

PSICOFARMACOGENÉTICA

PSYCHOPHARMACOGENETICS

Débora M. Miranda¹, Humberto Correa², Luiz De Marco³, Marco A. Romano-Silva³

¹Doutoranda. Pós-Graduação em Farmacologia Bioquímica e Molecular - UFGM. ²Docente. Departamento de Saúde Mental. Faculdade de Medicina - UFGM. ³Docente. Departamento de Farmacologia. Instituto de Ciências Biológicas – UFGM.

CORRESPONDÊNCIA: Marco A. Romano-Silva. Departamento de Farmacologia. Instituto de Ciências Biológicas - UFGM
Av. Antonio Carlos, 6627 / CEP: 31270-901 - Belo Horizonte-MG
Phone: +5531-3499-2719 Fax: +5531-3499-2983 / e-mail: romano-silva@ufmg.br

Miranda DM, Correa H, De Marco L, Romano-Silva MA. Psicofarmacogenética. Medicina (Ribeirão Preto) 2006; 39 (4) 570-76.

RESUMO: Doenças psiquiátricas são patologias crônicas, recorrentes e promotoras de desarranjo e custo social extenso. A psicofarmacologia apresenta um número crescente de medicações eficazes e sua evolução acontece no sentido de aumentar a eficácia do tratamento de pacientes refratários, assim como reduzir os freqüentes efeitos colaterais associados com as medicações tradicionais. A farmacogenética é uma ciência relativamente recente que estuda as influências genéticas na resposta a droga e que pode vir a ser ferramenta essencial para o entendimento do funcionamento de drogas, assim como dos efeitos colaterais de medicações. Nessa revisão foram levantados os principais achados farmacogenéticos com antipsicóticos e antidepressivos e comentadas as perspectivas da farmacogenética na comunidade científica e clínica no Brasil.

Descritores: Farmacogenética. Psicofarmacologia. Antidepressivos. Antipsicóticos.

1- FARMACOGENÉTICA E TRANSTORNOS MENTAIS

Depressão e esquizofrenia são doenças psiquiátricas freqüentes, crônicas, recorrentes e promotoras de desarranjo e custo social extenso. A psicofarmacologia apresenta um número crescente de medicações eficazes e sua evolução acontece no sentido de aumentar a eficácia do tratamento de pacientes refratários, assim como reduzir os freqüentes efeitos colaterais associados com as medicações tradicionais. Considerando-se que a psicofarmacoterapia é um tratamento eficaz, 30-50% dos pacientes não respondem ao tratamento e uma outra parcela expressiva apresenta efeitos colaterais importantes. Apesar da crescente variedade de drogas disponíveis para tratamento das psicopatologias, ainda são necessárias muitas

melhorias nas drogas disponíveis ou mesmo a criação de drogas melhores¹.

Em levantamento realizado em 1994 por Lazarou et al.², constatou-se que reações adversas a drogas causam 2 milhões de hospitalizações e pelo menos 100.000 mortes por ano nos Estados Unidos. Os efeitos colaterais às drogas devem-se às mais diversas condições, tais como as decorrentes da doença, da condição clínica, as secundárias à interação entre o indivíduo e o ambiente e as genéticas³. Parte dos efeitos adversos poderia ser evitada, especialmente se fossem conhecidas às causas dos efeitos colaterais e, a partir desse conhecimento, fossem desenvolvidas drogas específicas para determinada doença num indivíduo específico. Nesse caso teríamos drogas com menos efeitos adversos. O mesmo raciocínio é aplicável para as situações em que uma droga usada em

situações semelhantes, e na mesma dosagem, provoca toxicidade em alguns pacientes, enquanto em outros não exerce efeito algum, nem mesmo o efeito terapêutico desejado. Uma parte dessa variabilidade está no genoma e o entendimento dessas variações está acontecendo com o avanço do estudo da farmacogenética.

A história da farmacogenética inicia-se na década 1950 quando Arno Motulsky enunciou que: “traços herdados poderiam explicar as diferenças tanto no efeito das drogas quanto na presença de efeitos colaterais”⁴, e evoluiu paralelamente com a história da genética. Conhecido todo o genoma humano, observaram-se variações de um ou mais pares de bases, os chamados polimorfismos, entre os indivíduos espalhados por todo o genoma. Esses polimorfismos vêm sendo estudados como causa de susceptibilidade a doenças e na variabilidade da resposta a medicamentos.

