

# Skreddersydd legemiddelbehandling – hvor nær målet er vi?

## Sammendrag

**Bakgrunn.** De senere årene har vi fått betydelig kunnskap om genetiske faktorer som ligger til grunn for den store variasjonen som eksisterer mellom ulike individer når det gjelder terapirespons og bivirkningsrisiko ved behandling med legemidler.

**Materiale og metode.** Artikkelen bygger på oppsamlet litteratur, egne studier og egen erfaring med bruk av genotyping i forbindelse med legemiddelbehandling. I tillegg er det gjort et oppdatert søk i databasen PubMed.

**Resultater og fortolkning.** Det er påvist betydelig genetisk variasjon både i enzymer som bryter ned legemidler, i transportproteiner som bidrar til distribusjon og ekskresjon av legemidler og i reseptorer og andre målstrukturer som legemidler påvirker for å utøve sin effekt. Dette kan ha betydning både for valg av legemiddel og for dosering. En rekke genotypingsmetoder er tilgjengelige i rutinesammenheng i dag. I noen tilfeller kan genotyping være verdifullt før behandlingsstart, i andre tilfeller er genotyping først nyttig for å løse et allerede oppstått klinisk problem. Til tross for at det innenfor noen terapiområder finnes gode eksempler på at genotyping kan bidra til å individualisere behandlingen, er det langt igjen før man med sikkerhet kan forutsi behandlingsrespons før man starter med et legemiddel.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

> Se også side 2364

### Olav Spigset

[olav.spigset@legemidler.no](mailto:olav.spigset@legemidler.no)

Avdeling for klinisk farmakologi  
St. Olavs Hospital  
7006 Trondheim

og

Institutt for laboratoriemedisin, barne- og kvinnesykdommer

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Forhåpningene om en gang å kunne tilby farmakologisk behandling tilpasset hvert enkelt individ har lenge vært store. De siste årene har det vært en betydelig forskningsinnsats både når det gjelder å finne frem til rett legemiddel til rett pasient og å forutsi doseringen på individuell basis. Skreddersydd legemiddelbehandling kobles ofte sammen med gentesting, det vil si at man ut fra en individuell genotype kan velge legemiddel og dose for å få optimal klinisk effekt uten bivirkninger (1). Imidlertid er prinsippet om skreddersydd farmakoterapi også appliserbart på behandlingstilpasninger ut fra ikke-genetiske forhold. Eksempler på dette er dosering av litium ut fra pasientens nyrefunksjon, dosering av teofyllin ut fra om pasienten røyker eller ikke, og valg av tamoksifen ved brystkreft ut fra østrogenreseptorstatus i tumorvev. Det som nevnes om forsiktighetsregler og kontraindikasjoner i preparatomtalene til ulike legemidler, er også viktig for å kunne skreddersy behandlingen. Prinsippet er egentlig det samme som ved gentesting – det er individuelle sykdomsuavhengige egenskaper som påvirker valg av legemiddel eller dosering. Likevel er dette bare relativt grove tilpasninger som verken garanterer optimal effekt eller frihet fra bivirkninger. Tilpasning av legemiddeldosen hos en pasient etter en målt serumkonsentrasjon av legemidlet (eller for den saks skyld en målt terapirespons som for eksempel et blodtrykk eller en INR-verdi) er også en form for individualisering. Disse formene for dosetilpasning vil imidlertid ikke bli diskutert nærmere her.

Denne artikkelen omhandler i all hovedsak genetiske faktorer som kan forutsi behandlingsrespons eller bivirkningsrisiko. En skjematisk oversikt over hvordan genetiske forhold kan påvirke farmakokinetikk så vel som farmakodynamikk og på hvilken måte dette kan få konsekvenser i forhold til behandlingsrespons og bivirkningsrisiko presenteres i figur 1.

Artikkelen bygger på oppsamlet litteratur og egne studier og erfaring med bruk av metoder for genotyping i forbindelse med legemiddelbehandling i løpet av de siste 15 årene. I tillegg er det gjort et oppdatert søk i databasen PubMed med «pharmacogenetics» som et nøkkelord i ulike kombinasjoner med spesifikke sykdommer, legemidler, legemiddelgrupper og gener.

## Genotyping av legemiddel-metaboliserende enzymer

Det er særlig genetisk variasjon i cytokrom P-450 (CYP)-systemet som er kjent for å kunne si noe om terapeutisk effekt og bivirkninger av legemidler (tab 1). Dette er omtalt i Tidsskriftet flere ganger tidligere (2–4). Det finnes imidlertid også en rekke andre enzymsystemer der det eksisterer genetiske polymorfismer som påvirker nedbrytningshastigheten (tab 1).

Felles for alle enzymene er at individer uten mutasjoner som påvirker enzymaktiviteten vil bryte ned legemidler via det aktuelle enzymet med normal hastighet. Disse individene kalles raske omsettere. Individer som har ett mutert og ett normalt gen, vil bryte ned legemidler via det aktuelle enzymet med en hastighet som er noe langsommere enn gjennomsnittet, men som hovedregel innenfor normalvariasjonen. Disse individene kalles heterozygote raske omsettere eller intermediære omsettere. Individer som har to gener som begge koder for



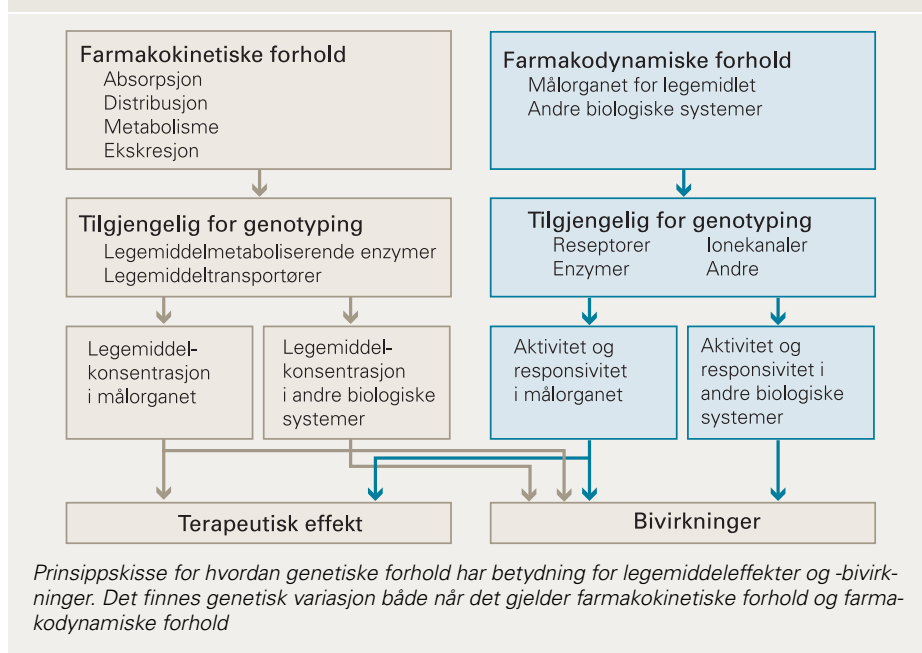
## Hovedbudskap

- Genetisk variasjon er en viktig faktor for å forklare forskjeller i legemiddelrespons og bivirkningsfølsomhet mellom ulike individer
- Genetisk variasjon forekommer både når det gjelder aktiv transport av legemidler til målorganet, metabolisme og utskilling av legemidler og i hvor stor grad de målstrukturene som legemidler binder seg til, vil bli påvirket av behandlingen
- En rekke genotypingsmetoder er tilgjengelig for rutinebruk i dag
- Det er langt igjen før man med sikkerhet kan forutsi en behandlingsrespons ut fra en individuell genotyping før man starter behandling med et legemiddel

