

# Badania farmakogenetyczne a nowoczesne leczenie astmy

Dr n. med.  
**Aleksandra  
Szczepankiewicz**

Prof. dr hab. n. med.  
**Anna Bręborowicz**

Klinika Pneumonologii  
Dziecięcej, Alergologii  
i Immunologii Klinicznej  
III Katedry Pediatrii UM  
w Poznaniu

Kierownik:  
Prof. dr hab. n. med. Anna  
Bręborowicz

T E R A P I A

## Pharmacogenetic studies and modern treatment of asthma

### S U M M A R Y

**Asthma is common chronic inflammatory disease that requires remarkable amount of financial resources. The most important drugs used in antiasthmatic therapy are glucocorticoids, agonists of  $\beta$ 2-adrenergic receptor and antileukotrienes. Additionally, methylxanthines, anticholinergic agents and antihistamine drugs are also used. Response to treatment shows highly interindividual variability and depends on several factors including disease severity, intercurrent illness, environmental exposures, age and gender of patient and drug-drug interactions. However, equally important role in variable treatment response play genetic factors eg. genes encoding drug targets and metabolizing enzymes. In this review we attempted to summarize knowledge about the most important pharmacogenetic studies in asthma, particularly in regard to practical application in clinics. In detail, we described pharmacogenetic studies considering the most commonly used in asthma treatment drugs such as  $\beta$ 2-agonists, antileukotrienes and glucocorticoids. We also mentioned studies analyzing theophylline, antihistamines and anticholinergic agents. The review has been summarized with a brief description of possible applications of pharmacogenetic studies in clinical practice.**

**Astma jest częstą przewlekłą chorobą zapalną, której leczenie wymaga ogromnych nakładów finansowych. Najważniejszymi grupami leków przeciwastmatycznych są glikokortykosteroidy, agoniści receptora  $\beta$ 2-adrenergicznego, leki antyleukotrienowe. Pomocniczo stosuje się także metyloksantyny, leki antycholinergiczne i przeciwhistaminowe. Odpowiedź na terapię przeciwastmatyczną cechuje duże zróżnicowanie między poszczególnymi pacjentami zależne m.in. od stopnia ciężkości choroby, współistniejących zakażeń, ekspozycji na czynniki środowiskowe, wieku i płci pacjenta oraz interakcji z innymi lekami. Równie istotną rolę w zróżnicowanej odpowiedzi na leczenie odgrywają jednak czynniki genetyczne związane z mechanizmem działania i metabolizmem leków. W niniejszej pracy podjęto próbę**

**uporządkowania istniejącego stanu wiedzy o najważniejszych badaniach farmakogenetycznych w astmie, w aspekcie ich praktycznego zastosowania w klinice. Szczegółowo omówiono badania dotyczące najważniejszych leków stosowanych w terapii astmy tj.  $\beta$ 2-mimetyków, leków antyleukotrienowych, glikokortykosteroidów. Ogólnie omówiono również badania dotyczące innych grup leków takich jak teofilina, leki przeciwhistaminowe i antycholinergiczne. Przegląd podsumowano krótkim omówieniem możliwości zastosowania badań farmakogenetycznych w praktyce klinicznej.**

Szczepankiewicz A.: Badania farmakogenetyczne a nowoczesne leczenie astmy. *Alergia*, 2007, 3: 25-28