Alguns restringem o conceito de farmacogenética ao estudo de diferenças genéticas que implicam em alterações na distribuição e no metabolismo de drogas. Outros têm uma visão mais extensa na qual incluem todas as influências genéticas que podem influenciar na resposta a droga, incluindo, por exemplo, a interação droga-receptor⁵. Nessa revisão, utilizamos o conceito de que a farmacogenética é o estudo da variabilidade de resposta a drogas promovida pelas diferenças genéticas, que tem como objetivo prever a eficácia da droga em cada indivíduo, assim como sua segurança. Essa área tem sido vista como a parte da genética que mais rápido trará benefícios para saúde pública e os mais otimistas predizem que promoverá uma medicina individualizada e, especialmente, uma terapêutica individualizada⁴.

A farmacogenética, no entanto, incorpora as disciplinas de bioquímica e farmacologia e procura correlacionar marcadores fenotípicos, tais como toxicidade induzida por drogas, com a caracterização genética em estudos de associação. Por outro lado, estudos farmacogenômicos englobam a soma de todos os genes, ou seja, o genoma. Inúmeros genes podem desempenhar um papel na resposta e toxicidade de drogas, o que aumenta a complexidade na busca por genes candidatos. A farmacogenômica utiliza técnicas genômicas, tais como seqüenciamento de DNA de alto desempenho, mapeamento gênico e bioinformática, permitindo aos pesquisadores identificar a base genética real das variações interindividuais e interraciais na eficácia, metabolismo e transporte de drogas.

Variações no complexo de enzimas citocromo

P450 foram há muito reconhecidas como uma fonte importante de diferenças nas repostas de pacientes a drogas. Provavelmente, as mais importantes enzimas da família P450, expressas polimorficamente, são o CYP2D6 (responsável pelo metabolismo de vários antidepressivos tricíclicos e ISRS, antipsicóticos, betabloqueadores e antiarrítmicos) e CYP2C19 (metabolismo de omeprazol, propranolol, hexobarbital, diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina e amitriptilina). Alguns alelos de CYP2D6 são a causa de metabolização lenta de drogas e têm sido responsabilizados por alguns efeitos adversos dessas drogas. Baseado no polimorfismo de P450, a população humana pode ser dividida em metabolizadores lentos (ML), com expressão de enzimas desfuncionais ou inativas; metabolizadores extensivos (ME), com expressão de enzimas com atividade normal, e metabolizadores ultra-rápidos (MU), mais raros e que apresentam capacidade aumentada de metabolismo. Os ML perfazem cerca de 10% dos caucasianos⁶. A análise genética de CYP2D6 é um método eficaz de prever a maioria de fenótipos ML, apesar de ser menos eficaz para a identificação de metabolizadores intermediários e ultra-rápidos^{6, 7}.

A pesquisa em psicofarmacogenética, ou seja, a farmacogenética das drogas de uso psiquiátrico tem se concentrado na resposta terapêutica e efeitos adversos dos antidepressivos e antipsicóticos. Em um contexto amplo, que inclui a farmacogenômica, ferramenta de genética molecular têm sido utilizada na investigação de possíveis novos alvos terapêuticos. Dizemos a pesquisa, pois exemplos de práticas de rotina em farmacogenética ainda são escassos, e em psiquiatria são virtualmente inexistentes. A despeito do número crescente de medicações, da frequência e da gravidade dos efeitos colaterais e da prevalência das doenças mentais, ainda não encontramos na psicofarmacologia aplicações da farmacogenética na atividade clínica diária. Entretanto, essa situação poderá mudar em um futuro próximo, especialmente nos países desenvolvidos. Em 2005 o órgão regulador americano *Food and Drug Administration (FDA)* aprovou para uso clínico um *chip* com o nome comercial de AmpliChip® CYP450 fabricado pela Roche. Este chip possibilita o teste de dois genes polimórficos, o do citocromo P450 2D6 (CYP2D6) e do citocromo P450 2C19 (CYP2C19), enzimas que são responsáveis pela metabolização de várias drogas antidepressivas e antipsicóticas. Assim, a comercialização do chip abriu caminho para aplicação em larga escala de um

teste farmacogenético, tendo a psiquiatria como a mais óbvia e direta área de aplicação. Perfis extremos de polimorfismos em CYP2D6 ou CYP2C19, ou seja, metabolizadores lentos ou ultra-rápidos, deveriam encorajar os clínicos a explorar diferentes opções de tratamento, assim como uma cuidadosa monitorização dos níveis plasmáticos das drogas.

