

Drug targets: identifikation og validering

Videnskabelig chef Jens Damsgaard Mikkelsen

Neurosearch A/S, Ballerup

Resume

Den forskningsdrevne lægemiddelindustri søger efter nye angrebepunkter (*drug targets*) for nye lægemidler til et voksende marked for bedre, stærkere og sikrere lægemidler. Anvendelse af moderne molekylære og cellebiologiske teknikker kombineret med hurtigere screeningsmetoder har sammen med sekventeringen af det humane genom givet adgang til tusinder af nye *drug targets*. Uden en funktionel karakterisering af disse *targets* og validering af dem som angrebepunkter for lægemidler vil anstrengelserne sjældent lykkes. I denne oversigtsartikel diskuteres mulige måder at vælge og validere nye drug targets på ved anvendelse af DNA-sekvens, bioinformatik, omvendt farmakologi, funktionel genetik, ekspressionsprofiler af RNA og genomskanninger af patientpopulationer. Nogle eksempler på gennembrud for *drug discovery* af fremtidens lægemidler vil også blive præsenteret.

Der er et stort behov for nye og bedre lægemidler, som kan bruges til behandling af sygdomme og øge livskvaliteten for patienterne. Dette stiller store krav og forventninger til den forskende lægemiddelindustri, og måske særligt til den del af industrien, som arbejder i den tidligste fase af lægemiddeludviklingen, den såkaldte *drug discovery*. Mange af de lægemidler, som vi anvender i dag, herunder eksempelvis antipsykotika og antidepressiva, er opdaget ved en tilfældighed, uden indsigt i og forståelse for gennem hvilke mekanismer de virker. En »tilfældighedens strategi« er naturligvis ikke bæredygtig for en moderne farmaceutisk virksomhed, men dette udelukker langt fra, at et vist held kombineret med innovativt og indsigtfuldt arbejde ofte er nødvendige ingredienser i frembringelse af nye lægemidler, også i dag.

Mange virksomheder har investeret betydelige summer i ny teknologi for at øge chancen for succes. Inden for de seneste ti år har kombinatorisk kemi, *high-throughput* (>1.000 stoffer pr. dag) screening, bioinformatik (databaser og beregninger af store biologiske datamængder), *genomics* (sekventering af det humane genom) og proteomics (identifikation af proteiner) – bare for at nævne nogle få af de store tekniske muligheder – haft et succesfuldt indtog i forskningsmiljøerne og medført en stor ændring i den tidlige forskning og udviklingsfase af *drug discovery*.

På trods af nye teknologiske muligheder forbliver *drug discovery* dog en risikabel forretning. Samtidig har en øget internationalisering og konkurrence medført, at nye lægemidler skal markedsføres globalt, hvilket igen har stillet større krav til de store farmaceutiske selskaber om en effektiv klinisk udvikling af deres produkter. Sammenfattende betyder dette, at et nyt succesfuldt lægemiddel skal virke via en ny meka-

nisme, og det skal kunne udvikles på en effektiv måde til et marked, som er interesseret i at betale en pris, der modsvarer de forsknings- og udviklingsomkostninger, som er anvendt til projektet.

Alt i alt er den farmaceutiske og bioteknologiske industri derfor i en spændende og udfordrende situation, hvor det gælder om at finde nye muligheder, gerne ved anvendelse af nye avancerede teknologier og viden på et stadig stigende, konkurrerende, globalt marked. I denne oversigtsartikel belyses de udfordringer og muligheder, der ligger i *drug discovery* med en særlig fokus på den nyeste forskning i den tidligste fase, nemlig hvordan *drug target* vælges og valideres.