Istotnym elementem postępowania z chorymi na astmę jest ustalenie precyzyjnego rozpoznania i uwzględnieniu stopnia ciężkości choroby oraz ustaleniu podłoża atopowego. W ciągu ostatnich lat nastąpił znaczny postęp w zakresie ujednoczenia kryteriów diagnostycznych oraz uporządkowania zasad leczenia. Nadal jednak u wielu pacjentów skuteczność leczenia nie jest zadowalająca. Może to wynikać heterogenego wielu przyczyn, w tym z heterogenego podłoża patofizjologicznego choroby, nieadekwatnej oceny stopnia ciężkości choroby i tym samym nieodpowiedniego leczenia oraz braku współpracy ze strony pacjenta. Nawet gdy terapia jest w pełni zgodna z obecnymi wytycznymi, nie gwarantuje to uzyskania kontroli astmy u wszystkich pacjentów. Potwierdziły to wyniki randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania w grupie 3,421 chorych na astmę, u których wykazano, że przewlekła terapia nawet dużymi dawkami wziewnych glikokortykosteroidów bez lub z  $\beta$ -mimetykami długodziałającymi pozwoliła na uzyskanie kontroli astmy u 75% pacjentów, natomiast 25% chorych nie odpowiedziało na terapię w wystarczającym/zadowalającym stopniu (1). Te wyniki sugerują, że istotną rolę w odpowiedzi na leczenie mogą odgrywać takie czynniki jak stopień ciężkości astmy, współistniejące choroby, czynniki środowiskowe oraz zmienność genetyczna. Najnowsze badania nad genetycznym uwarunkowaniem odpowiedzi na leki pozwolą być może w przyszłości na optymalizację leczenia.

**Farmakogenetyka oznacza kierunek badań z pogranicza genetyki i farmakologii zajmujący się analizą zróżnicowanej odpowiedzi na leki spowodowanej czynnikami genetycznymi (2), a jej celem jest przewidywanie indywidualnej reakcji pacjenta na podawany lek w celu zwiększenia skuteczności leczenia i obniżenia ryzyka wystąpienia skutków ubocznych (3).**

Analiza farmakogenetyczna zajmuje się korelacją wariantów polimorficznych w genach cząsteczek odpowiedzialnych za rozpoznawanie, wiązanie i metabolizm leku z kliniczną odpowiedzią na ten lek. Taka analiza ma umożliwić oszacowanie skuteczności terapii danej grupy leków oraz przewidywanie ewentualnych skutków ubocznych u pacjenta i, w efekcie, indywidualizację terapii dostosowaną do potrzeb poszczególnych chorych.

**Oszacowano, że w populacji kaukaskiej do 80% zróżnicowania odpowiedzi na leki przeciwastmatyczne ma podłoże genetyczne (4).**

Podstawą tej różnorodności międzyosobniczej są polimorfizmy zlokalizowane w genach związanych z odpowiedzią na lek np. genach receptorów wiążących cząsteczki leku, genach enzymów metabolizujących dany lek itp. Najczęściej spotykane są zmiany pojedynczego nukleotydu w DNA tzw. SNP (ang. single nucleotide polymorphisms) oraz zmienna liczba powtórzeń sekwencji DNA tzw. VNTR (ang. variable number of tandem repeats). Jeżeli polimorfizm jest zlokalizowany na chromosomie autosomalnym, osoba jest homozygotą, jeżeli posiada dwie identyczne kopie genu (tzw. allele) lub heterozygotą, jeżeli ma dwa różne warianty genu w danym regionie chromosomowym.

W badaniach farmakogenetycznych astmy najwięcej uwagi poświęcono genom związanym z odpowiedzią na najczęściej stosowane w terapii astmy leki

- gen receptora  $\beta$ 2-adrenergicznego związany z odpowiedzią na  $\beta$ 2-mimetyki
- gen receptora dla glikokortykosteroidów w związku z odpowiedzią na terapię glikokortykosteroidami
- geny enzymów szlaku syntezy leukotrienów i ich związek z odpowiedzią na leki antyleukotrienowe
- gen N-metylotransferazy histaminy oraz kompleksu cytochromu P450 w związku z odpowiedzią na teofiliny oraz
- geny receptorów muskarynowych związanych z odpowiedzią na leki antycholinergiczne (5).