Esse teste pode ser interessante, principalmente na indicação de drogas que podem ser muito tóxicas em paciente portador de um determinado polimorfismo, ou ainda como informação complementar na escolha de medicação para pacientes que não respondem a terapêutica habitual. Em termos de saúde pública, o custo do estudo de polimorfismos de enzimas metabolizadoras de drogas ainda é proibitivo⁸.

Dentre os psicofármacos os grupos dos antidepressivos e antipsicóticos apresentam maior importância devido à abrangência de sua utilização, a prevalência de refratariedade e gravidade de efeitos adversos.

2- ANTIDEPRESSIVOS

Entre 40 e 70% dos pacientes em uso de drogas antidepressivas única, adequadas e em dosagem correta por um período de pelo menos 6 semanas apresentam remissão da depressão. Não existem testes preditivos da resposta clínica que possam auxiliar na escolha da droga, portanto, no momento da decisão a prescrição é definida pela experiência do médico com a droga e pela frequência da ocorrência de efeitos adversos indesejáveis.

Os efeitos de medicações podem se apresentar em decorrência da presença de variantes em genes envolvidos com a farmacodinâmica, com a farmacocinética da droga, ou com uma combinação de ambas. A farmacocinética implica nas alterações que envolvem o processo entre a droga ser administrada até o alcance do alvo terapêutico, incluindo a absorção, a distribuição, o metabolismo e a eliminação. Vários polimorfismos em genes vinculados a farmacocinética tem sido estudados. Além dos genes da família do citocromo P450, também os da N-acetil-transferase, tiopurina metiltransferase e genes de moléculas transportadoras de drogas.

No estudo de Dalen et al.⁹, foi feita correlação entre o número de cópias do gene CYP2D6 e os níveis plasmáticos de nortriptilina. Outros estudos subsequentes definiram que o número de cópias do gene determinaria a dose individualmente dos inibidores da recaptação de serotonina e ainda relacionando o nú-

mero de cópias com a presença de efeitos cardiovasculares e toxicidade^{10, 11}.

Em relação a populações observou-se que a população africana freqüentemente apresenta o alelo CYP2D6*17 que é um alelo que promove redução da atividade da enzima, tornando o indivíduo um metabolizador lento. Já os orientais apresentam freqüência alélica de 50% para o CYP2D6*10 e a portabilidade desse alelo também reduz a atividade enzimática, mas em menor proporção em relação a metabolização pelo CYP2D6, tornando os indivíduos metabolizadores intermediários⁵. A homozigotidade do alelo defeituoso CYP2D6*10 é de <1%, mas a grande maioria dos estudos em japoneses, coreanos e chineses aborda mais os metabolizadores intermediários e rápidos¹. Alguns trabalhos foram realizados e apontam resultados similares da dosagem da droga, que deve ser administrada de acordo com a classificação do indivíduo quanto a metabolização. Nesses estudos, observou-se que, para alguns antidepressivos tricíclicos, o metabolizador rápido chega a precisar de doses 2-4 vezes maiores que o metabolizador intermediário. Enfim, o estudo das variações de CYP2D6 pode ser útil na prescrição de tricíclicos, que são drogas que possuem uma janela terapêutica estreita e bem estabelecida e cuja toxicidade pode ser grave. Entretanto, em relação aos inibidores da recaptação de serotonina ainda parece desnecessário o estudo de CYP2D6, uma vez que essas drogas têm uma ampla faixa de terapêutica e sem efeitos adversos graves comuns.

