

Supplement bij Neuron 2009; Vol 14 (Nr 2)

Farmacogenetica en schizofrene psychose

C Mertens, E De Bleeker, M De Hert, J Hulselmans, F Janssen,
F Vandendriessche, D Lecompte, J Peuskens, M Wampers

Inhoudstafel

0. Inleiding	3
1. Farmacogenetica	3
1.1. Farmacokinetica	4
1.1.1. Cytochrom P450	4
1.2. Farmacodynamische factoren	4
1.2.1. Serotoninesysteem	4
1.2.2. Dopaminesysteem	5
1.2.3. COMT	5
1.3. Nevenwerkingen	5
1.3.1. Gewichtstoename	5
1.3.2. Tardieve dyskinesie (TD)	5
1.3.3. Agranulocytose	5
1.3.4. Maligne neuroleptisch syndroom	5
2. Problemen bij farmacogenetisch onderzoek	5
3. Conclusie	6

0. Inleiding

Antipsychotica vormen de hoeksteen van de behandeling van schizofrene psychose. De antipsychotica die momenteel beschikbaar zijn, leiden bij ongeveer 50% van de patiënten tot een verbetering van het klinische beeld (30). Er bestaat dus een grote variabiliteit in de respons op een behandeling met antipsychotica. Wanneer een behandeling met antipsychotica niet slaagt, dan geeft dit aanleiding tot hoge persoonlijke en economische kosten. Indien niet snel een aangepaste medicamenteuze behandeling wordt gevonden, heeft dit een sterke negatieve impact op de prognose van de patiënt. Ook de economische kosten zijn hoog.

Clinici die patiënten met schizofrene psychose behandelen, hebben dan ook nood aan een manier om de reactie op antipsychotica te optimaliseren, nevenwerkingen te minimaliseren en de behandeling voor elke patiënt te individualiseren.

Meerdere factoren spelen een rol bij de variabiliteit in de respons op medicatie zoals geslacht, leeftijd, etniciteit, eetgewoonten, interactie met andere medicatie enzovoort. Daarnaast schat men dat 20 tot 95% van de variabiliteit in de respons op medicatie het gevolg is van genetische factoren. De term 'farmacogenetica' werd bedacht door Vögel in de jaren 1950 om te verwijzen naar deze genetisch bepaalde variabiliteit in de respons op medicatie (38).

Het doel van farmacogenetica en *pharmacogenomics*, twee domeinen in volle ontwikkeling, is het gebruiken en ontdekken van genetische variaties die klinici in staat stellen om, op basis van het genotype, voor elke individuele patiënt de antipsychotica te selecteren met de hoogste kans op succes en het kleinste risico op nevenwerkingen.

De term farmacogenetica verwijst naar de genetisch bepaalde variabiliteit in de respons op medicatie.

De termen farmacogenetica en *pharmacogenomics* worden meestal als onderling verwisselbaar gebruikt en het onderscheid tussen beide begrippen is moeilijk in woorden te vatten. Farmacogenetica bestudeert de invloed van genetische variaties op de respons op medicatie. *Pharmacogenomics* verwijst, daarentegen, naar het aanwenden van genoomtechnologie om nieuwe medicijnen te identificeren en reeds bestaande medicatie verder te karakteriseren. Farmacogenetica spitst zich toe op één of hoogstens een paar genen, terwijl *pharmacogenomics* het vol-

ledige menselijke genoom beschouwt. De term *pharmacogenomics* is dus breder dan het begrip farmacogenetica, maar de inhoudelijke verschillen tussen beide termen zijn zeer beperkt. In deze tekst worden beide begrippen dan ook als gelijkwaardig beschouwd.

Recent groeit ook de belangstelling voor epigenetica. Deze term verwijst naar het onderzoek van omkeerbare erfelijke veranderingen in de genfunctie die optreden zonder verandering in de dna-sequentie. Men gaat dus na hoe genregulerende informatie die niet in de DNA-sequentie zit vervat, toch van de ene generatie op de andere wordt overgedragen. Epigenetica vormt echter niet de focus van deze tekst.

1. Farmacogenetica

De aandacht voor genen in relatie tot somatische en psychiatrische aandoeningen stamt uit het begin van de 20ste eeuw. Op dat moment waren de moleculaire samenstelling en de rol van het DNA echter nog onbekend. De opkomst van de moleculaire genetica begint dan ook met de ontdekking van de dubbele helixstructuur van het DNA door Crick en Watson in 1953. Een aantal decennia later (1988) werd het menselijk genoomproject (*Human Genome Project*) opgestart het menselijke DNA volledig in kaart moest brengen. In 2003 werd het project met succes voltooid en was 99% van het menselijk genoom in kaart gebracht.

Na het ontrafelen van de moleculaire structuur van het DNA en het inventariseren van het menselijk genoom rezen er torenhoge verwachtingen m.b.t. het identificeren van de genetische basis van complexe aandoeningen zoals schizofrene psychose.