## $\beta$ 2-mimetyki

Selektywni agoniści receptora  $\beta$ 2-adrenergicznego są głównymi lekami bronchodilatacyjnymi (rozkurczowymi) stosowanymi w leczeniu astmy (6). Oddziaływanie z receptorami zlokalizowanymi na powierzchni komórek mięśni gładkich dróg oddechowych prowadzi do ich rozkurczu w następstwie obniżenia wewnątrzkomórkowego poziomu jonów  $Ca^{2+}$  (7). Długotrwała ekspozycja na leki z grupy  $\beta$ 2-agonistów prowadzi do odwrażliwienia receptora i wytworzenia tolerancji, a efektywność stosowanych przewlekłe długo- i krótkodziałających  $\beta$ 2-mimetyków oraz przebieg choroby zależą od genetycznej różnorodności receptora (8). Ponadto zaobserwowano, że przewlekłe stosowanie  $\beta$ 2-agonistów długodziałających może wiązać się z większą liczbą zaostrzeń kończących się śmiercią, nawet u pacjentów z lekką postacią astmy (9).

W genie receptora  $\beta$ 2-adrenergicznego (ADRB2) położonego w chromosomie 5q31-32 opisano kilka polimorfizmów, z których najistotniejsze są trzy z regionu kodującego w pozycjach 16, 27 i 164.

### **Przeprowadzone badania kliniczne wskazują na istotną rolę genotypu Arg/Arg (dwie argininy) w pozycji 16 reszty aminokwasowej na zmianę odpowiedzi na terapię oraz stopień ciężkości astmy.**

W badaniu Lima i wsp. (10) wykazano, że wartości FEV1 po albuterolu były wyższe oraz odpowiedź była szybsza u pacjentów z genotypem Arg/Arg w porównaniu osobami z genotypem alternatywnym Gly/Gly. Podobne wyniki uzyskano w badaniu Martinez'a i wsp. (11), w którym zaobserwowano, że wśród 269 pacjentów z astmą przebadanych spirometrycznie osoby z genotypem Arg/Arg miały ponad 5-krotnie większy wzrost wartości FEV1 po podaniu 180 mcg albuterolu w porównaniu z genotypem Gly/Gly. Odmiennie wyniki uzyskano w badaniach Taylor i wsp. (12) i Israel i wsp. (13), w których wykazano postępujące odwrażliwienie receptora ADRB2 i słabszą odpowiedź na terapię u osób z genotypem Arg/Arg leczonych przewlekłe  $\beta$ 2-mimetykami. U tych osób zaobserwowano również zwiększone ryzyko zaostrzeń po leczeniu  $\beta$ 2-mimetykami szybko działającymi (13, 14). Podobne wyniki uzyskano w badaniu BARGE (ang. Beta-Adrenergic Response by Genotype), w którym zaobserwowano, że osoby homozygotyczne pod względem argininy w kodonie 16 (Arg16Arg) miały wyższe wartości wskaźnika PEFr po wycofaniu albuterolu i zastąpieniu go bromkiem ipratropium (13). Natomiast pacjenci z genotypem homozygotycznym pod względem glicyny (Gly16Gly) dobrze odpowiadali na terapię  $\beta$ 2-agonistą.

**Wyniki te sugerują, że u pacjentów homozygotycznych dla argininy nie powinno się stosować przewlekłe  $\beta$ 2-agonistów krótkodziałających.**

Ponadto, przeprowadzono retrospektywną analizę związku między polimorfizmami w kodonie 16 i 27 genu receptora ADRB2 a odpowiedzią kliniczną w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu regularnie podawanego salmeterolu i salbutamolu u 115 pacjentów z astmą lekką i umiarkowaną (14). Zaobserwowano częstsze występowanie zaostrzeń w trakcie leczenia salbutamolem w porównaniu z placebo u pacjentów z genotypem homozygotycznym dla argininy. Dla pozostałych genotypów nie stwierdzono istotnych różnic w odpowiedzi na terapię.