Outra família de proteínas importantes é a família da glicoproteína-P. A glicoproteína-P é uma proteína transmembrana que tem a propriedade de transportar substratos contra um gradiente de concentração. É expressa nas células intestinais, nos canalículos biliares, nos rins, e nos hepatócitos, além de ser intensamente expressa nas membranas luminiais de células endoteliais de capilares da barreira hematoencefálica. Pelo seu posicionamento na barreira hematoencefálica, pode-se dizer que a glicoproteína-P controla a entrada e permanência de drogas no SNC e indiretamente a concentração dos psicofármacos. Assim sendo, foram estudados polimorfismos dessa proteína tentando estabelecer se variações nesta proteína gerariam alterações na concentração líquórica das drogas, mas até o momento nenhum estudo estabeleceu o efeito das alterações na barreira hematoencefálica¹².

A farmacodinâmica é a resultante dos processos entre a concentração das drogas e o efeito esperado. Os genes envolvidos com a farmacodinâmica

dos antidepressivos são aqueles que modulam o transportador da recaptação de serotonina, os receptores de 5-HT e os genes que estão indiretamente envolvidos na ação de drogas como os canais iônicos e os neuropeptídeos. A maior parte dos estudos farmacogenéticos envolve genes de vias monoaminérgicas, sendo o gene do transportador de serotonina (5-HTT) o mais estudado. Um dos polimorfismos encontra-se na região promotora do gene do transportador de 5-HT, e consiste de inserção/deleção de 44 bases, definindo o alelo como longo ou curto, respectivamente. A presença do alelo longo predizendo uma maior eficácia do tratamento. Já nos estudos entre asiáticos, os achados são menos uniformes e quando apontam associação mostram que o alelo curto evolui com melhor resposta ao tratamento. Parte da disparidade desses achados pode ser decorrente da diferente distribuição de alelos entre as duas populações, já que o alelo curto está presente em 50% dos europeus e em 75% dos asiáticos e, além disso, as amostras são menores no grupo asiático, podendo ter desviado a detecção de associação¹².

Estudos de farmacogenética de antidepressivos existem para outros genes dos sistemas monoaminérgicos, incluindo o gene da triptofano hidroxilase 1 e 2 (TPH 1 e 2), monoaminoxidase A (MAOA), catecol-O metil transferase (COMT), receptor de noradrenalina, receptores de serotonina (1A, 2A e 6), receptor de dopamina, e da subunidade $\beta 3$ de proteína G. Entre esses, dois genes apresentaram associação: a subunidade $\beta 3$ de proteína G e a triptofano-hidroxilase 1. Serretti et al. descreveram associação de um SNP intrônico na TPH1 com resposta a fluvoxamina e paroxetina em duas amostras diferentes. Essa associação foi replicada em caucasianos, mas não em japoneses. E o estudo da subunidade $\beta 3$ de proteína G foi motivado pelo fato de que a maioria dos receptores monoaminérgicos pertence a classe de receptores acoplados a proteína G e têm apresentado resultados interessantes. Um SNP na subunidade $\beta 3$ promove alteração da tradução da proteína por meio de splicing alternativo e mostrou associação com a resposta ao tratamento em 4 estudos independentes^{13, 14}. Os estudos de SNPs de 5HT2A continuam controversos com alguns encontrando e outros não associação com resposta ao tratamento. Até o presente momento o estudo mais consistente é o do 5-HTTLPR, enquanto os demais ainda precisam de mais replicações na população caucasiana em amostras maiores e, especialmente, em populações diferentes.

Vários estudos vêm apontando que a normalização da hiperatividade do eixo hipófise-hipotálamo-adrenal e a resistência ao receptor de glicocorticoide, que são observados em pacientes com depressão, podem ser determinantes da resposta clínica aos antidepressivos. O locus FKBP5, que codifica a uma proteína co-chaperone de hsp90, reguladora de receptor de glicocorticoide, foi associado em uma amostra de 280 pacientes com a resposta a drogas antidepressivas. Pacientes com o alelo mais raro de FKBP5 apresentam resposta aos antidepressivos 10 dias antes que os pacientes com os outros genótipos¹⁵. Esses estudos apesar de incipientes mostram-se promissores e serão beneficiados com o avanço do conhecimento da fisiopatologia da depressão.