De zoektocht naar genen die aan de basis liggen van een aandoening is vergelijkbaar met het zoeken naar een bepaald huis in een stad, zonder het juiste adres te kennen. Door de regio waarin men zoekt geleidelijk aan te verkleinen op basis van oriëntatiepunten (monumenten, parken...) kan het gezochte huis uiteindelijk worden gevonden. Op analoge wijze gebruiken onderzoekers *markers* om genen te lokaliseren.

DNA is opgebouwd uit nucleotiden die bestaan uit een base, een suiker en een fosfaatgroep. De base bepaalt de naam van de nucleotide. Er zijn vier verschillende basen: adenine (A), cytosine (C), guanine (G), en thymine (T). De volgorde waarin deze nucleotiden voorkomen, bepaalt hoe eiwitten gemaakt worden. Markers zijn korte DNA-sequenties op de chromosomen die lichtjes verschillen van persoon tot persoon. Deze verschillen noemt men polymorfismen. Deze polymorfismen hebben meestal geen invloed op de gezondheid van een persoon, maar kunnen vrij eenvoudig worden geïdentificeerd en worden gebruikt om op zoek te gaan naar genen.

Linkage-analyse gebeurt door een groot aantal markers op alle chromosomen te onderzoeken om op die manier markers te vinden die consistent terugkomen bij mensen die aan een bepaalde aandoening lijden en die ontbreken bij personen die de ziekte niet hebben. Deze markers worden gebruikt als oriëntatiepunten om exact dat chromosoom te bepalen waarop een relevant gen is gelokaliseerd. Op basis van bepaalde statistische technieken kan worden bepaald hoe dicht markers bij genen liggen. Van een marker die heel dicht bij een gen ligt, zegt men dat het *linked* is aan dat gen; vandaar de naam *linkage*-analyse.

Genetische markers zijn single nucleotide polymorfismen (SNP's).

Genetische markers die momenteel veel worden gebruikt in genetisch onderzoek zijn single nucleotide polymorfismen (SNP). Een SNP is een kleine variatie in de DNA-sequentie. Men spreekt van een SNP wanneer een enkel (*single*) nucleotide (bijvoorbeeld A) een van de drie andere vervangt.

Bv. DNA-sequentie 1: ATTAATCCA
DNA-sequentie 2: ATTTAATCCA

De variant die het minste voorkomt, noemt men het *minor allele*. Opdat een DNA-variant als een SNP zou worden erkend, moet de meest zeldzame variant bij minimaal 1% van een bepaalde populatie voorkomen. Men schat dat ongeveer 90% van de variaties in het menselijk genoom SNP's zijn en dat er ongeveer 10 miljoen SNP's bestaan, verspreid over het hele menselijke genoom.

Candidate gene analysis bestudeert *candidate genes* in individuen met een bepaalde aandoening om na te gaan of het gen een bepaalde verandering (mutatie) vertoont die niet zichtbaar is in de genen van individuen die niet aan de aandoening lijden. Indien genetische veranderingen geïdentificeerd worden in kandidaatgenen, dan is het mogelijk dat dit gen een rol speelt in de ontwikkeling van de aandoening.

Een *candidate gene* is een gen waarvan wordt vermoed dat het betrokken is bij een aandoening op basis van het eiwit dat het produceert. Een *candidate gene* kan ook geïdentificeerd worden op basis van *linkage*-analyse of door associatie met het fenotype.

In het genetisch onderzoek naar psychiatrische aandoeningen is schizofrene psychose een belangrijk aandachtspunt. Recente meta-analyses van *linkage*-studies leveren sterke evidentie voor

de aanwezigheid van kwetsbaarheidsgenen op chromosomen 8p en 22q. Minder sterke evidentie is er voor betrokkenheid van regio's zoals 2q, 5q, 3p, 11q, 6p, 1q en 20q (9). Andere studies onderzochten kandidaatgenen zoals neuregulin op chromosoom 8 en dystrobrevinbinding proteïne op chromosoom 6. Catecholamine O-methyltransferase (COMT) en proline dehydrogenase, geassocieerd met deleties op chromosoom 22, en *disrupted in schizophrenia* genes DISC1 en DISC2, verstoord door een translocatie op chromosoom 1, werden eveneens bestudeerd in verband met schizofrenie. Op basis van de literatuur over functionele kandidaatgenen i.v.m. schizofrenie werden de genen die coderen voor de dopaminereceptoren DRD2 en DRD3 en serotonineceptor HT2A, naar voor geschoven als potentiële risicofactoren. Dysbindin en neuregulin worden beschouwd als sterke kwetsbaarheidsgenen voor schizofrenie (25).

Dystrobrevinbinding en neuregulin worden beschouwd als sterke kwetsbaarheidsgenen voor schizofrenie.

Na het toedienen van medicatie kan men vier fasen onderscheiden:

- absorptie,
- distributie,
- transport,
- eliminatie.