inaktivt enzym, vil bryte ned legemidlene via det aktuelle enzymet med nedsatt hastighet. Disse individene kalles langsomme omsettere.

Gir man en vanlig, anbefalt standarddose av et legemiddel til et individ som har mutasjoner som gir nedsatt enzymaktivitet for det enzymet som bryter ned det aktuelle legemidlet, vil resultatet bli høye plasmakonsentrasjoner med risiko for bivirkninger og toksiske effekter. For å få optimal effekt må disse individene behandles med lavere doser enn det som anbefales. Hvor mye dosen i gjennomsnitt må reduseres for et utvalg slike legemidler presenteres i figur 2 og 3. Siden det er store forskjeller i enzymaktivitet også mellom ulike individer med samme genotype, er verdiene i figurene kun gyldige på gruppenivå og ikke nødvendigvis på individnivå. I jo større grad legemidlet er avhengig av det aktuelle enzymet i sin metabolisme, jo mer må dosen reduseres i forhold til standarddosen for å unngå høye plasmakonsentrasjoner. Perfenazin og metoprolol er eksempler på legemidler der effekten er særlig kraftig (fig 2). Helt unntaksvis kan også terapieffekter bli bedre hos langsomme omsettere, som vist for protonpumpehemmerne (5). For inaktive legemidler som brytes ned til aktive metabolitter, som kodein (metaboliseres til morfin), vil behandlingsresponsen hos langsomme omsettere bli dårligere. Mer fullstendige lister over legemidler som brytes ned av de ulike CYP-enzymene, er publisert i tidligere artikler i Tidsskriftet (2) og i *Norsk legemiddelhandbok* (6).

Figur 1



For CYP2D6, men ikke for andre enzymer, er det vist at noen få prosent i befolkningen har mer enn to normale genkopier. Disse individene, kalt ultrasnære omsettere, vil ha økte mengder av det aktuelle enzymet og dermed bryte ned legemidler som metaboliseres via dette enzymet med svært høy hastighet. Gir man en standarddose til en person som har slike enzymvarianter, vil lave plasmakonsentrasjoner og manglende

klinisk effekt kunne bli resultatet. Disse pasientene kan uberettiget bli mistenkt for ikke å ta legemidlet som forskrevet. Figur 2 illustrerer hvor mye større dosen må være hos ultrasnære omsettere for å kompensere for den økte metabolismen. Også i dette tilfellet er effekten størst for perfenazin og metoprolol. For antidepressiver og antipsykotika finnes det komplette oversikter som gir gjennomsnittlige tallverdier for hvor mye dosene

**Tabell 1** Eksempler på enzymer der det er påvist genetiske polymorfismer som reduserer enzymets funksjon. Det presenteres også et utvalg legemidler som brytes ned av det aktuelle enzymet med bivirkninger som det er dokumentert oppstår oftere hos langsomme omsettere. Enzymer der genotyping er tilgjengelig i Norge er merket med \*

Enzym (gen)	Frekvens av langsomme omsettere (%) <sup>1</sup>	Legemiddel	Bivirkning
Pseudokolinesterase (butyrylkolinesterase)	< 1	Suksameton	Forlenget apné ved anestesi
*Cytokrom P-450 2C9 (CYP2C9)	Ca. 1	Warfarin Fenytoin Sulfonylureaderivater <sup>2</sup>	Økt blødningsrisiko Ulike toksiske effekter Hypoglykemi
*Cytokrom P-450 2C19 (CYP2C19)	4	Diazepam	Forlenget sedasjon
*Cytokrom P-450 2D6 (CYP2D6)	7	En rekke antipsykotika <sup>3</sup> Metoprolol, timolol Visse antiarytmika <sup>4</sup> Trisykliske antidepressiver	Ekstrapyramidale bivirkninger Bradykardi Proarytmiske effekter Sedasjon, toksiske effekter
*Uridindifosfatglukuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1)	10–15	Irinotecan	Alvorlig diaré, beinmargstoksisitet
*N-acetyltransferase-2 (NAT-2)	50–60	Sulfonamider Isoniazid	Hypersensitivitetsreaksjoner Levertoksisitet
*Tiopurinmetyltransferase (TPMT)	0,3 <sup>5</sup>	Azatioprin, 6-merkaptopurin	Beinmargstoksisitet
Dihydropyrimidindehydrogenase (DPD)	0,1 <sup>5</sup>	5-fluorouracil	Beinmargstoksisitet, nevrotoksisitet

<sup>1</sup> Frekvensen gjelder i norsk (kaukasiske) befolkning. I andre etniske grupper kan frekvenssifrene være helt annerledes

<sup>2</sup> Gjelder sulfonylureaderivater som brytes ned av CYP2C9, som glipizid, glibenklamid og glimepirid

<sup>3</sup> Perfenazin, zuklopentixol, haloperidol, risperidon, m.fl.

<sup>4</sup> Flekainid, meksiletin, m.fl.