Dla polimorfizmu w pozycji 27 kodonu w badaniach *in vitro* zaobserwowano, że receptor z wariantem z glutaminą podlega odrażeniu w mniejszym stopniu niż forma z kwasem glutaminowym w pierwotnej hodowli komórek mięśni gładkich dróg oddechowych człowieka po przewlekłej ekspozycji na  $\beta$ 2-agonistów, co sugeruje protekcyjną funkcję tego wariantu (15). Natomiast w badaniu Moore i wsp. (16) przeprowadzonym w hodowli komórek pochodzących od 15 dawców uzyskano sprzeczne wyniki, które wskazywały na wzmożoną desensytyzację (natychmiastową i późną) właśnie dla wariantu z glutaminą. W badaniach klinicznych *in vivo* również uzyskano niejednoznaczne wyniki, wykazujące związek allelu Gln27 z tachyfilaksją (17) lub brak związku tego polimorfizmu z odpowiedzią na  $\beta$ 2-agonistę (albuterol) (11).

Kodon 164, znajdujący się w czwartej domenie transbłonowej, jest miejscem wiązania liganda ( $\beta$ 2-agonisty) i wystąpienie zmutowanego allelu kodującego aminokwas izoleucynę powoduje znaczne zmniejszenie powinowactwa receptora do katecholamin i, wskutek tego, zmienioną odpowiedź na leki z grupy  $\beta$ 2-agonistów (salmeterol) (18, 19). Jednakże ze względu na małą częstość występowania tego polimorfizmu w populacji kaukaskiej (3%) osoby homozygotyczne pod względem mutacji występują bardzo rzadko, w związku z tym polimorfizm ten ma ograniczone znaczenie kliniczne.

## Leki antyleukotrienowe

Leukotrieny (cysteinyłowe, C4, D4, E4) są produkowane i uwalniane w odpowiedzi na bodźce zapalne przez komórki tuczne, eozynofile i inne komórki zapalne w drogach oddechowych pacjentów z astmą (20) prowadząc do zmian patologicznych charakterystycznych dla astmy m.in. wzrostu przepuszczalności naczyń włosowatych, stymulacji wydzielania śluzu i zmniejszonej ruchliwości rzęsek na powierzchni dróg oddechowych (21).

Terapia lekami antyleukotrienowymi hamuje syntezę leukotrienów poprzez blokowanie enzymu lipooksygenazy 5 (ALOX5) lub blokuje receptor leukotrienu cysteinyłowego (22). Polimorfizmy w genach ALOX5 i LTC4S mogą mieć związek z odpowiedzią na leki z tej grupy. W badaniu przeprowadzonym przez Anderson i wsp. (23) oznaczono genotypy dla polimorfizmów z regionu promotora genu ALOX5 oraz LTC4S w grupie pacjentów z astmą uczestniczących w randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu z wziewnym flutikazonem (88  $\mu$ g dwa razy dziennie) i zafirlukastem (20 mg dwa razy dziennie). Zaobserwowano, że pacjenci homozygotyczni pod względem polimorfizmu w którymkolwiek genów (ALOX5 lub LTC4S) wykazywali słabszą odpowiedź na terapię zafirlukastem. Wyniki tego samego badania w podgrupie 68 pacjentów z astmą lekką wykazały, że u osób homozygotycznych dla polimorfizmu LTC4S (genotyp C/C) nie zaobserwowano żadnej aktywności zafirlukastu mierzonej jako zmiany we wskaźniku FEV1 w porównaniu z pozostałymi genotypami (odpowiednio -3%, +9%, +9%). Sprzeczne wyniki uzyskano w badaniu związku między polimorfizmem genu LTC4S a odpowiedzią na zafirlukast przeprowadzonym w grupie pacjentów z ciężką postacią astmy (24). W badaniu tym wykazano, że u osób homozygotycznych dla allelu A (genotyp A/A) nastąpił spadek wartości FEV1 po terapii zafirlukastem, podczas gdy dla osób z pozostałymi genotypami (CC i AC) wartość FEV1 wzrosła. Przyczyną tych sprzecznych wyników nie są jasne i mogą wynikać z różnic międzypopulacyjnych. W badaniu związku polimorfizmu genu ALOX5 z odpowiedzią na leki antyleukotrienowe zaobserwowano, że u pacjentów z mutacją w regionie promotora genu nie wykazano poprawy (mierzonej jako