3- ANTIPSICÓTICOS

Existem, também, diferenças na resposta de indivíduos a antipsicóticos. Por exemplo, 20% dos pacientes têm baixa resposta dos seus sintomas positivos ao haloperidol, e diferenças similares podem ser vistas para outros antipsicóticos.

Comparados aos antidepressivos, sabemos muito pouco sobre o metabolismo dos antipsicóticos. No entanto, seria seguro recomendar a prescrição de drogas não dependentes de metabolização via CYP2D6 para MLs, tais como clozapina, olanzapina, quetiapina ou ziprasidona, ou um ajuste para doses menores. Por outro lado, MUs deveriam receber doses menores, pois provavelmente não responderão a doses padrão.

Alguns pacientes que não respondem a antipsicóticos típicos, apresentam boa resposta a clozapina. Arranz et al.¹⁶ demonstraram que a variação alélica no gene do receptor de serotonina 5-HT2A é um fator determinante na resposta clínica a clozapina, entretanto, não era capaz de explicar completamente e variedade de respostas ao tratamento. Assim, um novo estudo foi realizado para investigar a contribuição de outras mutações, demonstrando que a coexistência de dois genótipos no receptor 5HT2A (T102/- e His452/His452) estavam associados com uma boa resposta a clozapina em 80% dos pacientes, no entanto, apenas 50% dos pacientes apresentavam esta combinação¹⁷. Este trabalho foi um marco por ser o primeiro relato do uso da determinação de combinações de receptores para prever a resposta a medicação antipsicótica, e o mesmo grupo está desenvolvendo uma bateria de testes para prever entre 70 e 90% a chance de resposta em um determinado paciente.

Além dos polimorfismos em enzimas metabolizadoras, a maioria dos estudos em farmacogenética dos antipsicóticos tem focalizado em genes que codificam receptores de dopamina e serotonina, pois estes são alvos conhecidos dos neurolépticos.

O receptor D2, por ser um alvo importante de antipsicóticos, tem sido estudado e dois polimorfismos (-141C/Ins/Del and Taq I) foram correlacionados às respostas a antipsicóticos. O polimorfismo -141C/Ins/Del é o mais estudado e foi associado à alteração da expressão de D2 *in vitro*¹⁸ e a aumento da densidade de D2 no *striatum* de indivíduos saudáveis. Mais recentemente, Hwang et al.¹⁹ analisaram 12 polimorfismos no receptor D2 e obtiveram evidências para dois haplótipos em caucasianos e três em afro-americanos associados a melhor resposta ao tratamento com clozapina.

O polimorfismo mais estudado no receptor D3 é o Ser9Gli, que afeta a região N-terminal do receptor (Figura 1). Os estudos que tentaram correlacionar este polimorfismo e resposta a antipsicóticos são poucos. No entanto, uma correlação importante entre o aparecimento de discinesia tardia, um efeito adverso grave do tratamento com antipsicóticos convencionais, e D3 foi demonstrada em alguns estudos^{20/25}.

Em princípio, todos os genes de receptores de neurotransmissores, tais como dopamina, serotonina, glutamato, GABA, catecolaminas etc., assim como os genes relacionados a vias de sinalização intracelular

podem ser considerados genes candidatos para estudos farmacogenéticos/genômicos da esquizofrenia²⁶. No entanto, o ponto crucial para a identificação de genes não são os pré-requisitos técnicos, mas a disponibilidade de grandes amostras de pacientes fenotipados comparáveis.

4- CONCLUSÃO

Não apenas na determinação da terapêutica individual é importante o estudo dos polimorfismos, mas também na determinação de um perfil populacional que supostamente guiaria o desenvolvimento de drogas seguras e eficazes numa população específica. Afinal, todos os polimorfismos farmacogéticos até hoje estudados diferem em frequência entre grupos étnicos e raciais, assim, o conhecimento de variações farmacogenéticas populacionais é importante para o desenvolvimento de novas drogas e na otimização da prática clínica. A marcada diversidade racial e étnica na frequência de polimorfismos funcionais de enzimas metabolizadoras de drogas determina que a raça/etnia seja considerada em estudos que objetivam a descoberta de genótipos e fenótipos relacionados a risco de doenças ou farmacotoxicidade^{27,28}. Antecipa-se que grandes diferenças étnicas em frequências alélicas serão encontradas em genes de receptores, transportadores, canais iônicos e outras categorias.