<sup>5</sup> Også heterozygote omsettere (som det er langt flere av) har en klart økt bivirkningsrisiko

### Genotyping av legemiddeltransportører

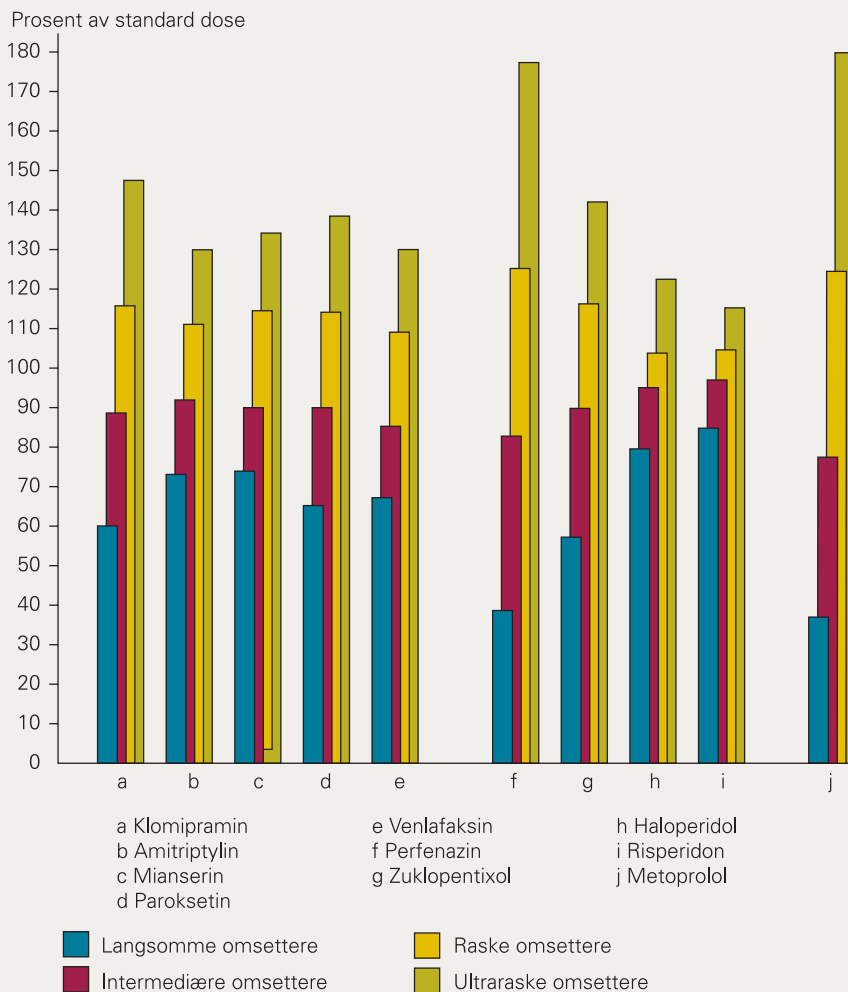
En rekke steder i kroppen finnes det transportproteiner som har som funksjon å beskytte vitale deler av organismen mot påvirkning av fremmedstoffer. Slike proteiner er en viktig del av blod-hjerne-barrieren og finnes også i placenta og i testiklene. De fungerer som pumper som transporterer fremmedstoffer, inklusive legemidler, ut av organene. Det finnes også tilsvarende transportproteiner i tarmveggen, i intrahepatiske galleganger og i nyretubuli.

Det er identifisert en rekke ulike familier av transportproteiner. De viktigste er P-glykoprotein (PGP), organiske aniontransportører (OAT/OATP) og organiske kationtransportører (OCT/OCTP) (tab 2). Det finnes alt i alt over 30 forskjellige enkeltgener som koder for varianter av disse transportproteinene (12). Nomenklaturen på området er kompleks. For eksempel kalles P-glykoprotein også MDR1, siden man opprinnelig oppdaget at dette var en viktig årsak til multiresistens (multi-drug resistance) mot cytostatika på bakgrunn av legemiddeltransporten ut av kreftcellene. Det systematiske navnet på P-glykoproteingenet er ABCB1.

P-glykoproteinetts rolle i legemiddelrespons er tidligere omtalt i Tidsskriftet (13). En rekke legemidler transporteres via denne pumpen (13). Det er påvist mer enn 50 ulike mutasjoner i genet som koder for P-glykoprotein, men det har vært vanskelig å påvise enkeltmutasjoner som med sikkerhet påvirker pumpeeffekten. Det har vært studert om personer med ekstra kraftig uttrykk av P-glykoprotein i blod-hjerne-barrieren kan ha dårlig effekt av opioider (14) og av anti-epileptika (15, 16), men resultatene er sprikende. Man har også forsøkt å påvise mutasjoner som kan øke utpumpingen av digoksin i tarmen og i nyretubuli og dermed redusere effekten av dette legemidlet, men også her er dataene motstridende (12, 17). Det er utført mange studier på cytostatikaresistens, men uten at det har vært noe gjennombrudd når det gjelder klinisk anvendelse (18). Trolig må man se på kombinasjoner av en rekke ulike mutasjoner for å finne genvarianter med klare funksjonelle konsekvenser.

Organiske anion- og kationtransportører er særlig viktig for å pumpe ut legemidler i nyretubuli, men de finnes også i leveren og i blod-hjerne-barrieren (12, 19). Aniontransportørene pumper ut legemidler som er svake syrer, mens kationtransportørene pumper ut legemidler som er svake baser (tab 2). En mer fullstendig oversikt over disse legemidlene finnes i *Norsk legemiddelhåndbok* (6). Det er genvariasjoner i aniontransportørene som er best studert (12, 20) og det er også disse som i utgangspunktet er mest interessante, siden de fleste legemidler er svake syrer. Det finnes minst ti ulike aniontransportører og det er påvist bortimot 100 enkeltmutasjoner i dem, men bare et fåtall av disse mutasjonene gir

Figur 2



Eksempler på individualisert dosering ut fra genotype for legemidler som brytes ned av CYP2D6. Figuren viser utvalgte antidepressiver (til venstre) og antipsykotika (i midten) samt en betablokker (til høyre). Tallene på y-aksen viser den dosen som i gjennomsnitt må gis til pasienter med en bestemt CYP2D6-genotype i prosent av standarddosen for det aktuelle legemidlet. Tillatelse til å bruke figuren er gitt av professor Julia Kirchheiner, Universitetet i Ulm, Tyskland

må reduseres eller økes ut fra spesifikk genotype (7, 8).

Det finnes også andre CYP-enzymmer som er gjenstand for genetisk polymorfisme enn dem som nevnes i tabell 1. Dette gjelder blant annet CYP2A6 (metaboliserer bl.a. nikotin og halotan), CYP2B6 (metaboliserer bl.a. bupropion og cyklofosfamid) og CYP2C8 (metaboliserer bl.a. rosiglitazon, pioglitazon og paklitaksel). For disse enzymene er det ikke hittil vist at forekomst av spesifikke mutasjoner har ført til økt bivirkningsforekomst, og de diskuteres derfor ikke nærmere her.