In elk van deze fasen kunnen variaties in genen die verantwoordelijk zijn voor medicatiemetabolisme, medicatiereceptoren en medicatietransport, betekenisvolle effecten hebben op de efficiëntie en toxiciteit van deze medicatie. Kennis over polymorfismen in deze genen zou klinici in staat stellen de medicamenteuze behandeling te individualiseren. Dit zou de tijd tot respons kunnen reduceren en eventuele nevenwerkingen kunnen voorkomen zodat de last van een behandeling voor een psychiatrische aandoening zou verminderen.

De decoding van het menselijk genoom deed enorme verwachtingen rijzen over farmacogenetische ontwikkelingen op elk van deze vlakken.

1.1. Farmacokinetica

Farmacokinetica onderzoekt wat er gebeurt met medicatie wanneer die aan het lichaam wordt toegediend. De snelheid van absorptie, weefsel-distributie, biotransformatie en excretie worden bestudeerd. Farmacokinetica wordt vaak samen met farmacodynamica bestudeerd.

Deze laatste onderzoekt de werking van medicatie binnen het lichaam. Grofweg kan men dan ook stellen dat farmacokinetica nagaat wat het lichaam met medicatie doet, terwijl farmacodynamica nagaat wat de medicatie met het lichaam doet. Farmacogenetica vond zijn oorsprong in de observatie dat er klinisch belangrijke overgeërfde verschillen bestaan in de enzymen die instaan voor de metabolisering van medicatie. Deze genetische verschillen kunnen de activiteit van deze enzymen verhogen of verlagen en zo de *metabolic rate* van medicatie beïnvloeden.

1.1.1. Cytochrom P450

Oxidatiereacties, de meest prominente groep van metabolisatiereacties, worden gemedieerd door het cytochrom P450 systeem (CYP). Er bestaan meer dan 30 verschillende CYP-enzymen en specifieke farmacologische middelen worden bij voorkeur gedetoxificeerd door een specifiek CYP-enzyme. **Tabel 1** geeft hiervan een beknopt overzicht. Meer informatie kan men vinden via de volgende link <http://medicine.iupui.edu/flockhart>.

Voor CYP2-D6, geëncodeerd door een gen op chromosoom 22, worden verschillende polymorfismen beschreven die aanleiding geven tot 4 fenotypes.

- a) *Extensieve metaboliseerders* hebben 1 of 2 functionele kopieën van het 2D6-gen wat leidt tot een normale *metabolic rate* (2).
- b) *Intermediate metabolisers* hebben 1 niet-functioneel allel en 1 2D6-allel met lage activiteit, wat leidt tot een subnormale *metabolic rate*.
- c) *Poor metabolisers* hebben 2 niet-functionele 2D6-allelen, wat leidt tot zeer langzame of ontbrekende 2D6 activiteit en risico op nevenwerkingen
- d) *Ultrarapid metabolisers* hebben 3 of meer kopieën van het actieve 2D6-gen. Hierdoor treedt er snelle metabolisatie op en is de klinische respons bij standaarddosissen mogelijk beperkt.

Genetische verschillen kunnen de activiteit van enzymen die instaan voor de metabolisering van medicatie zoals Cytochrom P 450 en COMT, sterk beïnvloeden.

In drie studies werd vastgesteld dat genetische varianten in CYP2D6, die aanleiding geven tot een verminderde 2D6 activiteit en daardoor vermoedelijk tot een hogere plasmaconcentratie van antipsychotische medicatie, positief correleerden met hogere scores op een schaal voor onwillekeurige bewegingen en de ontwikkeling van tardieve dyskinesie (TD) (24, 31, 12).

De resultaten van onderzoek dat zich toespitst op cytochrom P450 en de CYP2D6 variant zijn meestal echter teleurstellend. Arranz et al. (3) vonden geen verband tussen de metabolisatiestatus gebaseerd op CYP2D6 polymorfismen en de respons op clozapine. Ook Lane et al. (28) en Hamelin et al. (16) vonden geen verband tussen CYP2D6 polymorfismen en respectievelijk de respons op haldol en de respons in een steekproef van patiënten die met verschillende antipsychotica werden behandeld. Aitchison et al. (1) en Brockmüller et al. (6) vonden geen verband tussen CYP2D6-polymorfismen en respectievelijk de respons op haldol en de respons op verschillende antipsychotica.

1.2. Farmacodynamische factoren

Nu de kennis over de effecten van farmacologische middelen op *targets* zoals receptoren voor neurotransmitters toeneemt, neemt ook het farmacogenetische onderzoek naar farmacodynamische aspecten toe.

1.2.1. Serotoninesysteem

Onderzoek naar polymorfismen van 5-HT1A wordt gemotiveerd door de observatie dat agonisten van deze receptor de voedselopname bij ratten doet toenemen. Bovendien zijn 5-HT1A-receptoren in hoge concentratie aanwezig in het verzadigingscentrum. Ook andere polymorfismen binnen het serotoninesysteem werden onderzocht. Onderzoek m.b.t. het serotoninesysteem levert echter over het algemeen niet-significante of niet-repliceerbare resultaten op.

