). Najkrajše so zamenjave enega baznega para (že omenjeni SNP-ji), medtem ko je pri kromosomskih spremembah lahko dodatno prisoten ali odsoten kar celoten kromosom (slika 2).



Slika 1: Shematski prikaz nekaterih genetskih različic (A, B, C: odseki DNA dolgi od 1 bp do več Mbp)(5).

Figure 1: Schematic representation of some genetic variants (A, B, C: DNA segments from 1 bp to several Mbp in length)(5).

2.1 Odkrivanje genetskih različic

Odkrivanje genetskih različic je pogojeno z razvojem metod detekcije (slika 2). Sprva so razlike v strukturi molekule DNA med posamezniki ugotavljali le z opazovanjem in primerjavo metafaznih kromosomov pod mikroskopom (t.i. kariotipizacija) ter to kasneje nadgradili s tehnikami barvanja posameznih kromosomov ter fluorescenčno *in situ* hibridizacijo (FISH). Na ta način je mogoče identificirati spremembe v številu in strukturi kromosomov, ki zajemajo več kot 3 Mbp. Razvoj molekularne biologije, predvsem metod določanja nukleotidnega zaporedja ter verižne reakcije s polimerazo (*angl. Polymerase Chain Reaction, PCR*), je omogočil ugotavljanje sprememb na ravni posameznih nukleotidov in kratkih genetskih različic (< 1 kbp). Sledilo je razkritje zaporedja nukleotidov človeškega genoma in njegova dostopnost v podatkovnih bazah na svetovnem spletu, kar je še dodatno pospešilo ugotavljanje genetske raznolikosti ne samo med posamezniki, temveč tudi med populacijami različnih etničnih in rasnih pripadnosti. Na tem področju trenutno delujejo številni projekti, kot so *International HapMap Project*, *Human Genome Diversity Project*, *Human Variome Project* ter *Genographic Project*.

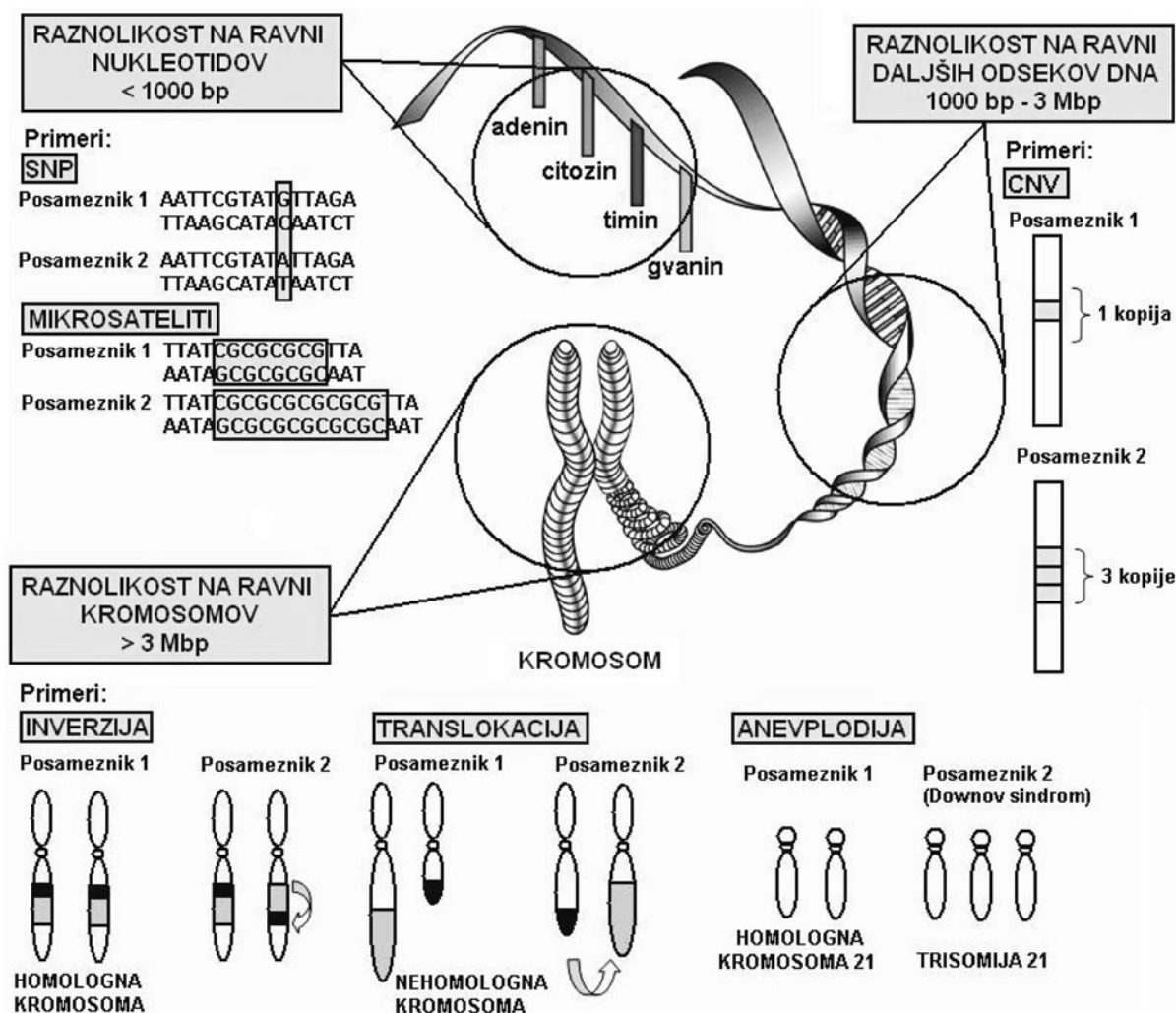
Število odkritih kratkih različic, predvsem SNP-jev, je od približno milijona v zadnjih petih letih naraslo na 11,5 milijona (6). Poleg tega je od leta 2004 uporaba novih računalniško podprtih tehnologij, predvsem tehnologije mikromrež, omogočila identifikacijo številnih submikroskopskih različic, med katerimi so najpogostejše različice v številu kopij (*angl. Copy Number Variations, CNV*) (3). Odkrivanje in vrednotenje submikroskopskih genetskih različic poteka v okviru projektov *Database of Genomic Variants Project* ter *Copy Number Variation Project*.