Drug target og drug screening

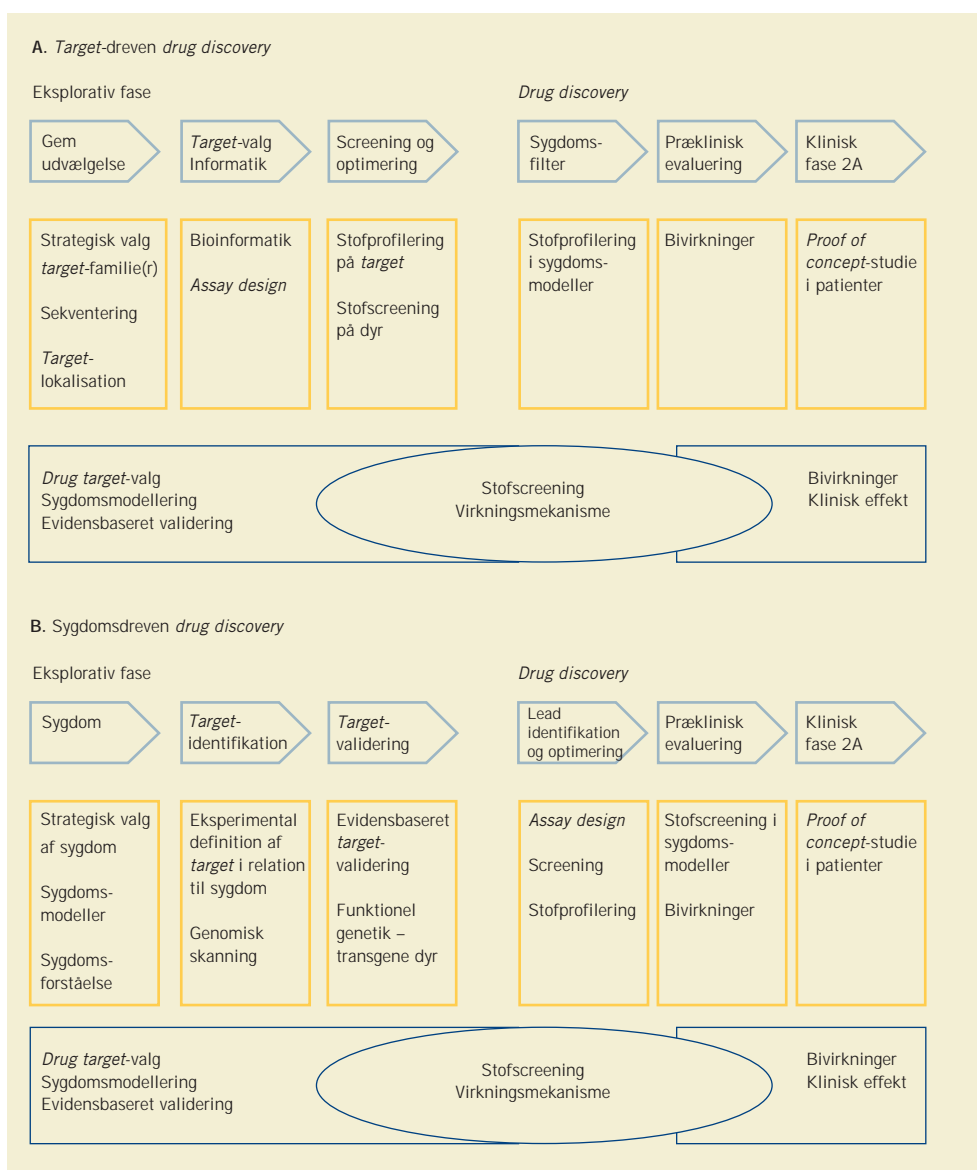
Det angrebepunkt (*drug target*), hvorigennem et nyt lægemiddel udøver sin virkning, er centralt for den tidlige forskning. Har man det rigtige *target*, og ved man, hvordan det skal moduleres, kan man som regel føle sig ganske sikker på også at kunne udvikle et virksomt lægemiddel. Problemet er bare at udvælge det rigtige *target* (*target discovery*) og at kunne vise, at en modulation af det pågældende *target* vil medføre en farmakologisk virkning, som er af betydning for en patientgruppe (*target*-validering).