12-procentowy wzrost wartości FEV1) po 1 tygodniu terapii dużymi dawkami zafirlukastu (25). Funkcjonalność tego polimorfizmu potwierdzono w badaniach in vitro, w których wykazano, że obecność allelu zmutowanego wiąże się ze zmniejszeniem aktywności transkrypcyjnej genu, co prowadzi do zmniejszonej produkcji lipooksygenazy 5 in vivo (26).

## Glikokortykosteroidy

Istotną w analizie farmakogenetycznej grupą leków są również glikokortykosteroidy, leki najskuteczniej ograniczające zapalenie w astmie. Glikokortykosteroidy wiążą się ze swoimi receptorami zlokalizowanymi w cytoplazmie komórek docelowych. Receptory dla glikokortykosteroidów posiadają trans-aktywującą domenę N-końcową, centralną domenę wiążącą DNA i domenę C-końcową, z którą wiążą się cząsteczki glikokortykosteroidów prowadząc do zmian konformacyjnych receptora i translokacji kompleksów ligand-receptor do jądra, w którym wiążą się ze specyficznymi sekwencjami DNA. Uruchamia to szereg szlaków molekularnych prowadzących do uaktywnienia mechanizmów przeciwzapalnych. Jednakże, u niewielkiej grupy pacjentów z astmą, najczęściej ciężką i trudną (10-20%), pomimo przyjmowania dużych dawek leków steroidowych, nie zaobserwowano poprawy stanu klinicznego w odpowiedzi na podawane leki – tzw. astma steroido-zależna lub oporna na steroidy (27). Przyczyną mogą być mutacje lub zmiany polimorficzne w genie receptora dla glikokortykosteroidów (GR).

**Do tej pory opisano szereg zmian w obrębie genu, które są związane z opornością na glikokortykosteroidy (28). Istnieją dwie izoformy receptora GR:  $\alpha$  (funkcjonalna) i  $\beta$  (niewiążąca hormonu), a nierównowaga w aktywności tych izoform może odpowiadać za zwiększone ryzyko wystąpienia oporności. Polimorfizmy związane ze zmianą ekspresji izoformy  $\beta$  kosztem izoformy  $\alpha$  mogą wiązać się ze słabą odpowiedzią na leczenie u pacjentów z astmą (29, 30). Do tej pory opisano dwa rodzaje astmy odpornej na glikokortykosteroidy: typ I występujący w ponad 95% przypadków i związany ze zwiększoną ekspresją izoformy  $\beta$ , mniej aktywnej formy receptora GR oraz typ II obecny u około 5% pacjentów spowodowany zbyt małą liczbą cząsteczek receptora GR.**

Typ I manifestuje się ciężkimi skutkami ubocznymi obejmującymi supresję nadnerczy, zespół Cushinga, natomiast u pacjentów z typem II pojawia się pierwotna oporność na kortyzol, w związku z tym nie występują u nich skutki uboczne wywołane terapią steroidami (27). Oprócz zmian dotyczących receptora GR na pojawienie się oporności na steroidy mogą mieć również wpływ inne czynniki genetyczne np. polimorfizm genu receptora CRHR1 pośredniczącego w uwalnianiu hormonu adrenokortykotropowego, który reguluje endogenne poziomy kortyzolu. Wykazano, że polimorfizm genu CRHR1 jest związany z lepszą odpowiedzią na wziewne glikokortykosteroidy (31).