2.2. Kratke genetske različice

Med kratkimi genetskimi različicami se kot biološki označevalci najpogosteje uporabljajo SNP-ji (zaradi svoje številčnosti) ter mikrosateliti (zaradi visoke stopnje heterozigotnosti, t.j. pojavljanja velikega števila alelov).

Ocenjujejo, da se SNP-ji v človeškem genomu pojavljajo na vsakih 100 do 300 bp (6). Širok nabor SNP-jev je uporaben kot orodje za gensko kartiranje (*angl. gene mapping*), za populacijske, asociacijske, funkcionalne ter farmakogenomske študije (7, 8). Za analize celotnega genoma je veliko število SNP-jev ovira, zaradi česar je smiselno določiti le tiste, ki so informativni. V ta namen projekt Hap Map (*angl. International HapMap Project*) izkorišča lastnost vezanega dedovanja, v primeru katerega se SNP-ji, ki se na kromosomih nahajajo v relativni bližini, pogosto dedujejo skupaj. Take odseke kromosomov imenujemo haplotipi. Znotraj le-teh je mogoče identificirati t.i. označevalne SNP-je (*angl. tag SNPs*), ki enoznačno določajo posamezen haplotip. Tak pristop naj bi zmanjšal število informativnih SNP-jev iz 10 milijonov običajnih SNP-jev na približno 300 000 do 600 000 označevalnih SNP-jev in s tem poenostavil in zmanjšal stroške genetskih analize različnih populacij (9, 10).

Mikrosateliti ali kratke tandemske ponovitve DNA (*angl. Short Tandem Repeats* ali STR; tudi *angl. Simple Sequence Repeats* ali SSR) so kratka zaporedja nukleotidov, dolga od 1 do 6 bp, ki se tandemsko ponavljajo do skupne dolžine približno 100 bp (slika 2: primer dinukleotidnega mikrosatelitskega označevalca (CG)_n). Prednosti



Slika2: Raznolikost človeškega genoma.