Zo combineerden Arranz et al. (2) informatie over polymorfismen in genen voor H2-receptoren en de serotoninetransporter 5-HT in een algoritme dat tot doel had de respons op clozapine te voorspellen. Arranz et al. slaagden in 76% van de gevallen erin de respons correct te voorspellen. Deze resultaten werden echter niet gerepliceerd in een onafhankelijke studie (35). Deze discre-

Tabel 1: CYP-enzymen verantwoordelijk voor detoxificatie van antipsychotica (34).

CYP-enzyme	antipsychotica
CYP-1A2	chloorpromazine, clozapine, haloperidol, olanzapine, perphenazine, thioridazine, zotepine
CYP-2C9	perazine
CYP-2C19	clozapine, perphenazine, thioridazine
CYP-2D6	broomperidol, chloorpromazine, clozapine, haloperidol, olanzapine, perphenazine, risperidone, thioridazine, zotepine, zuclopenthixol
CYP-3A4	broomperidol, clozapine, haloperidol, olanzapine, perazine, perphenazine, quetiapine, risperidone, ziprasidone, zotepine

pantie zou het gevolg zijn van verschillen in klinische karakteristieken, duur van de behandeling enzovoort.

1.2.2. Dopaminesysteem

Er is groeiende evidentie dat dopamine een belangrijke mediërende rol speelt bij antipsychotische activiteit. DRD2-blokkade is een eigenschap van alle antipsychotica en meerdere polymorfismen van dit gen worden beschreven en onderzocht.

Onderzoek naar het verband tussen polymorfismen in het DRD2-gen leverde inconsistente resultaten op. In een aantal studies werd geen verband gevonden tussen het 141 C Ins/Del-polymorfisme in dit gen en de respons op behandeling. Andere studies rapporteerden dat het 141 C Ins/Del-polymorfisme geassocieerd was met een betere respons op behandeling, terwijl de bevindingen van een andere studie net wezen op een associatie van het 141 C Ins/Del-polymorfisme met een slechtere respons (17, 39). Ook studies waarin polymorfismen in andere dopaminegenen werden onderzocht, leverden inconsistente resultaten op.

Onderzoek naar het verband tussen polymorfismen in de genen voor o.a. serotonine- en dopamine-receptoren leverde tot nog toe veelal inconsistente resultaten op.

1.2.3. COMT

COMT is een enzyme betrokken bij de afbraak van dopamine en norepinefrine. Er zijn varianten van dit enzym met hoge, gemiddelde en lage activiteit ten gevolge van een veel voorkomend polymorfisme dat bestaat uit een transitie van G naar A. Deze transitie heeft als resultaat dat Valine (Val) wordt omgezet in een methionine (Met). Het Met/Met heeft een 3 tot 4 keer lagere enzymatische activiteit dan het Val/Val genotype. Het Val/Met genotype ligt ergens in het midden (19). Vermits COMT een rol speelt bij de afbraak van dopamine en er groeiende evidentie is dat dopamine een rol speelt bij antipsychotische activiteit, kan de verschillende enzymatische activiteit die geassocieerd is met de verschillende genotypen aanleiding geven tot verschillen in antipsychotische werkzaamheid.

COMT-polymorfismen worden niet enkel onderzocht in verband met antipsychotische werkzaamheid bij patiënten met schizofrene psychose. Binnen de algemene populaties wordt er o.a. onderzoek gedaan naar de associatie tussen COMT-polymorfismen en cognitieve processen zoals executief functioneren, declaratief geheugen enzovoort (10, 11). Aanvankelijk werden

veelbelovende resultaten geboekt maar een recente meta-analyse vond geen evidentie voor een associatie tussen het COMT Val/Met polymorfisme en cognitief functioneren (5).

1.3. Nevenwerkingen

1.3.1. Gewichtstoename

Zowel farmacokinetische als -dynamische factoren kunnen een rol spelen bij het al dan niet optreden van gewichtstoename bij een behandeling met antipsychotica. Sommige patiënten kunnen ten gevolge van genetische variaties receptoren hebben met een hogere affiniteit voor bepaalde medicatie, zodat het mogelijk wordt te voorspellen welke patiënten grotere kans hebben om in gewicht toe te nemen. Genetische verschillen in bv. medicatiemetaboliserende enzymen kunnen ertoe leiden dat bepaalde patiënten een minder actieve vorm van dat enzyme hebben wat kan resulteren in hogere plasmaconcentraties, wat dan zou resulteren in een gevoeligheid voor gewichtstoename. Kennis van dergelijke polymorfismen zou dan toelaten deze gevoeligheid te voorspellen.

Er zou een genetische predispositie bestaan voor gewichtstoename geïnduceerd door tweede-generatie antipsychotica en er is heel wat evidentie dat lichaamsgewicht en eetgewoonten beïnvloed worden door genetische factoren (14).

De gewichtstoename geïnduceerd door SGA wordt waarschijnlijk veroorzaakt door een combinatie van veranderingen in het verzadigingssysteem, energiebeheer, metabolisme en lipogenese.