Som nevnt er også enzymer som ikke tilhører CYP-gruppen gjenstand for genetisk polymorfisme (tab 1) (9, 10). Størst praktisk betydning har dette for enzymet tiopurinmetyltransferase (TPMT), som også tidligere er omtalt i Tidsskriftet (11). Enzymet er involvert i metabolismen av det cytostatiske og immunsupprimerende midlet 6-merkaptopurin og dets forstadium azatioprin. Her er det påvist en klar sammenheng mellom genotype og risiko for beinmargstoksisitet. Effekten er særlig kraftig hos dem som er homozygote for de inaktiverende mutasjonene, men også heterozygote har en økt risiko for beinmargstoksisitet. Dosene må derfor reduseres til dels betydelig hos disse individene (fig 3). Undersøkelse av TPMT-aktiviteten bør utføres hos alle pasienter før behandlingsstart med azatioprin eller 6-merkaptopurin (11). Imidlertid er variasjonen i TPMT-aktivitet mellom pasienter som ikke har noen inaktiverende mutasjoner, også betydelig. Dette har stor praktisk betydning, siden disse pasientene utgjør mer enn 90 % av den totale populasjonen. Derfor bør genotyping, i alle fall hos disse individene, kombineres med måling av de aktive metabolittene til azatioprin og 6-merkaptopurin, med en fellesbetegnelse kalt 6-tioguanin-nukleotider.

purin og dets forstadium azatioprin. Her er det påvist en klar sammenheng mellom genotype og risiko for beinmargstoksisitet. Effekten er særlig kraftig hos dem som er homozygote for de inaktiverende mutasjonene, men også heterozygote har en økt risiko for beinmargstoksisitet. Dosene må derfor reduseres til dels betydelig hos disse individene (fig 3). Undersøkelse av TPMT-aktiviteten bør utføres hos alle pasienter før behandlingsstart med azatioprin eller 6-merkaptopurin (11). Imidlertid er variasjonen i TPMT-aktivitet mellom pasienter som ikke har noen inaktiverende mutasjoner, også betydelig. Dette har stor praktisk betydning, siden disse pasientene utgjør mer enn 90 % av den totale populasjonen. Derfor bør genotyping, i alle fall hos disse individene, kombineres med måling av de aktive metabolittene til azatioprin og 6-merkaptopurin, med en fellesbetegnelse kalt 6-tioguanin-nukleotider.

nedsatt funksjon (20). Dessuten har det vist seg at det selv om man har en mutasjon som opphever funksjonen til en av aniontransportørene, har dette liten klinisk betydning. Årsaken er trolig at de aktuelle legemidlene skilles ut via mange ulike aniontransportører parallelt, slik at det ikke spiller noen stor rolle om en av dem ikke fungerer.

### Målstrukturer for legemidler

Selv ved identiske legemiddelkonsentrasjoner i plasma eller i det aktuelle målorganet, kan variasjonen i legemiddelrespons være enorm. Mutasjoner i gener som koder for målstrukturer for legemidler, står for mye av denne variabiliteten (fig 1). Dette kan enten føre til sterkere eller svakere terapieffekt enn forventet eller til økt eller redusert bivirkningsrisiko. Den genetiske variasjonen i målstrukturene er mer legemiddelspesifikk enn variasjonen i enzymer eller transportører: Bare et fåtall legemidler har samme virkningsmekanisme, men en lang rekke ulike legemidler brytes ned av samme enzym eller transporteres av samme pumpe.

### Genotyping av målstrukturer for å forutsi terapeutisk effekt

Mens gentesting av en rekke legemiddelmetaboliserende enzymer er tilgjengelig som rutine, er testing av målstrukturgenet som kan forutsi behandlingsrespons ennå ikke tatt i bruk i særlig grad. Dette skyldes både at forskningen på området ikke har kommet like langt og at den prediktive verdien generelt sett ser ut til å være lavere. I tabell 3 er det listet opp noen eksempler på målstrukturer for legemidler der det er påvist mutasjoner som kan ha betydning for behandlingseffekt.

Nedsatt eller manglende effekt av warfarin er et betydelig klinisk problem (21). Mens genotyping av CYP2C9 kan forutsi risikoen for økt warfarinkonsentrasjon og blødninger, kan genotyping av det vitamin K-relaterte enzymet VKORC1 forklare hvorfor noen får dårlig effekt til tross for adekvat dosering av warfarin (22). Personer med spesielle mutasjoner i dette genet trenger i gjennomsnitt dobbelt så høy warfarindose som andre for å få samme effekt på

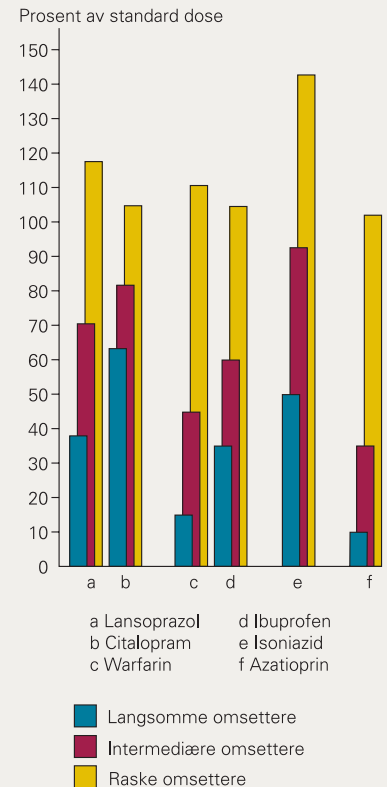
INR. Mutasjoner i dette genet kan alt i alt forklare rundt 25 % av variabiliteten i effekten til warfarin, mens mutasjoner i CYP2C9 kun forklarer 6–10 % (22). Foreløpig er disse funnene så ferske at genotyping av VKORC1 ikke ennå er tatt i klinisk bruk.

På samme måte som det er beskrevet warfarinresistens, kan behandling med acetylsalisylsyre eller andre platehemmere gi lavere antitrombotisk effekt enn forventet (23). Det er påvist funksjonelle mutasjoner i flere gener som koder for ulike reseptorer på trombocytter. Den best kartlagte og trolig viktigste polymorfismen finnes i et gen som koder for en subenhet i glykoprotein-IIb/IIIa-reseptorkomplekset (23). Denne reseptoren er svært sentral for å mediere plateaggregering, og mange legemidler som er i klinisk bruk som platehemmere, blokkerer denne reseptoren.

Manglende behandlingsrespons på anti-epileptika er et annet område som det har vært forsket intensivt på de siste årene. Inntil 30 % av pasienter med epilepsi har fortsatt anfall til tross for behandling med legemidler. Det er to prinsipielt ulike hypoteser som er fremsatt for å forklare dette (15, 16, 24): Den ene hypotesen (transporthypotesen) går ut på at det finnes mutasjoner som kan gi økt aktivitet av P-glykoprotein og andre legemiddeltransportører i blod-hjerne-barrieren. Den andre (målorganhypotesen) foreslår at årsaken er mutasjoner som kan påvirke funksjonen til ionekanaler i hjernen, fremfor alt ulike natriumkanaler. Det er publisert en rekke studier på området, men resultatene har vært motstridende, og det er trolig et godt stykke igjen før funnene eventuelt får kliniske konsekvenser (15, 16, 24).