Ser man på de *drug targets*, hvorigennem de kendte lægemidler virker, vil man hurtigt opdage, at den overvejende del tilhører en lille gruppe af proteinfamilier [1]. Det drejer sig specielt om membranbundne receptorer og kanaler, enzymer, transkriptionsfaktorer, cirkulerende hormoner og vækstfaktorer. Et muligt udgangspunkt for *target discovery* er derfor at finde nye *targets* inden for den samme klasse af proteiner. Rationalet for den *target*-drevne industri er, at såfremt nogle *targets* er gode, så vil andre *targets* inden for samme proteinfamilie også være det. Denne strategi vil som vist på **Figur 1A** give mulighed for at gennemføre screening på *targets* relativt tidligt i processen. Dette skyldes også det forhold, at disse industrier besidder de kompetencer og teknologier, som skal til for at screene *targets* inden for den samme familie. De arbejder sædvanligvis bredt terapeutisk og må først senere, når lægemiddelkandidaten er identificeret, finde ud af, hvilket sygdomsområde de egentlig kan anvendes til.

Andre virksomheder er sygdomsdrevne og ønsker kun at udvikle lægemidler inden for de særlige områder, hvor de allerede arbejder, sædvanligvis fordi de har produkter på markedet inden for et enkelt klinisk område. Rationalet for den sygdomsdrevne *drug discovery*-strategi er, at et protein, som på den ene eller anden måde er påvirket hos patienter med en given sygdom eller i en dyremodel, som kan relateres til sygdommen, er et *drug target* (Figur 1B). Den enkelte virksomhed vil naturligvis prøve at kombinere de to strategier på sådan en måde, at den anvender sin styrke, hvor end den måtte være.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Figur 1. *Drug target*-identifikation og -selektering. Den mere *target*-drevne strategi (A) og den sygdomsdrevne strategi (B). Mens den *target*-drevne tager udgangspunkt i sekvensen og funktionen af *target*, er den sygdomsdrevne strategi afhængig af relation til en given patofysiologi, når *drug target* skal vælges. Dette medfører ofte, at man ser en hurtigere identifikation af en ny lægemiddelkandidat i (A), men har problemer med at fokusere lægemidlet mod en given sygdom. For (B) ved man sædvanligvis meget om, hvilke modeller et nyt lægemiddel skal testes i, men der er problemer med at finde *drug targets*, der kan screenes på.



Men man vil også selv blandt store og små farmaceutiske og bioteknologiske virksomheder se en tendens til fokusering på den ene snarere end den anden af disse strategier, også blandt de danske aktører.

Screening af nye, små molekyler mod et nyt *target* kan sædvanligvis kun lade sig gøre, hvis det er muligt at screene et stort (>50.000), strukturelt og varieret stofbibliotek. Dette er nødvendigt for at finde de enkelte hits, som der kan arbejdes videre med. Den mest succesfulde metode til screening af store stofserier er nok *fluorescence imaging plate reader* (FLIPR), med hvilken man kan detektere ændringer i intracellulære Ca^{2+} -koncentrationer. Instrumentet kan simultant måle Ca^{2+} -koncentrationer i 96- eller 384-brønds mikrotiterplader, hvilket giver god basis for en effektiv screening af meget store stofserier. I nogle af de større industrier kan man screene stofserier på op mod 500.000 stoffer på en uge. Selv efter at hits er

blevet identificeret, vil det være nødvendigt med mere konventionel kemisk syntese for at tilvejebringe nye strukturer og tilstrækkeligt med stof til videre *target*-validering og farmakologisk karakterisering.

Valg af *target* på grundlag af gensekvens

Sekventeringen af genomer fra flere dyrearter, herunder fra mennesket, har principielt givet adgang til samtlige nye *drug targets*. Forventningen om, at man med selve DNA-sekvensen ene og alene hurtigt kunne tilvejebringe nye og bedre lægemidler, har overordnet været skuffende. Problemet har været, at DNA-sekvensen kun er anvendelig til oversættelse til aminosyresekvensen af de enkelte kodende proteiner, hvorimod det kun i begrænset omfang har været muligt at forudsige funktionen af proteinerne, i hvert fald til et niveau hvor den omkostningstunge lægemiddelscreening kunne have gavn.