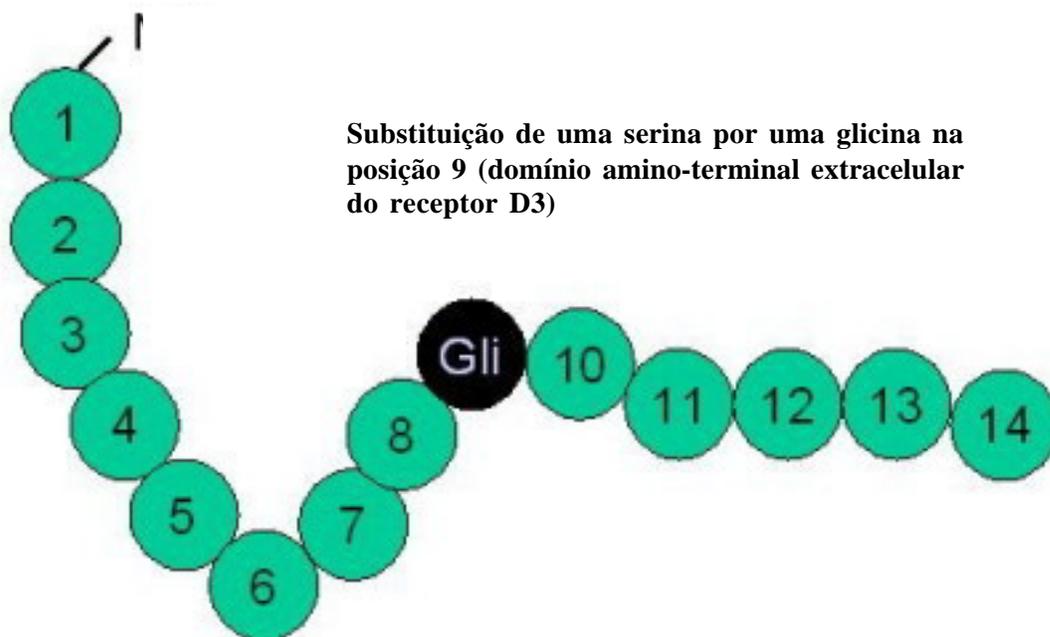


Figura 1: Polimorfismo Ser9Gli do receptor de dopamina do tipo D3 (DRD3).

Vários estudos descrevem uma ampla variação racial e étnica em relação à resposta a drogas. Um trabalho de revisão apresentou 42 variantes genéticas que são consistentemente associados com a resposta a drogas²⁹. Sendo que dois terços dessas variações têm frequências diferentes entre populações de descendência européia e africana. Entretanto muitas das segregações raciais são baseadas em parcas e algumas vezes controversas evidências, podendo ser explicadas não apenas por características genéticas como também por fatores culturais, comportamentais e nutricionais. Um bom exemplo da inconsistência dos resultados atuais em psiquiatria é o 5-HTTLPR. O alelo longo é associado com resposta rápida a paroxetina em caucasianos, o alelo curto é associado com melhores respostas a paroxetina e fluoxetina em coreanos e a fluoxetina em japoneses. Isto é, a determinação do alelo é importante preditor do efeito da droga, mas efeitos semelhantes são produzidos com a portabilidade de alelos diferentes, podendo as variantes ser dependentes de várias outras variantes sócio-culturais⁵.