## Inne leki

Czynniki genetyczne mogą również wpływać na bezpieczeństwo i skuteczność innych leków powszechnie stosowanych w terapii astmy. Przykładem może być enzym z grupy cytochromu P450 (CYP1A2), który jest zaangażowany w metabolizm teofiliny, a polimorfizm zlokalizowany w genie kodującym ten enzym (-2964G/A) korelował ze zmniejszonym klirensiem teofiliny u pacjentów z genotypem AA. W związku z tym należy rozważyć podawanie mniejszych dawek tego leku u pacjentów z allelem A by uniknąć toksycznych skutków ubocznych (32).

**W przypadku leków przeciwhistaminowych badania skoncentrowały się wokół polimorfizmu genetycznego N-metylotransferazy histaminy, głównego enzymu**

## metabolizującego histaminę w oskrzelach.

Wykazano, że allel T w pozycji 314 genu prowadzi do zmniejszonej aktywności enzymu i wzmożonego skurczu oskrzeli u pacjentów z astmą. Istotne może być zatem rozważenie stosowania leków przeciwhistaminowych, które nie będą hamować tego enzymu u pacjentów z allelem 314T (33).

Na zmienioną odpowiedź na leki antycholinergiczne (antagoniści receptorów muskarynowych typu 2 i 3 w drogach oddechowych) mogą wpływać polimorfizmy w genach tych receptorów (CHRM2 i CHRM3). Szczególnie istotne są polimorfizmy zlokalizowane w promotorach tych genów, wpływające na ich aktywność i, w efekcie, liczbę produkowanych cząsteczek receptora. Przykładem może być badanie Fenech i wsp (34), w którym wykazano zmienioną ekspresję genu związaną z występowaniem różnych alleli powtórzenia (CA) (różna liczba kopii tego powtórzenia) w genie CHRM2, co może wpływać na odpowiedź na leki z tej grupy.

Wyniki badań farmakogenetycznych przedstawione powyżej wskazują na istotną rolę czynników genetycznych w zróżnicowanej wrażliwości na leki powszechnie stosowane w terapii astmy. Obecne wytyczne nie zawierają wskazań do testowania wariantów genetycznych dla wymienionych grup leków, jednakże testy tego typu będą w przyszłości niewątpliwie odgrywać istotną rolę w doborze odpowiedniej terapii przeciwastmatycznej dla indywidualnego pacjenta.

## Zastosowanie farmakogenetyki

Testy genetyczne są niezbędnym elementem terapii przy podejmowaniu decyzji dotyczących leczenia wielu chorób m.in. przewidywaniu skuteczności leczenia zaburzeń psychicznych (depresja, schizofrenia), chorób nowotworowych, wirusowych (HCV) itd. (35). Wyniki badań przeprowadzonych do tej pory wskazują, że włączenie genomiki do rutynowej praktyki lekarskiej jest korzystne z klinicznego punktu widzenia.

Przewidywanie odpowiedzi na określoną terapię jest pomocne w doborze odpowiednich leków i ich dawek, by osiągnąć maksymalne korzyści terapeutyczne i zmniejszyć do minimum ryzyko wystąpienia skutków ubocznych. Jednak zanim dotychczasowe wyniki badań farmakogenetycznych znajdą zastosowanie w praktyce klinicznej, konieczna jest ich weryfikacja, bowiem, jak wynika z przedstawionego wyżej piśmiennictwa, część wyników uzyskanych w różnych grupach badawczych jest sprzeczna. Wykorzystanie narzędzi genetycznych w praktyce klinicznej wymaga także opracowania odpowiednich procedur postępowania (np. poufność danych, świadoma zgoda pacjenta) oraz edukacji personelu medycznego.