Heel wat onderzoek wijst op de rol van het serotoninesysteem bij de regulatie van eetgedrag. Reynolds et al. (32) vonden een verband tussen de -759 C/T SNP van de 5-HT_{2C} receptor en een toename in BMI bij eerste-episode patiënten (N = 123) na 6 en 10 weken behandeling met antipsychotica (33). Ellingrod et al. (13) stelden in een 6-weeken durende *trial* met olanzapine bij acuut zieke schizofrene patiënten (N = 42) vast dat patiënten zonder het -759 T-allel een grotere kans op gewichtstoename hadden dan patiënten met dit allel. Miller et al. (29) gingen eveneens het verband na tussen het -759 T/C polymorfisme en gewichtstoename in therapieresistente patiënten (N = 41) behandeld met clozapine. Ook zij stelden vast dat patiënten zonder het -759 T-allel meer in gewicht toenamen dan patiënten met dit allel. Deze auteurs concluderen dat patiënten met het T-allel een kleinere kans hebben op gewichtstoename dan patiënten zonder dit allel.

1.3.2. Tardieve dyskinesie (TD)

Farmacogenetisch onderzoek naar TD heeft zich voornamelijk toegespitst op dopaminereceptoren en voornamelijk op polymorfismen van het DRD2-gen. De bevindingen zijn echter inconsistent. Zai et al. (40) onderzochten de samen-

hang van 12 polymorfismen van het DRD2-gen met TD. Twee polymorfismen (C957T en C939T) bleken significant geassocieerd met TD maar niet met de ernst ervan. Hori et al. (18) en Chong et al. (8) vonden echter geen evidentie voor een rol van polymorfismen van het DRD2-gen en het optreden van TD. Meer onderzoek en replicatie van de bevindingen is dan ook nodig.

Nevenwerkingen, veroorzaakt door antipsychotica zoals gewichtstoename, tardieve dyskinesie, agranulocytose en maligne neuroleptisch syndroom, worden onderzocht naar hun beïnvloeding door genetische factoren. Maar meer onderzoek en replicatie van de bevindingen is nodig.

1.3.3. Agranulocytose

De meeste associatiestudies over door clozapine geïnduceerde agranulocytose onderzochten het HLA-systeem. De interpretatie van de resultaten is echter problematisch door methodologische tekortkomingen in deze studies zoals kleine steekproeven, geen correctie voor multiple testen, problemen met de etnische samenstelling van de steekproef etc. De meeste studies vonden geen verband tussen door clozapine geïnduceerde agranulocytose en het HLA-systeem. Een uitzondering is de consistent gerapporteerde associatie van een HLA-B38 polymorfisme met clozapine geïnduceerde agranulocytose bij joodse patiënten (27).

1.3.4. Maligne neuroleptisch syndroom

Vooral polymorfismen van CYP2D6 en van genen die coderen voor D2-receptor werden in dit verband onderzocht. Voor CYP2D6 werd geen significante associatie gevonden door o.a. Ueno et al. (37), Iwahashi et al. (20) en Kawanishi et al. (24). Kato et al. (22, 23) daarentegen vonden wel evidentie voor een associatie tussen CYP2D6 polymorfismen en het optreden van het maligne neuroleptisch syndroom. Suzuki et al. (35) vonden een associatie tussen het DRD2 TaqI A1-allel en het maligne neuroleptisch syndroom. Kishida et al. (26) konden dit resultaat echter niet repliceren.

2. Problemen bij farmacogenetisch onderzoek

Ondanks de hooggespannen verwachtingen zijn de resultaten van farmacogenetisch onderzoek nog erg beperkt, vaak inconsistent en zijn praktische toepassingen van de verworven kennis schaars. Een aantal factoren spelen daarbij een rol.

1. Tweeling-, familie-, en adoptiestudies hebben duidelijk evidentie geleverd voor de rol van erfelijkheid in de etiologie van schizofrene psychose. Zulke studies bestaan echter niet m.b.t. de respons op een behandeling met antipsychotica. Het zoeken naar monozygote tweelingen of familieleden die concordant zijn zowel voor de onderzochte aandoening als voor de toegediende behandeling is moeilijk. Wil men bijvoorbeeld de erfelijkheid van bepaalde nevenwerkingen evalueren d.m.v. een tweeling- of familiestudie, dan heeft men een groot aantal mono- of dizygote tweelingen of familieleden nodig die dezelfde ziekte hebben en met dezelfde medicatie behandeld worden in eenzelfde dosis, gedurende een vergelijkbare periode enzovoort.
2. Genetisch onderzoek wordt verder gecompliceerd door het algemeen aanvaarde feit dat variabiliteit in de respons op medicatie mee bepaald wordt door klinische en omgevingsfactoren. Rookgedrag, dieet, klinische en demografische factoren beïnvloeden de respons op medicatie. Men toonde bv. aan dat de respons op clozapine beïnvloed wordt door klinische en demografische factoren. Van het mannelijk geslacht zijn en een *early age of onset* voorspellen een slechte respons op clozapine. De aanwezigheid van EPS bij een voorafgaande behandeling en paranoïde symptomen voorspellen daarentegen een goede respons op clozapine.