Figure 2: Variability of the human genome.

mikrosatelitov kot bioloških označevalcev sta poleg njihove visoke heterozigotnosti še razporejenost vzdolž celotnega genoma ter enostavna analiza. Uporabljajo se kot označevalci izbora za izgradnjo genskih kart visoke gostote ter za identifikacijo oseb v medicinske in forenzične namene (11).

2.3 Submikroskopske genetske razlike

Zaradi svojega razpona lahko submikroskopske razlike zajemajo celotne gene in njihova regulatorna področja ter tako vplivajo na število kopij genov in na njihovo izražanje (3). Posamezne CNV-je so odkrili tudi v genih, ki nosijo zapis za encime, odgovorne za metabolizem zdravilnih učinkovin, ter v genih za potencialne tarče zdravljenj. To kaže na možnost njihove uporabe v farmakogenomskih študijah, vendar bodo za razjasnitev njihovega pomena potrebne nadaljnje študije (12).

2.4 Mikroskopske kromosomske razlike

Kromosomske nepravilnosti v kodirajočih predelih genoma so vzrok mnogim boleznim in sindromom, npr. Downovemu sindromu kot posledici trisomije kromosoma 21. Njihovo odkrivanje je pomembno zlasti za diagnostiko bolezni ter za genetsko svetovanje pri starših, ki so nosilci nepravilnosti.

2.5 Genomska nestabilnost pri raku

Nestabilen genom je glavna značilnost skorajda vseh tumorjev. Pri dednih oblikah raka se pojavlja kot posledica podedovanih mutacij v genih za popraviljanje DNA, pri sporadičnih rakih pa je eden izmed vzrokov metilacija promotorskih regij navedenih genov, kar ima za posledico utišanje genov (*angl. gene silencing*) (13, 14). Genomska nestabilnost pri raku vključuje izgube ali pridobitve celotnih kromosomov ter spremembe v njihovi strukturi (npr. translokacije,

insercije, inverzije, delecije, amplifikacije genov), kar imenujemo kromosomska nestabilnost (*angl. chromosome instability, CIN*). Poleg tega se v rakastem tkivu lahko pojavljajo mikrosatelitske različice, ki v zdravem tkivu niso prisotne, kar imenujemo mikrosatelitska nestabilnost (*angl. microsatellite instability, MSI*) (15).

3 Vpliv genetskih različ na farmakoterapijo

Farmakogenetski pristopi so omogočili identifikacijo številnih polimorfizmov v genih, ki vplivajo na farmakokinetični in farmakodinamični profil določenih zdravilnih učinkovin (16). Po zadnjih ocenah naj bi se kar 59 % učinkovin, ki povzročajo stranske učinke, metaboliziralo s pomočjo polimorfnih encimov (17). Zato ne preseneča, da so najbolj raziskane različice genov, ki nosijo zapise za metabolične encime, predvsem citokrome P450 (CYP450). Poleg teh so za farmakogenetske študije zanimivi tudi polimorfizmi v genih za receptorje (npr. za adrenergične receptorje), za prenašalne proteine (npr. za P-glikoprotein) ter druge proteine, ki so udeleženi pri razlikah v odgovoru na zdravila in različni nagnjenosti k boleznim. Farmakogenetsko testiranje nekaterih različic, predvsem SNP-jev, se že uvaža v klinično prakso (18, 19, 20).

Posebno področje raziskav predstavlja tumorski genom. Tumorske celice so genetsko zelo heterogene in nestabilne, kar je mogoče

izkoristiti v terapevtske namene. Določene genetske spremembe lahko namreč povzročijo nastanek spremenjenih oz. novih prijemališč za zdravila, ki v zdravem tkivu niso prisotna. Ciljne skupine bolnikov je mogoče prepoznati z napovednim farmakogenetskim testiranjem, s katerim preverimo prisotnost ali prekomerno izražanje določenega biološkega označevalca (21). Poleg tega lahko genetske različice v tumorskem tkivu prispevajo k rezistenci na določena zdravila. Njihovo testiranje lahko pripomore k izbiri primerne terapije za posameznega bolnika (22).