Até o presente momento os estudos de associação genética da resposta a medicações e determi-

nados genes são resultado de uns trabalhos artesanais e empíricos, que tendem a serem melhorados com a disponibilização do banco de dados do HapMap (www.hapmap.org). O Hapmap é um consórcio internacional que pretende desvendar todos os polimorfismos humanos e estabelecer o padrão de herança dos variantes nas populações. A estratégia do Hapmap inclui estabelecer blocos de polimorfismos que são transmitidos conjuntamente, de modo a otimizar e consequentemente baratear os estudos genéticos. Esses dados já foram parcialmente disponibilizados desde 2005 e, associados com outros avanços da tecnologia disponível para estudos em genética, permitem a perspectiva de conhecerem-se inúmeras variantes genéticas e de facilitar a replicação dos dados, aumentando o poder da associação³⁰. Além disso, a evolução da farmacogenética é dependente ainda do crescente conhecimento da fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos. Estudos farmacogenéticos são virtualmente inexistentes em países em desenvolvimento e o Brasil não é exceção. Nosso país apresenta oportunidades importantes para investigar todos os grandes grupos étnicos humanos para variação na apresentação dos transtornos psiquiátricos e seu tratamento.

Miranda DM, Correa H, De Marco L, Romano-Silva MA. Psychopharmacogenetics. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2006; 39 (4) 570-76.

ABSTRACT: Psychiatric disorders are chronic, recurrent and are responsible for huge social and individual costs. Psychopharmacology is a growing field with an increasing number and quality of drugs, which have improved treatment efficacy and decreased adverse effects. Pharmacogenetics is a relatively recent science that study genetics influence on drug response and adverse effects. In these review, we point to the major findings in psychopharmacogenetics and comment on the perspectives for the scientific community and clinicians in Brazil.

Keywords: Pharmacogenetics. Psychopharmacology. Antidepressive Agents. Antipsychotic Agents.

REFERÊNCIAS

- 1 - Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Brockmoller J. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004; 9 (5):442-73.
- 2 - Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279(15):1200-5.
- 3 - Shastry BS. Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. *Pharmacogenomics J* 2006; 6(1):16-21.
- 4 - Hopkins MM, Ibarreta D, Gaisser S, Enzing CM, Ryan J, Martin PA, Lewis G, Detmar S, van den Akker-van Marle ME, Hedgecoe AM, Nightingale P, Dreiling M, Hartig KJ, Vullings W, Forde T. Putting pharmacogenetics into practice. *Nat Biotechnol* 2006; 24(4):403-10.
- 5 - Jones DS, Perlis RH. Pharmacogenetics, race, and psychiatry: prospects and challenges. *Harv Rev Psychiatry* 2006;14(2):92-108