En norsk gruppe har vist at spedbarn som utvikler diabetes og som har en spesiell mutasjon i genet som koder for en subenhet i ATP-sensitive kaliumkanaler i betacellene i pancreas kan behandles med perorale sulfonylureaderivater i stedet for med insulin (25). Det er i dag mulig å få utført denne gentesting hos nyfødte med diabetes (26). Hos voksne med type 2-diabetes er effekten av sulfonylureaderivater på insulinfrigjøringen fra pancreas inntil 40 % dårligere hos

Figur 3



Eksempler på individualisert dosering ut fra genotype. Fra venstre mot høyre viser figuren to legemidler som brytes ned av CYP2C19, to legemidler som brytes ned av CYP2C9, et legemiddel som brytes ned av N-acetyltransferase-2 (NAT-2), samt et legemiddel som brytes ned av tiopurinmetyltransferase (TPMT). Tallene på y-aksen viser den dosen som i gjennomsnitt må gis til pasienter med en bestemt genotype i prosent av standarddosen for det aktuelle legemidlet. Tillatelse til å bruke figuren er gitt av professor Julia Kirchheiner, Universitetet i Ulm, Tyskland

individer med spesielle mutasjoner i det området som disse legemidlene binder seg til på de nevnte kaliumkanalene (27). Videre finnes det andre mutasjoner som øker risikoen

Tabell 2 Eksempler på legemiddeltransportører der funksjonelle mutasjoner er påvist, og eksempler på legemidler der dette kan spille en rolle

Transportør (gen)	Funksjon	Lokalisasjon	Legemidler
P-glykoprotein (MDR1, ABCB1)	Pumper ut nøytrale legemidler	Tarm, nyrer Blod-hjerne-barrieren Tumorvev	Digoksin <sup>1</sup> Morfin <sup>1</sup> , anti-epileptika <sup>1</sup> Ulike cytostatika <sup>2</sup>
Organiske aniontransportører (OAT, OATP) <sup>3</sup>	Pumper ut legemidler som er svake syrer	Intrahepatiske galleganger, blod-hjerne-barrieren, nyretubuli	Sulfapreparater, metotreksat, penicilliner, NSAID-preparater m.fl. <sup>4</sup>
Organiske kationtransportører (OCT, OCTP) <sup>3</sup>	Pumper ut legemidler som er svake baser	Intrahepatiske galleganger, blod-hjerne-barrieren, nyretubuli	Trimetoprim m.fl. <sup>4</sup>

<sup>1</sup> Data er motstridende og den kliniske relevansen er foreløpig uavklart

<sup>2</sup> I disse tilfellene må mutasjonene påvises i selve tumorvevet, ikke i pasientens normale celler

<sup>3</sup> Det finnes en rekke ulike transportører i hver familie, og disse kodes av ulike gener

<sup>4</sup> En mer fullstendig oversikt finnes i Norsk legemiddelhåndbok

**Tabell 3** Eksempler på målstrukturer for legemidler der det er påvist genetiske polymorfismer som påvirker klinisk effekt. Foreløpig er disse metodene (med unntak av diabetes hos spedbarn og lang QT-tid-syndrom) ikke tilgjengelig i rutinesammenheng

Sykdom	Legemiddel	Målstruktur (gen)	Virkning av spesifikke mutasjoner
Arteriell/venøs tromboemboli (profylakse)	Warfarin	Vitamin K-epoksidreduktasekompleks-1 (VKORC1)	Nedsatt effekt av warfarin (ingen eller bare svært beskjeden økning i INR til tross for høye doser; såkalt warfarinresistens)
Arteriell tromboemboli (profylakse)	Platehemmere	Glykoprotein IIb/IIIa	Nedsatt effekt av acetylsalisylsyre og andre platehemmere
Diabetes mellitus	Antidiabetika	ATP-sensitiv kaliumkanal	Ved forekomst av visse mutasjoner kan man gi sulfonylureaderivater i stedet for insulin ved diabetes i spedbarnsalder; andre mutasjoner sier noe om grad av effekt av sulfonylureaderivater ved type 2-diabetes
Hypertensjon	Tiaziddiuretika Betablokkere ACE-hemmere	Alfaaddusin Beta-1-reseptorer (ADRB1) Angiotensinkonverterende enzym (ACE)	Variasjoner i klinisk effekt Variasjoner i klinisk effekt (inkonsistente data) Variasjoner i klinisk effekt (inkonsistente data)
Astma	Beta-2-agonister	Beta-2-reseptorer (ADRB2)	Variasjoner i klinisk effekt
Lang QT-tid-syndrom	Betablokkere	LQTS-gener (se tab 5)	Best profylaktisk effekt mot arytmier ved LQTS1, dårligere effekt ved LQTS2, ingen sikker effekt ved LQTS3

for terapivikt på sulfonylureaderivater fra 8 % til 16 % (28). Årsakene til variasjon i behandlingsrespons med sulfonylureaderivater kan altså skyldes både farmakokinetiske forhold (mutasjoner i CYP2C9-genet (tab 1)) og farmakodynamiske forhold.

En rekke studier har undersøkt om ulike mutasjoner kan påvirke effekten av antihipertensive legemidler (tab 3) (29). Mest konsistente resultater er beskrevet for sammenhengen mellom mutasjoner i alfaaddusingenet og effekt av tiaziddiuretika (29). Alfaaddusin er en del av et protein som påvirker uttrykket av natriumkanaler som står for reabsorpsjon av natrium i nyretubuli. Effekten av tiaziddiuretika er størst hos individer som har en alfaaddusinmutasjon som gir høy aktivitet i disse kanalene. Reduksjonen i middelarterietrykket ved bruk av tiaziddiuretika er i størrelsesorden 15 mm Hg hos dem som er homozygote for den aktuelle mutasjonen sammenliknet med 6–8 mm Hg hos dem som er heterozygote eller ikke har denne mutasjonen (29). Selv om denne forskjellen er statistisk signifikant, er den såpass liten at gentesting neppe har noe stort potensial her.

Det er utført en rekke studier når det gjelder behandlingsrespons ved astma både i forhold til genetisk variasjon i beta-2-reseptorer og i glukokortikoidreseptorer (30). Det er blant annet funnet forskjeller i toppstrømhastighet (PEF) på 20–30 l/min etter inhalasjon av beta-2-agonister mellom pasienter med og uten en bestemt mutasjon i beta-2-reseptorgenet. Imidlertid er det så mange usikkerhetsfaktorer knyttet til disse funnene at de må bekreftes i flere studier før metoden eventuelt kan tas i klinisk bruk.