De rol van omgevings-, klinische en demografische factoren in de respons op medicatie impliceert dat bij het bepalen van de bijdrage van genetische polymorfismen tot de variabiliteit in respons op medicatie, patiënten niet alleen de betrokken genen moeten hebben maar daarenboven vergelijkbaar moeten zijn op het vlak van medicatiedosis, etnische achtergrond, comedatie, therapietrouw enzovoort.

Op dit moment zijn behandelstrategieën grotendeels gebaseerd op symptoomclusters en niet op de onderliggende neurobiologie. Dit impliceert dat subjecten met een verschillende ziekte-etiologie gediagnosticeerd kunnen worden met dezelfde aandoening. Deze heterogeniteit bemoeilijkt het vinden van consistente resultaten.

Dit gebrek aan interne validiteit van het onderzochte fenotype draagt ertoe bij dat farmacogenetica vaak niet gezien wordt als een exacte wetenschap. Een manier om om te gaan met deze ongecontroleerde heterogeniteit is ervoor te zorgen dat de patiënten in farmacogenetische studies een vergelijkbare achtergrond hebben op minstens drie vlakken:

- a) etnische achtergrond;
 - b) eenzelfde soort stoornis niet enkel op het vlak van diagnose maar ook met betrekking tot ziekteduur, ernst, en kernsymptomen;
 - c) zoveel mogelijk controleren voor farmacologische *confounders* zoals comedatie, dieet, rookgedrag enzovoort.
3. Het grote aantal SNP's in het menselijk genoom en daaraan gekoppeld het grote aantal mogelijke interacties, impliceert dat ontwikkelingen op het vlak van de biostatistiek en de genetische statistiek cruciaal zijn voor verdere ontwikkelingen op het vlak van de farmacogenetica. Er zijn namelijk teveel variaties en interacties om experimenteel te bestuderen, dus zijn er methoden nodig om de varianten te identificeren die biologisch relevant zijn.
 4. De meeste genen die bijdragen tot variabiliteit in de respons op medicatie zullen die respons slechts in beperkte mate moduleren. Wanneer de fenotypische heterogeniteit van psychiatrische patiënten in rekening wordt gebracht en wanneer men de hypothese formuleert dat ongeveer de helft van de 30.000 genen van het menselijk genoom binnen farmacogenetica als kandidaatgenen kunnen worden beschouwd, dan is het te verwachten dat foutpositieven worden geobserveerd en dat bevindingen niet replicerbaar blijken in onafhankelijke steekproeven. Een mogelijkheid om hiermee om te gaan, is het aanpassen van het alfaniveau van statistische toetsen. Deze benadering verhoogt echter de kans op foutnegatieven. Het gebruik van grotere steekproeven, maatregelen om de heterogeniteit van de steekproeven tegen te gaan gekoppeld aan vooruitgang zowel op het vlak van genotypering als op het vlak van statistische methoden, zullen deze problemen in de toekomst hopelijk reduceren.
 - 5) Pas wanneer de volledige dna-sequentie van het menselijk genoom in kaart is gebracht, wordt de enorme variatie in erfelijk materiaal duidelijk. Op dit ogenblik zijn zo'n 12 miljoen SNP's geïdentificeerd. Daarnaast zijn er waarschijnlijk meer dan 100.000 inserties en deleties. De centrale vraag is hoe men in deze massa aan informatie die varianten kan identificeren die biologisch en medisch relevant zijn. De meeste farmacogenetische studies die tot nu toe werden uitgevoerd, gingen uit van de *candidate gene approach*. Dit betekent dat onderzoekers de genen analyseren waarvan op basis van biologische kennis wordt aangenomen dat ze relevant zouden kunnen zijn. De alternatieve benadering *genome-wide linkage analysis* werd totnogtoe slechts zelden toegepast in farmacogenetisch onderzoek.

3. Conclusie

Farmacogenetisch onderzoek met betrekking tot de behandeling met antipsychotica heeft recent veel aandacht gekregen, maar klinisch relevante bevindingen zijn schaars. Ook in het farmacogenetisch onderzoek naar somatische medicatie zijn er slechts een viertal consistente bevindingen. Zo kan de afbraak van het anti-epilepticum fenythoïne door erfelijke variaties bij sommige patiënten trager verlopen waardoor toxische spiegels kunnen ontstaan. De N-acetyltransferases zijn belangrijke fase-II enzymen waarvan varianten die verschillen in activiteit veel voorkomen in de bevolking. Isoniazide, een middel tegen tuberculose, is een geneesmiddel dat bij een lage activiteit van de N-acetyltransferases een te hoge bloedspiegel kan bereiken (15) met de daaraan gekoppelde bijwerkingen (sufheid, concentratiestoornissen enzovoort). In de praktijk worden Isoniazide daarom vrijwel altijd gecombineerd met pyridoxine. Van één van de meest voorkomende defecten in menselijke enzymen, namelijk de glucose-6-fosfaatdehydrogenase deficiëntie, is geweten dat ze gedeeltelijke bescherming biedt tegen malaria (7). Ook de rol van het CYP-P450 systeem bij de metabolisatie van medicatie werd duidelijk aangetoond.