## Podsumowanie

W dobie wzrastającej zachorowalności na astmę pojawia się potrzeba opracowania wiarygodnych testów diagnostycznych oraz poprawy skuteczności i bezpieczeństwa leków. Równie istotne jest opracowanie metod służących monitorowaniu nasilenia stanu zapalnego w astmie, co umożliwi wnioskowanie o dalszym przebiegu choroby i przewidywanie, niejednokrotnie zagrażających życiu chorego, stanów zaostrzeń. Dzięki badaniom molekularnym zidentyfikowano regiony chromosomowe zawierające geny związane z występowaniem astmy i atopii. Ponadto ustalono, że różnorodność reakcji pacjentów na leczenie wynika w znacznym stopniu z różnic genetycznych. Celem dalszych badań genetycznych w astmie jest określenie bloków sprzężeń decydujących o zwiększonej podatności na zachorowanie oraz wpływu oddziaływań międzygenowych oraz między genami i środowiskiem na indywidualne modyfikacje tej podatności, co pozwoli na usprawnienie diagnostyki astmy, opracowanie zasad profilaktyki u osób z grupy ryzyka oraz dobór odpowiednich leków.

# Podziękowania:

## Publikacja powstała dzięki grantowi naukowemu Fundacji na Rzecz Wspierania Polskiej Farmacji Medycyny.

Piśmiennictwo: 1. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:836-44. 2. Nebert DW. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: why is this relevant to the clinical geneticist? *Clin Genet* 1999;56:247-58. 3. Spear BB, Heath-Chiozzi M and Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med* 2001;7:201-4. 4. Palmer LJ SE, Drazen JM, Weiss ST. Pharmacogenomics of asthma treatment. *Pharmacogenomics: The search for individualized therapies*. 2003;215-234. 5. Hall IP. Pharmacogenetics, pharmacogenomics and airway disease. *Respir Res* 2002;3:10. 6. Anon. The British Guidelines on Asthma management *Thorax* 1997;52:S1. 7. Liggett SB and Raymond JR. Pharmacology and molecular biology of adrenergic receptors. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1993;7:279-306. 8. Liggett SB. The pharmacogenetics of beta2-adrenergic receptors: relevance to asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:S487-92. 9. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM and Salpeter EE. Meta-analysis: effect of long-acting beta-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths. *Ann Intern Med* 2006;144:904-12. 10. Lima JJ, Thomason DB, Mohamed MH, Eberle LV, Self TH and Johnson JA. Impact of genetic polymorphisms of the beta2-adrenergic receptor on albuterol bronchodilator pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:519-25. 11. Martinez FD, Graves PE, Baldini M, Solomon S and Erickson R. Association between genetic polymorphisms of the beta2-adrenoceptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest* 1997;100:3184-8. 12. Taylor DR, Hancox RJ, McRae W, Cowan JO, Flannery EM, McLachlan CR et al. The influence of polymorphism at position 16 of the beta2-adrenoceptor on the development of tolerance to beta-agonist. *J Asthma* 2000;37:691-700. 13. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004;364:1505-12. 14. Taylor DR, Drazen JM, Herbison GP, Yandava CN, Hancox RJ and Town GI. Asthma exacerbations during long term beta agonist use: influence of beta(2) adrenoceptor polymorphism. *Thorax* 2000;55:762-7. 15. Green SA, Turki J, Hall IP and Liggett SB. Implications of genetic variability of human beta 2-adrenergic receptor structure. *Pulm Pharmacol* 1995;8:1-10. 16. Moore PE, Laporte JD, Abraham JH, Schwartzman IN, Yandava CN, Silverman ES et al. Polymorphism of the beta(2)-adrenergic receptor gene and desensitization in human airway smooth muscle. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2117-24. 