**Genotyping av målstrukturer for å forutsi bivirkninger**

I tabell 4 er det listet opp noen eksempler på målstrukturer for legemidler der det er påvist mutasjoner som kan ha betydning for bivirkningsrisiko. Tre av disse skal omtales nærmere her: Gener som koder for ionekanaler i hjertet, gener som koder for serotoninreseptorer og gener som koder for koagulasjonsfaktorer. For en mer detaljert omtale av disse tre, så vel som de øvrige som omtales i tabell 4, henvises det til oversiktslitteratur (9, 31).

**Lang QT-tid-syndrom**

Mutasjoner i gener som koder for ionekanaler i hjertet kan føre til lang QT-tid-syndrom med en økt risiko for potensielt letale torsades de pointes-arytmier. Det er påvist en lang rekke slike mutasjoner både i gener som koder for natrium- og kaliumkanaler (tab 5). Penetransen av mutasjonene er variabel, slik at det ikke alltid er mulig å oppdage sykdommen med en EKG-måling. Generelle aspekter rundt diagnostikk og behandling av lang QT-tid-syndrom, inklusive mulighetene for genotyping, er tidligere omtalt i Tidsskriftet (32, 33).

Hos pasienter med manifest eller latent lang QT-tid-syndrom kan behandling med legemidler som øker QT-tiden (tab 5) i verste fall utløse torsades de pointes-arytmier (34), noe som også er omtalt i Tidsskriftet tidligere (35). Pasienter som har disse mutasjonene bør derfor utstyres med lister over hvilke legemidler de bør unngå. Oppdaterte legemiddellister finnes blant annet på Internett (36). Interaksjonen mellom gener og legemidler er kompleks, og det må derfor trolig i mange tilfeller samtidig forekomme en eller flere andre ytre faktorer for at en arytmi skal utløses (tab 6).

**Tabell 4** Eksempler på målstrukturer for legemidler der det er påvist genetiske polymorfismer som øker risikoen for bivirkninger. De målstrukturene der genotyping er tilgjengelig i Norge er merket med \*

Målstruktur (gen)	Legemiddel	Bivirkning
*Ionekanaler i hjertet (se tab 5)	En rekke	Torsades de pointes-arytmier
*Serotonintransportøren (5-HTTLPR)	Selektive serotoninopptakshemmere	Økt risiko for bivirkninger <sup>1</sup>
*Serotonin-2A-reseptoren (5-HT2A) <sup>2</sup>	Selektive serotoninopptakshemmere	Økt risiko for bivirkninger <sup>1</sup>
*Dopamin-D3-reseptoren (DRD3) <sup>2</sup>	Antipsykotika	Tardive dyskinesier
Ryanodin-1-reseptoren (RYR1)	Inhalasjonsanestetika, suksameton	Malign hypotermi
*Koagulasjonsfaktor V <sup>2</sup>	Kombinasjons-p-piller	Venøs tromboemboli
*Protromin <sup>2</sup>	Kombinasjons-p-piller	Venøs tromboemboli
Tumornekrosefaktor-α (TNF-α) <sup>2</sup>	Karbamazepin	Alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner
Humant leukocytantigen (HLA) B/DR/DQ <sup>2</sup>	Abakavir, karbamazepin, gullpreparater m.fl.	Allergier, hypersensitivitetsreaksjoner

<sup>1</sup> For detaljer, se teksten

<sup>2</sup> Ikke primær målstruktur for legemidlet i seg selv, men en faktor som interagerer med legemidlet i patogenesen av bivirkningen

**Selektive serotoninreopptakshemmere**

Ved behandling med selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) kan genmutasjoner til en viss grad forutsi bivirkningsrisikoen. Det er vist at polymorfismer både i serotonintransportøren og i serotonin 5-HT<sub>2A</sub>-reseptoren øker risikoen for bivirkninger. Det er særlig risikoen for psykiske bivirkninger som angst, søvnløshet og agitasjon som øker (37–39). Vi har nylig vist at en bestemt mutasjon i dopamin D<sub>2</sub>-reseptoren øker risikoen for nevromuskulære bivirkninger av selektive serotoninreopptakshemmere (40).

Også seponeringsfrekvensen av selektive serotoninreopptakshemmere på grunn av bivirkninger påvirkes av genmutasjoner. I en studie var seponeringsfrekvensen i løpet av en sjuukersperiode rundt 10 % hos dem uten en bestemt mutasjon i serotonintransportøren, i overkant av 20 % hos dem som var heterozygot for denne mutasjonen og nesten 50 % hos dem som var homozygot for mutasjonen (39). Enda mer interessant var det at forholdet var omvendt hos pasienter som ble behandlet med ikke-SSRI-preparatet mirtazapin, der var risikoen for seponering høyest hos dem uten den aktuelle mutasjonen.

Årsaken til bivirkninger av SSRI-preparater er sammensatt, og består i tillegg til genetiske risikofaktorer av en rekke omgivelsesfaktorer. Vi har tidligere undersøkt forekomsten av kramper og myoklonus som bivirkning av antidepressiver (41), og kunne da også identifisere en rekke ikke-genetiske forhold som bidro til å øke bivirkningsrisikoen (tab 6).

**P-pillar og venøs tromboemboli**

Et eksempel på gener som ikke direkte er målstrukturer for legemidler, men som likevel påvirker bivirkningsrisikoen, er genene for koagulasjonsfaktor V og protrombin (9). Faktor V-Leiden-mutasjonen er den mutasjonen som er best studert. Denne mutasjonen forekommer hos 2–15 % i ulike populasjoner. Protrombinmutasjonen G20210A forekommer hos 1–4 %. Hvis man er heterozygot for en av disse mutasjonene, øker risikoen for venetromboser anslagsvis til det

**Tabell 5** Karakteristika ved de vanligste typene lang QT-tid-syndrom (LQTS) og eksempler på legemidler som kan utløse torsades de pointes-arytmier hos slike pasienter

Sykdom (fenotype)	LQTS1	LQTS2	LQTS3
Gen	KCNQ1 (KVLOT1)	HERG (KCNH2)	SCN5A
Affisert ionekanal	Langsom kaliumkanal	Rask kaliumkanal	Natriumkanal
Forekomst <sup>1</sup>	Ca. 50 %	30–40 %	5–15 %
Andel asymptomatiske bærere <sup>2</sup>	30–40 %	Ca. 20 %	Ca. 10 %
Profylaktisk effekt av beta-blokkere mot torsades de pointes-arytmier	Hos over 90 %	Hos ca. 20 %	Ingen sikker effekt
Eksempler på legemidler som kan utløse torsades de pointes-arytmier <sup>3</sup>	Antiarytmika (kinidin, sotalol m.fl.), antipsykotika (ziprasidon, tioridazin, pimozid m.fl.), cisaprid, terfenadin, metadon		

<sup>1</sup> Forekomst i prosent av alle med lang QT-tid-syndrom  
<sup>2</sup> Andelen asymptomatiske bærere (dvs. personer med normal QT<sub>c</sub> i EKG) i forhold til alle som har den aktuelle fenotypen  
<sup>3</sup> Fullstendige lister er tilgjengelige på Internett

5–10-dobbelte. Hvis man ikke har noen av disse mutasjonene, men bruker p-pillar, er risikøkningen omtrent den samme. Hvis man derimot både bruker p-pillar og har en av disse mutasjonene, er risikoen for venetromboser økt med 20–150 ganger. Genotyping for faktor V-Leiden-mutasjonen og protrombinmutasjonen er tilgjengelig flere steder i Norge.