De farmacogenetica staat duidelijk nog in haar kinderschoenen en genetische tests die door commerciële bedrijven worden gelanceerd, zijn in de praktijk weinig bruikbaar. Aangepaste onderzoeks- en analysemethoden zullen in de toekomst mogelijk tot meer consistente en klinisch bruikbare bevindingen leiden.

Farmacogenetisch onderzoek heeft te lijden onder het grote aantal SNP's in het menselijk genoom en de vele omgevingsfactoren die de variabiliteit in de respons op medicatie mee bepalen.

Referenties

1. Aitchison K, Munro J, Wright P, Smith S, Makoff A, Sachse C, et al. (1999) Failure to respond to treatment with typical antipsychotics is not associated with CYP2D6 ultrarapid hydroxylation. *British Journal of clinical psychopharmacology*, 48:388-94.
2. Arranz M, Bolonna A, Munro J, Curtis C, Collier D, Kerwin R. (2000) The serotonin transporter and clozapine response. *Molecular Psychiatry*, 5:124-5.
3. Arranz M, Li T, Munro J, Liu X, Murray R, Collier D, et al. (1998) Lack of association between a polymorphism in the promoter region of the dopaminergic-2 receptor gene and clozapine response. *Pharmacogenetics*, 8:481-4.

4. Arranz M, Mancama D, Kerwin R. (2001) Neurotransmitter receptor variants and their influence on antipsychotic treatment. *International Journal of Molecular Medicine*, 7:27-30.
5. Barnett J, Scoriels L, Munafo M. (2008) Meta-analysis of the cognitive effects of the catechol-O-methyltransferase gene Val158/108Met polymorphism. *Biological Psychiatry*, 64:137-44.
6. Bröckmüller J, Kircheiner J, Schmider J, Walters S, Sachse C, Müller-Öhringhausen B, et al. (2002) *Clinical Pharmacological therapy*, 72:438-52.
7. Cappellini M, Fiorelli G. (2008) Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*, 371:64-74.
8. Chong S, Tan E, Tan C, Mythily Chang Y. (2003). Polymorphisms of dopamine receptors and tardive dyskinesia among Chinese patients with schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatric Genetics*, 116B:51-4.
9. Craddock N, O'Donovan M, Owen M. (2005) The genetics of schizophrenia and bipolar disorder: dissecting psychosis. *Journal of Medical Genetics*, 42:193-204.
10. De Frias C, Annerbrink K, Westberg L, Erikson E, Adolfsson R, Nilsson L. (2004) COMT gene polymorphism is associated with declarative memory in adulthood and old age. *Behavioural Genetics*, 34:533-9.
11. De Frias C, Annerbrink K, Westberg L, Erikson E, Adolfsson R, Nilsson L. (2005) Catechol O-methyltransferase Val158Met polymorphism is associated with cognitive performance in nondemented adults. *Cognitive neuroscience*, 17:1018-25.
12. Ellingrod V, Schultz S, Arndt S. (2000) Association between cytochrome P4502D6 (CYP2D6) genotype, antipsychotic exposure and abnormal involuntary movement scale (AIMS) score. *Psychiatric Genetics*, 10:9-11.
13. Ellingrod V, Perry P, Ringold J, Lund B, Bever-Stille K, Fleming F, Holman T, Miller D. (2005). Weight gain associated with the -759C/T polymorphism of the 5HT2C receptor and olanzapine. *American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatric genetics*, 134B:76-8.
14. Elman I, Borsook D, Lukas SE (2006) Food intake and reward mechanisms in patients with schizophrenia: implications for metabolic disturbances and treatment with second-generation antipsychotic agents. *Neuropsychopharmacology* 31:2091-120.
15. Evans D, Manley K, McKusick V. (1960) Genetic control of isoniazid metabolism in man. *British Medical Journal*, 2:485-91.
16. Hamelin B, Dorson P, Pabis D, Still D, Bouchard R, Pourcher E, Rail J, Turgeon J, Crismon M. (1999). CYP2D6 mutations and therapeutic outcome in schizophrenic patients. *Pharmacotherapy*, 19:1057-63.
17. Himei A, Koh J, Sakai J, Inada Y, Akabame K, Yoneda H. (2002) The influence on the schizophrenic symptoms by the DRD2Ser/Cys311 and -141C Ins/Del polymorphisms. *Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 56:97-102.
18. Hori H, Ohmori O, Shinkai T, Kojima H, Nakamura J. (2001) Association between three functional polymorphisms of dopamineD2 receptor gene and tardive dyskinesia in schizophrenia. *American Journal of Medical Genetics*, 105:774-8.
19. Illi A, Matilla K, Kampman O, Antilla S, Roivas M, Lehtimäki T, et al. (2003) Vatechol-O-methyltransferase and monoamineoxidase A genotypes and drug response to conventional neuroleptics in schizophrenia. *Journal of clinical Psychopharmacology*, 23:429-34.