17. Telleria JJ, Blanco-Quiros A, Muntion S, Antonio Garrote J, Arranz E, Armentia A et al. Tachyphylaxis to beta2-agonists in Spanish asthmatic patients could be modulated by beta2-adrenoceptor gene polymorphisms. *Respir Med* 2006;100:1072-8. 18. Liggett SB, Wagoner LE, Craft LL, Hornung RW, Hoit BD, McIntosh TC et al. The Ile164 beta2-adrenergic receptor polymorphism adversely affects the outcome of congestive heart failure. *J Clin Invest* 1998;102:1534-9. 19. Green SA, Rathz DA, Schuster AJ and Liggett SB. The Ile164 beta(2)-adrenoceptor polymorphism alters salmeterol exosite binding and conventional agonist coupling to G(s). *Eur J Pharmacol* 2001;421:141-7. 20. Joos L and Sandford AJ. Genotype predictors of response to asthma medications. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:9-15. 21. Renzi PM. Antileukotriene agents in asthma: the dart that kills the elephant? *Cmaj* 1999;160:217-23. 22. Leff AR. Regulation of leukotrienes in the management of asthma: biology and clinical therapy. *Annu Rev Med* 2001;52:1-14. 23. Anderson W KC, Edwards L, et al. Effects of polymorphisms in the promoter region of 5-lipoxygenase and LTC4 synthase on the clinical response to zafirlukast and fluticasone. *Eur Resp J*. 2000;16(suppl B):183S. 24. Sampson AP, Siddiqui S, Buchanan D, Howarth PH, Holgate ST, Holloway JW et al. Variant LTC(4) synthase allele modifies cysteinyl leukotriene synthesis in eosinophils and predicts clinical response to zafirlukast. *Thorax* 2000;55 Suppl 2:S28-31. 25. Drazen JM, Yandava CN, Dube L, Szczerback N, Hippensteel R, Pillari A et al. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet* 1999;22:168-70. 26. Silverman E, In KH, Yandava C and Drazen JM. Pharmacogenetics of the 5-lipoxygenase pathway in asthma. *Clin Exp Allergy* 1998;28 Suppl 5:164-70; discussion 171-3. 27. Leung DY, Spahn JD and Szefer SJ. Steroid-unresponsive asthma. *Semin Respir Crit Care Med* 2002;23:387-98. 28. Bray PJ and Cotton RG. Variations of the human glucocorticoid receptor gene (NR3C1): pathological and in vitro mutations and polymorphisms. *Hum Mutat* 2003;21:557-68. 29. Umland SP, Schleimer RP and Johnston SL. Review of the molecular and cellular mechanisms of action of glucocorticoids for use in asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2002;15:35-50. 30. Russcher H, Smit P, van den Akker EL, van Rossum EF, Brinkmann AO, de Jong FH et al. Two polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene directly affect glucocorticoid-regulated gene expression. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5804-10. 31. Tantisira KG, Lake S, Silverman ES, Palmer LJ, Lazarus R, Silverman EK et al. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. *Hum Mol Genet* 2004;13:1353-9. 32. Obase Y, Shimoda T, Kawano T, Saeki S, Tomari SY, Mitsuta-Izaki K et al. Polymorphisms in the CYP1A2 gene and theophylline metabolism in patients with asthma. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:468-74. 33. Pignatti PF. Trends in pharmacogenomics of drugs used in the treatment of asthma. *Pharmacol Res* 2004;49:343-9. 34. Fenech AG, Billington CK, Swan C, Richards S, Hunter T, Ebejer MJ et al. Novel polymorphisms influencing transcription of the human CHRM2 gene in airway smooth muscle. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004;30:678-86. 35. Morrow T. Implications of pharmacogenomics in the current and future treatment of asthma. *J Manag Care Pharm* 2007;13:497-505.

---

#### Korespondencja:

Aleksandra Szczepankiewicz

Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej III Katedry Pediatrii UM w Poznaniu, ul. Szpitalna 27/33, 61-572 Poznań,

tel. 061-8491311, fax. 061-8480111,

e-mail: alszczep@amp.edu.pl

Zamknij

Drukuj