3.1 Zmanjševanje pojavnosti stranskih učinkov

Eden izmed ciljev farmakogenetike in farmakogenomike je razvoj diagnostičnih testov, s katerimi bo mogoče identificirati tiste bolnike, pri katerih se bodo najverjetneje pojavljali hudi neželeni stranski učinki. Za prenos tovrstnih testov v klinično prakso je pomembno dodajanje farmakogenetskih podatkov v navodila za uporabo zdravil, določitev primerne časa testiranja in sprememb v odmerjanju zdravila ter nenazadnje opredelitev stroškovne upravičenosti tovrstnega testiranja (23).

Med klinično najbolj uporabne aplikacije sodita testiranje polimorfizmov v genu za encim tiopurin-S-metil-transferaza (TPMT), ki je odgovoren za metabolizem azatioprina in 6-merkaptopurina, ter

Preglednica 1: Primeri klinično pomembnih genetskih polimorfizmov (23, 25, 28, 29, 30, 31).

Table 1: Examples of clinically important genetic polymorphisms (23, 25, 28, 29, 30, 31).

Gen	Polimorfizmi	Tip polimorfizma	Komercialni test	Podatki v SmPc-ju
TPMT	TPMT*3A TPMT*3C TPMT*2	2 SNP-ja (G460→A in A719→G) SNP (A719→G) SNP (G238→C)	Prometheus® TPMT Genetics ¹	6-merkaptopurin azatioprin
UGT1A1	UGT1A1*28 UGT1A1*6	Mikrosatelitski polimorfizem (TA) ₆ →(TA) ₇ SNP (G211→A)	Invader® UGT1A1*	Irinotekan**
CYP2C9	CYP2C9*2 CYP2C9*3	SNP (416C→T) SNP (1061A→C)	Invader CYP2C9	Celekoksib
CYP2D6	29 alelnih različic	SNP-ji Kratke insercije Kratke delecije Duplikacija gena Delecija celotnega gena	AmpliChip™ CYP450*	Fluoksetin Aripiprazol Dekstrometorfan Propafenon Atomoksetin Ondansetron*** Galantamin***
CYP2C19	CYP2C19*2 CYP2C19*3	SNP (681 G →A) SNP (636 G →A)	AmpliChip™ CYP450*	Omeprazol Esomeprazol Vorikonazol

¹Certificiran laboratorij izvaja test kot storitev.

* Test je odobren s strani FDA.

** V slovenskem SmPc-ju še ni podatkov.

*** V SmPc-ju navajajo, da genotip posameznika ne vpliva na potek zdravljenja s tem zdravilom.

testiranje polimorfizmov v genu za CYP2C9, ki je odgovoren za metabolizem varfarina (20, 24). Poleg teh so klinično pomembni še polimorfizmi v genih za UDP-glukuronozil-transferazo (UGT1A1), CYP2C19 in CYP2D6 (16, 25, 26). Ocenjujejo, da je za 35 % antipsihotikov ter 40 % antidepresivov potrebna individualna prilagoditev odmerka na podlagi polimorfizma v genu za CYP2D6 (27), medtem ko naj bi CYP2D6 in CYP2C19 skupno sodelovala pri metabolizmu 25 % vseh predpisanih zdravil (28).

Trenutno je na voljo več komercialnih diagnostičnih testov na osnovi tehnologije mikromrež, s katerimi je mogoče hitro določiti bolnikov genotip za posamezen encim, ki metabolizira eno ali več učinkovin. Dva od omenjenih testov je odobrila Ameriška agencija za zdravila (*angl. Food and Drug Administration, FDA*), in sicer *AmpliChip™ CYP450* ter *Invader® UGT1A1* (25). S testom *AmpliChip™ CYP450* je mogoče preveriti prisotnost dveh polimorfizmov v genu *CYP2C19* ter 29 polimorfizmov in mutacij v genu *CYP2D6*, vključno z delecijami in duplikacijami genov (28). V preglednici 1 smo zbrali podatke o nekaterih klinično pomembnih polimorfizmih v genih za posamezne encime, o dostopnosti testov za njihovo določanje ter o prisotnosti farmakogenetskih podatkov v povzetkih temeljnih značilnosti zdravil (*angl. Summary of Product Characteristics, SmPC*). Vključevanje farmakogenetskih podatkov v SmPC-je je opazno predvsem pri novejših zdravilih na tržišču, ki vsebujejo že poznane učinkovine (npr. omeprazol, dekstrometorfan) ter nekaterih novejših originatorskih zdravilih (npr. vorikonazol, esomeprazol), pri ostalih pa je odvisno od postmarketinških raziskav in pogostosti revizij. Azatioprin, 6-merkaptopurin in irinotekan so primeri zdravil, pri katerih so farmakogenetske podatke vključili v označevanje po pridobitvi dovoljenja za promet (17). SmPC za varfarin trenutno še ne vsebuje teh podatkov, vendar so na FDA že predstavili predlog za spremembo označevanja zdravila, ki bi vključevalo testiranje bolnikov za prisotnost polimorfizmov v genu *CYP2C9* (26).