Det har vært diskutert hvorvidt man bør teste alle som skal begynne med p-pillar for faktor V-Leiden-mutasjonen. Selv om risikoen for venetromboser er klart økt og mutasjonen er relativt vanlig, anbefales dette som regel ikke (42). Årsaken er at rundt regnet 350 bærere av faktor V-Leiden-mutasjonen da måtte nektes p-pillar i ett år for å unngå én venøs tromboemboli og at omtrent 7 000 potensielle p-pillebrukere måtte screenes for å finne disse 350 bærerne. Utgiftene til denne testingen ville dermed bli svært store. Det er også en rekke omgivelsesfaktorer som kan øke risikoen for venøs tromboemboli under behandling med p-pillar (tab 6), og disse kan være minst like viktige i den totale risikovurderingen.

**Oppsummering**

I denne artikkelen er det vist noen eksempler på sammenhenger mellom forekomst av ulike genvarianter og legemiddelrespons eller bivirkninger. Alt i alt finnes i dag over tusen enkeltstudier der det er vist slike sammenhenger. Likevel er det kun i et fåtall tilfeller at genotyping er i klinisk bruk. Dette har mange forklaringer.

For det første har det ofte vært slik at de sammenhengene som er påvist i en studie av en eller annen grunn ikke har latt seg bekrefte i oppfølgende studier. For det andre er ofte de forskjellene som er påvist i utfallsvariablene så små at funnene ikke har noen klar klinisk relevans, selv om resultatene har vist seg å være statistisk signifikante. Det er dessuten ofte relativt små forskjeller i frekvensen av mutasjoner mellom dem som får og dem som ikke får en effekt eller en bivirkning. Dermed blir den prediktive verdien av testene lav. En viktig årsak til dette er at det ikke bare er genetiske forhold som avgjør om man får en effekt eller en bivirkning av et legemiddel. Forholdet mellom genetiske faktorer og ikke-genetiske faktorer når det

**Tabell 6** Eksempler på kombinasjoner av genetiske og ikke-genetiske risikofaktorer som kan utløse bivirkninger

Bivirkning	Genetiske risikofaktorer	Ikke-genetiske risikofaktorer
Torsades de pointes-arytmi utløst av terfenadin	LQTS-mutasjoner <sup>1</sup> (kvinnelig kjønn)	Høy dose, hypokalemi, hypomagnesemi, samtidig behandling med legemidler som hemmer CYP3A4 <sup>2</sup> , samtidig behandling med andre legemidler som kan forlenge QT-tiden, fysisk aktivitet
Kramper utløst av antidepressiver som brytes ned av CYP2D6	Langsom omsetter for CYP2D6	Høy alder, høy dose, samtidig behandling med legemidler som hemmer CYP2D6, samtidig behandling med legemidler som senker krampeterskelen, alkoholmisbruk/alkoholabstinens, kjent epilepsi eller hjerneskada
Venøs tromboemboli utløst av p-pillar av kombinasjonstype	Faktor V-Leiden-mutasjon, protrombinmutasjon	Høy dose etinyløstradiol, type gestagen, alder, røyking, immobilisering, kirurgi, maligne sykdommer

<sup>1</sup> LQTS = lang QT-tid-syndrom (se tab 5)  
<sup>2</sup> Gjelder for legemidler som brytes ned av CYP3A4, som cisaprid, terfenadin og metadon

gjelder forekomst av bivirkninger er prinsipielt illustrert i e-figur 4.

Det er videre sjelden at én bestemt mutasjon i ett gen står for hele den genetiske variabiliteten. For eksempel må man påvise et spesielt mønster av mutasjoner i sju gener for ulike reseptorer for å kunne forutsi behandlingsresponsen for klopazin ved schizofreni med en rimelig sannsynlighetsgrad (43). Et annet kompliserende forhold er at et og samme gen kan ha ulike penetrans hos ulike individer. Genekspresjonen reguleres via svært kompliserte mekanismer som også påvirkes av ikke-genetiske forhold. Derfor sier en bestemt genotype ikke nødvendigvis noe om hvor mye protein som er syntetisert (44). Dette er ikke minst viktig når det gjelder legemiddelmetaboliserende enzymer, der det vanligvis er stor variasjon i enzymaktivitet også mellom individer med samme genotype. Dessuten kan et individ som har store mengder av et enzym med en mutasjon som gir nedsatt enzymaktivitet, ha høyere metabolsk kapasitet enn et annet individ som har lavere mengder av et normalt fungerende enzym. Dermed vil det som regel være en betydelig overlapp i enzymaktivitet mellom de ulike genotypene. Tendensen nå går i retning av haplotyping og bruk av mikro-matrisemetodikk for å undersøke et stort antall gener og mutasjoner parallelt og eventuelt også studere genekspresjonen samtidig.

Innenfor hvilke områder er gentesting spesielt verdifullt for å individualisere behandlingen? Det finnes noen enkeltstående eksempler på at genotyping før behandlingsstart kan ha stor verdi, og det finnes mange eksempler på at gentesting på spesifikk indikasjon kan løse et klinisk problem som er oppstått under pågående behandling og være en rettesnor for behandlingen videre. Genotyping før behandlingsstart kan være verdifullt når det gjelder å bestemme aktiviteten til enzymene tiopurinmetyltransferase og UGT1A1 (tab 1) og kan også være nyttig for CYP2C9 før behandlingsstart med warfarin. I tillegg har genotyping en plass i utredningen av pasienter med lang QT-tid-syndrom og trolig også hos nyfødte med diabetes. For å løse kliniske problemer som har oppstått etter påbegynt behandling, er det flere indikasjoner. Et slikt eksempel er genotyping for CYP2D6 når spørsmålet er ultrarask metabolisme eller manglende inntak av legemidlet.

Til tross for at det finnes noen gode eksempler på at genotyping kan bidra til å tilpasse behandlingen til hvert enkelt individ, er det langt igjen før man med sikkerhet kan forutsi en behandlingsrespons før man starter med et legemiddel. Man må således fortsette i lang tid fremover måtte regne med å basere legemiddelbehandling hos enkeltindivider på prøving og feiling. Det er imidlertid viktig å huske på at graden av prøving og feiling minimaliseres ved å ha mest mulig kunnskap om relevante individuelle forhold hos pasienten før behandlingsstart.