- 6 – Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997; 60(2):284-95.
- 7 – Griese EU, Zanger UM, Bruderhans U, Gaedigk A, Mikus G, Morike K, Stuvén T, Eichelbaum M. Assessment of the predictive power of genotypes for the in-vivo catalytic function of CYP2D6 in a German population. *Pharmacogenetics* 1998; 8(1):15-26.
- 8 – de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics* 2006; 47(1):75-85.
- 9 – Dalen P, Dahl ML, Roh HK, Tybring G, Eichelbaum M, Wilkinson GR, Bertilsson L. Disposition of debrisoquine and nortriptyline in Korean subjects in relation to CYP2D6 genotypes, and comparison with Caucasians. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55(6):630-4.
- 10 – Bertilsson L, Dahl ML, Dalen P, Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53(2):111-22.
- 11 – Steimer W, Zopf K, von Amelunxen S, Pfeiffer H, Bachofer J, Popp J, Messner B, Kissling W, Leucht S. Amitriptyline or not, that is the question: pharmacogenetic testing of CYP2D6 and CYP2C19 identifies patients with low or high risk for side effects in amitriptyline therapy. *Clin Chem* 2005; 51(2):376-85.
- 12 – Binder EB, Holsboer, F. Pharmacogenomics and antidepressant drugs. *Ann Med* 2006; 38:82-94.
- 13 – Serretti A, Lorenzi C, Cusin C, Zanardi R, Lattuada E, Rossini D, Lilli R, Pirovano A, Catalano M, Smeraldi E. SSRIs antidepressant activity is influenced by G beta 3 variants. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003; 13(2):117-22.
- 14 – Lee HJ, Cha JH, Ham BJ, Han CS, Kim YK, Lee SH, Ryu SH, Kang RH, Choi MJ, Lee MS. Association between a G-protein beta 3 subunit gene polymorphism and the symptomatology and treatment responses of major depressive disorders. *Pharmacogenomics J* 2004; 4(1):29-33.
- 15 – Binder EB, Salyakina D, Lichtner P, Wochnik GM, Ising M, Putz B, Papiol S, Seaman S, Lucae S, Kohli MA, Nickel T, Kunzel HE, Fuchs B, Majer M, Pfennig A, Kern N, Brunner J, Modell S, Baghai T, Deiml T, Zill P, Bondy B, Rupprecht R, Messer T, Kohnlein O, Dabitz H, Bruckl T, Müller N, Pfister H, Lieb R, Mueller JC, Lohmussaar E, Strom TM, Bettecken T, Meitinger T, Uhr M, Rein T, Holsboer F, Müller-Myhsok B. Polymorphisms in FKBP5 are associated with increased recurrence of depressive episodes and rapid response to antidepressant treatment. *Nat Genet* 2004; 36(12):1319-25.
- 16 – Arranz M, Collier D, Sodhi M, Ball D, Roberts G, Price J, Sham P, Kerwin R. Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT2A receptor gene. *Lancet* 1995; 346(8970):281-2.
- 17 – Arranz MJ, Bolonna AA, Munro J, Curtis CJ, Collier DA, Kerwin RW. The serotonin transporter and clozapine response. *Mol Psychiatry* 2000; 5(2):124-5.
- 18 – Arinami T, Gao M, Hamaguchi H, Toru M. A functional polymorphism in the promoter region of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 1997; 6(4):577-82.
- 19 – Hwang R, Shinkai T, De Luca V, Müller DJ, Ni X, Macciardi F, Potkin S, Lieberman JA, Meltzer HY, Kennedy JL. Association study of 12 polymorphisms spanning the dopamine D (2) receptor gene and clozapine treatment response in two treatment refractory/intolerant populations. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005; 181(1):179-87.
- 20 – Ebstein RP, Nemanov L, Klotz I, Gritsenko I, Belmaker RH. Additional evidence for an association between the dopamine D4 receptor (D4DR) exon III repeat polymorphism and the human personality trait of Novelty Seeking. *Mol Psychiatry* 1997; 2(6):472-7.
- 21 – Shaikh S, Collier DA, Sham PC, Ball D, Aitchison K, Vallada H, Smith I, Gill M, Kerwin RW. Allelic association between a Ser-9-Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Hum Genet* 1996; 97(6):714-9.
- 22 – Malhotra AK, Goldman D, Buchanan RW, Rooney W, Clifton A, Kosmidis MH, Breier A, Pickar D. The dopamine D3 receptor (DRD3) Ser9Gly polymorphism and schizophrenia: a haplotype relative risk study and association with clozapine response. *Mol Psychiatry* 1998; 3(1): 72-5.
- 23 – Durany N, Thome J, Palomo A, Foley P, Riederer P, Cruz-Sanchez FF. Homozygosity at the dopamine D3 receptor gene in schizophrenic patients. *Neurosci Lett* 1996; 220(3):151-4.
- 24 – Gaitonde EJ, Morris A, Sivagnanasundaram S, McKenna PJ, Hunt DM, Mollon JD. Assessment of association of D3 dopamine receptor MscI polymorphism with schizophrenia: analysis of symptom ratings, family history, age at onset, and movement disorders. *Am J Med Genet* 1996; 67(5):455-8.
- 25 – Scharfetter J, Chaudhry HR, Hornik K, Fuchs K, Sieghart W, Kasper S, Aschauer HN. Dopamine D3 receptor gene polymorphism and response to clozapine in schizophrenic Pakistani patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 10(1):17-20.
- 26 – Cichon S, Nothen MM, Rietschel M, Propping P. Pharmacogenetics of schizophrenia. *Am J Med Genet* 2000; 97(1):98-106.
- 27 – Inaba T, Nebert DW, Burchell B, Watkins PB, Goldstein JA, Bertilsson L, Tucker GT. Pharmacogenetics in clinical pharmacology and toxicology. *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73(3):331-8.
- 28 – Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003; 348(6): 538-49.
- 29 – Tate SK, Goldstein DB. Will tomorrow's medicines work for everyone? *Nat Genet* 2004; 36(11 Suppl):S34-42.
- 30 – O'shaughnessy KM. HapMap, pharmacogenomics, and the goal of personalized prescribing. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61(6):783-6