3.2 Identifikacija bolnikov za zdravljenje s protitumorsko učinkovino

Trenutno so na tržišču prisotna le tri takšna protitumorska zdravila, pri katerih genetsko testiranje pogojuje učinkovitost terapije (preglednica 2) (21). Monoklonski protitelesi trastuzumab in cetuksimab sta

usmerjeni proti tumorskim celicam, ki prekomerno izražajo HER2 (humani receptor za endotelijski rastni dejavnik) in EGRF (receptor za epidermalni rastni dejavnik) (32). Molekula imatinib deluje kot kompetitivni inhibitor fuzijskega proteina BCR-ABL in proteina kit (imenovan tudi CD 117; produkt proto-onkogenega *C-kit*), ki imata tirozin-kinazno aktivnost (33). Značilnost vseh naštetih tarč je, da se pojavljajo ali prekomerno izražajo le pri določeni skupini bolnikov, kar omogoča individualiziran pristop k zdravljenju. Tako se na primer povečano število kopij gena *HER2* ali prekomerno izražanje proteina HER2 pojavlja pri 25-30 % bolnic z rakom dojke (21), medtem ko se kromosom Philadelphia pojavlja pri 95 % bolnikov s kronično mieloidno levkemijo. Nastanek kromosoma Philadelphia je posledica recipročne translokacije med kromosomoma 9 in 22 in vodi v nastanek fuzijskega onkogenega *BCR-ABL* (33).

Za vrednotenje prisotnosti označevalcev se uporabljajo tako imunohistološki (uporaba protiteles proti preiskovanim proteinom) kot citološki (npr. FISH) pristopi. Test *HercepTest™* (proizvajalec DAKO) za imunohistokemijsko določanje prisotnosti proteina HER2, je na tržišču od leta 1998 in predstavlja prvi komercialni diagnostični test, povezan s predpisovanjem določenega zdravila (34). Intenzivna promocija uporabe testa za določanje HER2 skupaj s trastuzumabom ter vključitev testiranja v navodila za uporabo zdravila sta pripomogli, da je tovrstno testiranje postalo pomemben del klinične prakse zdravljenja s trastuzumabom. Kot kažejo rezultati študije na podlagi vprašalnikov, 84 % vprašanih zdravnikov dosledno uporablja testiranje HER2, 8 % vprašanih predpisuje zdravljenje s trastuzumabom brez predhodnega testiranja, preostalih 8 % pa sicer uporablja test, vendar ne testira vseh bolnic, ki se zdravijo s trastuzumabom (35). Pozitiven test še ne pomeni zanesljivega odziva na zdravljenje, saj biološki označevalci ne predstavljajo 100-odstotnega načina za določanje odziva na zdravlilo. Diagnostika je le merilo verjetnosti, kar še posebej velja za kompleksne fenotipe, med katere spada tudi odgovor na zdravila (35, 36).

4 Zaključek

V razvitem svetu postaja poznavanje človeškega genoma in genetskih različic vse bolj nepogrešljivo za raziskovalce, zdravstvene delavce, diagnostične laboratorije in za podjetja, ki sodelujejo pri razvoju zdravil

Preglednica 2: Protitumorska zdravila, katerih predpisovanje je odvisno od prisotnosti določenega biološkega označevalca (vir: 21, 31).