20. Iwahashi K, Nakamura K, Suwaki H, Tsuneoka Y, Ichikawa Y. (1997). CYP2D6 H1a1 genotype and the neuroleptic malignant syndrome. *Clinica Chimica acta*, 265:143-4.
21. Kapitany T, Meszaros K, Lenzinger E, Schindler S, Barnas C, Fuchs K, et al. (1998) Genetic polymorphisms for drug metabolism (CYP2D6) and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 32:101-6.
22. Kato D, Kawanishi C, Kishida I, Furuno T, Matsumura T, Hasegawa H, et al. (2005) CYP2D6 gene deletion allele in patients with neuroleptic malignant syndrome: preliminary report. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 59:504-7.
23. Kato D, Kawanishi C, Kishida I, Furuno T, Suzuki K, Onishi H, Hirayasu Y. (2007) Effects of CYP2D6 polymorphisms on the neuroleptic malignant syndrome. *European Journal of clinical pharmacology*, 63:991-6.
24. Kawanishi C, Furuno T, Onishi H, Sugiyama N, Suzuki K, Matsumura T, et al. (2000) Lack of association in Japanese patients between neuroleptic malignant syndrome and a debrisoquine 4-hydroxylase genotype with low enzyme activity. *Psychiatric Genetics*, 10:145-7.
25. Kirov G, O'Donovan M, Owen M. (2005) Finding schizophrenia genes. *Journal of Clinical Investigations*, 115:1440-8.
26. Kishida I, Kawanishi C, Furuno T, Matsumuro T, Hasegawa H, Sugiyama N, et al. (2003). Lack of association in Japanese patients between neuroleptic malignant syndrome and the TaqI A polymorphism of the dopamine D2 receptor gene. *Psychiatric Genetics*, 13:55-7.
27. Lahdema L, Ahokas A, Andersson L, Suvisaari J, Hovata I, Huttunen M, et al. (2001) Human leucocyte antigen-A1 predicts a good therapeutic response to clozapine with a low risk of agranulocytosis in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21:4-7.
28. Lane H, Hu O, Jann M, Deng H, Lin H, Chang W (1997). Dextrometorphan phenotyping and haloperidol disposition in schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 69:105-11.
29. Miller D, Ellingrod V, Holman T, Buckley P, Arndt S. (2005) Clozapine-induced weight gain associated with the 5HT2C receptor -759C/T polymorphism. *American Journal of Medical Genetics B Neuropsychiatric genetics*, 133B:97-100.
30. Miyamoto S, Duncan G, Marx C, Lieberman J. (2005) Treatment for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Molecular Psychiatry*, 10:79-104.
31. Ohmori O, Suzuki T, Kojima H, Shinkai T, Terao T, Mita T, et al. (1998). Tardive dyskinesia and debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D6) genotype in Japanese schizophrenics. *Schizophrenia Research*, 32:107-13.
32. Reynolds G, Zhang Z, Zhang X. (2002). Association of antipsychotic drug induced weight gain with a 5-HT2C receptor gene polymorphism. *Lancet*, 359:2056-87.
33. Reynolds G, Zhang Z, Zhang X. (2003) Polymorphism of the promoter region of the serotonin 5-HT(2C) receptor gene and clozapine-induced weight gain. *American Journal of Psychiatry*, 160:677-9.
34. Scharfetter J. (2006) *Psychopharmacogenetics of schizophrenia and psychosis*. IN: Gorwood, P., Hamon, M. (Eds.) *Psychopharmacogenetics*. New York: Springer.
35. Schumacher J, Schulze T, Wienker T, Rietschel M, Nöthen M. (2000) Pharmacogenetics of clozapine response. *Lancet*, 356:506-7.
36. Suzuki A, Kondo T, Otani K, Mihara K, Yasui Furukori N, Sano A, et al. (2001) Association of the TaqIA polymorphism of the dopamine D2 receptor gene with with predisposition to neuroleptic malignant syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 158:1714-6.
37. Ueno S, Otani K, Kaneko S, Koshiro S, Kondoh K, Kotani Y, et al. (1996) Cytochrome P 450 2D6 gene polymorphism is not associated with neuroleptic malignant syndrome. *Biological Psychiatry*, 40:72-4.
38. Weber W. (1997) *Pharmacogenetics*. New York: Oxford University Press.
39. Wu S, Xing Q, Gao R, Li X, Gu N, Feng G, et al. (2005) Response to chlorpromazine treatment may be associated with polymorphisms of the DRD2 gene in Chinese schizophrenic patients. *Neuroscience Letters*, 376:1-4.
40. Zai C, Hwang R, De Luca V, Müller D, King N, Zai G, et al. (2007) Association study of tardive dyskinesia and twelve DRD2 polymorphisms in schizophrenia patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 10:639-51.