*Manuskriptet ble godkjent 29.6. 2006. Medisinsk redaktør Michael Bretthauer.*

*e-fig 4 finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)*

#### Litteratur

- Spigset O. Fra konfeksjon til skreddersøm – fremtidige muligheter for individuelt tilpasset legemiddelbehandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 73–6.
- Spigset O. Cytokrom P-450-systemet. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 3296–8.
- Johansen PV, Bergan S, Rootwelt H et al. Individualisert farmakoterapi basert på cytokrom P-450 (CYP)-genotyping. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 29: 2781–3.
- Rudberg I, Solberg DK, Refsum H. CYP-genotyping ved psyko-farmakologisk behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 2953–5.
- Roots I, Gerloff T, Meisel C et al. Pharmacogenetics-based new therapeutic concepts. *Drug Metab Rev* 2004; 36: 617–38.
- Spigset O. Legemiddelinteraksjoner. I: Vilberg A, red. *Norsk legemiddelhandbok for helsepersonell*. Oslo: Foreningen for utgivelse av Norsk legemiddelhandbok, 2004: 1317–24.
- Kirchheiner J, Brösen K, Dahl ML et al. CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 173–92.
- Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 442–73.
- Güzey C, Spigset O. Genotyping as a tool to predict adverse drug reactions. *Curr Top Med Chem* 2004; 4: 1411–21.
- Kirchheiner J, Fuhr U, Brockmüller J. Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations – ready for clinical practice? *Nat Rev Drug Discov* 2005; 4: 639–47.
- Loennechen T, Lysaa RA, Giverhaug T et al. Nye styringsverktøy for tiopuriner i leukemi- og transplantasjonsbehandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 1107–10.
- Sakaeda T, Nakamura T, Okumura K. Pharmacogenetics of drug transporters and its impact on the pharmacotherapy. *Curr Top Med Chem* 2004; 4: 1385–98.
- Molden E. P-glykoprotein – en pumpe av betydning for legemiddelrespons. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 2921–3.
- Klepstad P, Dale O, Borchgrevink PC et al. Genetisk variasjon – viktig for klinisk virkning av opioider? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 2655–8.
- Tate SK, Depondt C, Sisodiya SM et al. Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 5507–12.
- Schmidt D, Löscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia* 2005; 46: 858–77.
- Sparreboom A, Danesi R, Ando Y et al. Pharmacogenetics of ABC transporters and its role in cancer chemotherapy. *Drug Resist Updat* 2003; 6: 71–86.
- Lepper ER, Nooter K, Verweij J et al. Mechanisms of resistance to anticancer drugs: the role of the polymorphic ABC transporters ABCB1 and ABCG2. *Pharmacogenomics* 2005; 6: 115–38.
- Tirona RG, Kim RB. Pharmacogenomics of organic anion-transporting polypeptides (OATP). *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54: 1343–52.
- Marzolini C, Tirona RG, Kim RB. Pharmacogenomics of the OATP and OAT families. *Pharmacogenomics* 2004; 5: 273–82.
- Lappégård KT. Arvelig warfarinresistens. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 3257–8.
- Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med* 2005; 352: 2285–93.
- Rozalski M, Boncler M, Luzak B et al. Genetic factors underlying differential blood platelet sensitivity to inhibitors. *Pharmacol Rep* 2005; 57: 1–13.
- Pedley TA, Hirano M. Is refractory epilepsy due to genetically determined resistance to antiepileptic drugs? *N Engl J Med* 2003; 348: 1480–2.
- Sagen JV, Ræder H, Hathout E et al. Permanent neonatal diabetes due to mutations in KCNJ11 encoding Kir6.2. *Diabetes* 2004; 53: 2713–8.
- Bjørkhaug L, Johansson S, Ræder H et al. Molekylærgenetisk diagnostikk ved diabetes mellitus. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 2968–72.
- Hansen T, Echwald SM, Hansen K et al. Decreased tolbutamide-stimulated insulin secretion in healthy volunteers with sequence variants in the high-affinity sulfonylurea receptor gene. *Diabetes* 1998; 47: 598–605.
- Sesti G, Marini MA, Cardellini M et al. The Arg<sup>972</sup> variant in insulin receptor substrate-1 is associated with an increased risk of secondary failure to sulfonylurea in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1394–8.
- Mellen PB, Herrington DM. Pharmacogenomics of blood pressure response to antihypertensive treatment. *J Hypertens* 2005; 23: 1311–2.
- Tantisira KG, Weiss ST. The pharmacogenetics of asthma: an update. *Curr Opin Mol Ther* 2005; 7: 209–17.
- Güzey C, Spigset O. Genotyping of drug targets: a method to predict adverse drug reactions? *Drug Saf* 2002; 25: 553–60.
- Berge KE, Haugaa KH, Anfinson OG et al. Genteknologisk diagnostikk av lang QT-tid-syndrom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 2783–6.
- Haugaa KH, Berge KE, Früh A et al. Kardiale kanallopatier – diagnostikk og behandling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2005; 125: 2778–81.
- Shah RR. Pharmacogenetic aspects of drug-induced torsade de pointes: potential tool for improving clinical drug development and prescribing. *Drug Saf* 2004; 27: 145–72.
- Bathen J, Spigset O. Lang QT-tid som bivirkning – risiko for fatale arytmier. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 3432–4.
- [www.torsades.org](http://www.torsades.org) (8.6.2006).
- Perlis RH, Mischoulon D, Smoller JW et al. Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 879–83.
- Murphy GM jr, Kremer C, Rodrigues HE et al. Pharmacogenetics of antidepressant medication intolerance. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1830–5.
- Murphy GM jr, Hollander SB, Rodrigues HE et al. Effects of the serotonin transporter gene promoter polymorphism on mirtazapine and paroxetine efficacy and adverse events in geriatric major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 1163–9.
- Hedenmalm K, Güzey C, Dahl ML et al. Risk factors for extrapyramidal symptoms during treatment with selective serotonin reuptake inhibitors, including cytochrome P-450 enzyme and serotonin and dopamine transporter and receptor polymorphisms. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 192–7.
- Spigset O, Hedenmalm K, Dahl ML et al. Seizures and myoclonus associated with antidepressant treatment: assessment of potential risk factors, including CYP2D6 and CYP2C19 polymorphisms, and treatment with CYP2D6 inhibitors. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 96: 379–8.
- Vandenbroucke JP, van der Meer FJM, Helmerhorst FM et al. Factor V Leiden: should we screen oral contraceptive users and pregnant women? *BMJ* 1996; 313: 1127–30.
- Arranz MJ, Munro J, Birkett J et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 2000; 355: 1615–6.
- Sadée W, Dai Z. Pharmacogenetics/genomics and personalized medicine. *Hum Mol Genet* 2005; 14: R207–14.