Table 2: Antitumor drugs, which are prescribed according to the presence of a specific biomarker (vir: 21, 31).

Učinkovina	Indikacija	Biološki označevalca – genetski test
Trastuzumab	Zdravljenje bolnic z metastatsko obliko raka dojke, katerih tumorji čezmerno izražajo HER2.	Čezmerno izražanje HER2 ali amplifikacija gena <i>HER2</i> .
Cetuksimab	V kombinirani terapiji z irinotekanom za zdravljenje bolnikov z metastatskim rakom širokega črevesa in danke z ekspresijo EGRF.	Ekspresija EGRF.
Imatinib	Zdravljenje bolnikov z na novo diagnosticirano kronično mieloidno levkemijo.	Prisotnost kromosoma Philadelphia (bcr-abl) (Ph+).
	Zdravljenje odraslih bolnikov z neoperabilnim in/ali metastatičnim malignim gastrointestinalnim stromalnim tumorjem.	Pozitiven test na kit (CD 117).

in diagnostičnih testov. Farmakogenetski pristopi obetajo povečano učinkovitost terapije z zdravili, znižanje stroškov terapij, zmanjšanje stranskih učinkov in nove pristope k razvoju učinkovin.

Kljub primerom, kjer je učinkovitost farmakogenetskega pristopa jasno dokazana (npr. polimorfizmi v genu *TPMT*), pa je prehod farmakogenetskega testiranja v splošno klinično prakso zelo počasen. Omejevalne dejavnike predstavljajo pomanjkljiva sprejemljivost novih tehnologij in smernic s strani zdravnikov, pomanjkanje dokazov o izboljšani skrbi za bolnike, omejena uporabnost določenih testov ter pomanjkanje podatkov o stroškovni upravičenosti in stroškovnih posledicah farmakogenetskega testiranja.

Ocenjujejo, da naj bi do prodora farmakogenomike v splošno klinično prakso prišlo šele čez 15 do 20 let. Prve korake na tej poti predstavlja dostopnost komercialnih diagnostičnih testov za optimizacijo terapije ter vključevanje farmakogenetskih podatkov v navodila za uporabo zdravil in SmPC-je. Razvoj smernic za posredovanje farmakogenetskih in farmakogenomskih podatkov FDA ter razvoj smernic in priporočil za uporabo farmakogenetike v klinični praksi s strani NACB (*National Academy of Clinical Biochemistry*) prav tako nakazujejo na težnjo po prehodu farmakogenomskega znanja iz teorije v prakso.

5 Literatura

- den Dunnen JT, Antonarakis SE. Nomenclature for the description of human sequence variations. *Hum Genet.* 2001; 109(1):121-4.
- Human Gene Mutation Database, 2006 [citirano 25.4.2006]. Dostopno na svetovnem spletu: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/docs/new_back.html>.
- Feuk L, Carson AR, Scherer SW. Structural variation in the human genome. *Nat Rev Genet.* 2006;7(2):85-97.
- Lee C. Vive le difference! *Nat Genet.* 2005;37(7):660-1.
- Check E. Patchwork people. *Nature.* 2005;437(7062):1084-6.
- Database of Single Nucleotide Polymorphisms (dbSNP). Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine, 2006. [citirano 9.5.2006]. Dostopno na svetovnem spletu: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP/>>.
- Kitts A, Sherry S. The Single Nucleotide Polymorphism Database (dbSNP) of Nucleotide Sequence Variation. In: *The NCBI handbook*, 2006 [citirano 9.5.2006]. Dostopno na svetovnem spletu: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=handbook.chapter.ch5>>.
- Sherry ST, Ward MH et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res.* 2001; 29(1):308-11.
- International HapMap Project, 2005 [citirano 9.5.2006]. Dostopno na svetovnem spletu: <<http://www.hapmap.org/index.html.en>>.
- Daar AS, Singer PA. Pharmacogenetics and geographical ancestry: implications for drug development and global health. *Nat Rev Genet.* 2005; 6(3):241-6.
- Koreth J, O'Leary JJ, O'D McGee J. Microsatellites and PCR genomic analysis. *J Pathol.* 1996; 178(3):239-48.
- Ouahchi K, Lindeman N, Lee C. Copy number variants and pharmacogenomics. *Pharmacogenomics.* 2006;7(1):25-9.
- Anderson GR. Genomic instability in cancer. *Curr Sci.* 2001; 81(5):501-507.
- Duval A, Hamelin R. Genetic instability in human mismatch repair deficient cancers. *Ann Genet.* 2002; 45(2):71-5.
- Buhard O, Suraweera N, Lectard A et al. Quasimonomorphic mononucleotide repeats for high-level microsatellite instability analysis. *Dis Markers.* 2004; 20(4-5):251-7.
- Štrancar K, Rozman T, Kozjek F. Genetski polimorfizmi in optimizacija farmakoterapije. *Farm Vestn.* 2002; 53:21-27.
- Huang SM, Goodsaid F, Rahman A et al. Application of pharmacogenomics in clinical pharmacology. *Toxicol Mech Methods.* 2006; 16:89-99.
- Goldstein DB and Cavalleri GL. Genomics: understanding human diversity. *Nature* 2005; 437(7063): 1241-2.
- Thompson CA. Genotyping systems for drug-metabolizing enzymes go clinical. *Am J Health Syst Pharm.* 2006; 63(1):12, 14, 16.
- Goldberg LA. Patient profiling: key to successful treatment. Special report: ESCP Symposium Amsterdam. *Hospital Pharmacy Europe* 2006; 25:26-28.
- The Royal society. Personalised medicines: hopes and realities, 2005.
- Longley DB, Johnston PG. Molecular mechanisms of drug resistance. *J Pathol.* 2005; 205:275-292.
- Maitland ML, Vasisht K, Ratain MJ. *TPMT, UGT1A1 and DPYD: genotyping to ensure safer cancer therapy?* *Trends Pharmacol Sci.* 2006; 27(8):432-7.
- Milek M, Murn J, Jaksic Z et al. Thiopurine S-methyltransferase pharmacogenetics: genotype to phenotype correlation in the Slovenian population. *Pharmacology.* 2006; 77(3):105-14.
- Finan JE, Zhao RY. From molecular diagnostics to personalized testing. *Pharmacogenomics.* 2007; 8(1):85-99.
- Hardiman G. Microarrays Technologies 2006: an overview. *Pharmacogenomics.* 2006; 7(8):1153-8.
- Need AC, Motulsky AG, Goldstein DB. Priorities and standards in pharmacogenetic research. *Nat Genet.* 2005; 37(7):671-81.
- AmpliChip CYP450 Test. Roche Molecular Systems 2006 [citirano 10.2.2007]. Dostopno na svetovnem spletu: <http://www.amplichip.us/documents/CYP450_P.I._US-IVD_Sept_15_2006.pdf>
- Prometheus Thiopurine Management. 2006. [citirano 26.2.2007]. Dostopno na svetovnem spletu: <http://www.prometheuslabs.com/www/pdf/Brochures/Thiopurine_Patient_Info.pdf>
- BPZ – Baza podatkov o zdravilih. [citirano januar, februar 2007]. Dostopno na svetovnem spletu: <<http://www.zdravila.net/>>
- EPARs for authorised medicinal products for human use. EMEA 2007 [citirano januar, februar 2007]. Dostopno na svetovnem spletu: <<http://www.emea.europa.eu/htms/human/epar/a.htm>>
- Rowinsky EK. The erbB family: targets for therapeutic development against cancer and therapeutic strategies using monoclonal antibodies and tyrosine kinase inhibitors. *Annu Rev Med.* 2004;55:433-57.
- Arora A, Scholar EM. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005; 315(3):971-9.
- HerceptTest™, Dako [citirano 30.6.2006]. Dostopno na svetovnem spletu: <http://www.dako.co.uk/index/prod_search/prod_products.htm?productareaid=1&baseprodidver=A101510006>
- Woelderink A, Ibarreta D, Hopkins MM, Rodriguez-Cerezo E. The current clinical practice of pharmacogenetic testing in Europe: *TPMT and HER2 as case studies.* *Pharmacogenomics J.* 2006; 6(1):3-7.
- Lindpaintner K. The impact of pharmacogenetics and pharmacogenomics on drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2002; 1(6):463-9