Under og efter sekventeringen af det humane genom blev der ved en række forskningsinstitutioner bygget databaser op over den enorme mængde information, som sekvensdata bidrog med. I samme periode udvikledes beregningsprogrammer til forudsigelse af funktionen udelukkende baseret på sekvensdata. Disse tidlige bioinformatiske beregninger har gjort det muligt at sortere det genomiske materiale i større grupper af genfamilier, baseret på sekvensligheder [2]. Selv om denne opdeling har været en hjørnesteen i oversættelsen af sekvensmateriale fra genomisk DNA til proteiner, er en stor del af den kodende DNA endnu ikke relateret til nogen egentlig funktion [3, 4]. Disse proteiner kan naturligvis forventes at være kilden til flere nye angrebepunkter for nye lægemidler, men meget forskning skal gøres, før det kommer så langt. Nye bioinformatiske tiltag kan måske anvendes til at komme videre med bestemmelse af proteinfunktion ved at regne på sandsynligheden for posttranslationelle modifikationer af proteinerne [5]. Også fra denne forskning forventes der at komme en ny viden, som vil have stor betydning for den bioteknologiske industri, men det kommer nok heller ikke i den hastighed, som man troede for nogle år tilbage.

Visse *target*-familier, herunder G-protein-koblede receptorer (GPCRs) eller syv transmembrane receptorer, er kendetegnet ved sekventielle ligheder, som udmønter sig i en fælles struktur og funktion. GPCRs funktion er, efter påvirkning af ligand, at signalere et cellulært respons. Mange af disse receptorer er fysiologisk og farmakologisk meget velkarakteriserede og er derfor attraktive *drug targets*. De er også attraktive, fordi de relativt let lader sig udtrykke i celler, og fordi de er relativt nemme at måle aktiveringen af, blandt andet via FLIPR. Ligheden mellem sekvensen på GPCRs har derfor gjort det muligt udelukkende ved hjælp af bioinformatik at sortere disse gener og derved finde flere GPCRs, som kodes fra det humane genom. Baseret på disse bioinformatiske analyser formoder man, at der eksisterer 720 GPCRs i mennesket [3, 4]. Ud af disse 720 gener er halvdelen nok sensoriske proteiner, der er involveret i lugtesansen. Af de resterende 360 GPCRs er den naturlige ligand blevet identificeret for de 210. På trods af at man ved en hel del om ligandernes funktion i organismen, er det dog kun en mindre del af disse 210 GPCRs, som rent faktisk er *drug targets* i dag. Tilbage står en stor gruppe af potentielle GPCRs, hvor den endogene ligand ikke er identificeret, og hvor man ikke ved, hvilke signaleringsveje receptoren bruger, og hvilken rolle de derfor spiller i organismen [6, 7]. Disse såkaldte *orphan*-receptorer har vist sig at være særdeles gode nye *drug targets*, især hvis liganden er fundet, og hvis deres respektive GPCR kan sekvensmodificeres på en sådan måde, at de er i stand til at signalere via intracellulært Ca^{2+} , således at deres aktivering lettere lader sig måle ved FLIPR.

Omvendt farmakologi

En *orphan*-receptor vil sædvanligvis ikke blive genstand for

screening, uden at der foreligger en viden om dens funktion. En fordelagtig strategi til at finde ud af, hvilken fysiologisk funktion en *orphan*-receptor kan have på cellulært eller systemisk niveau, er at identificere den endogene ligand, som aktiverer den pågældende receptor. Denne vej mod et nyt lægemiddel-target kaldes *reverse pharmacology* (omvendt farmakologi). Ved omvendt farmakologi begynder man med et target og arbejder sig »bagud« for at finde liganden og derefter lægemidlet [6, 8]. Den sædvanlige vej i 1980'erne og begyndelsen af 1990'erne var at bruge liganden (f.eks. monoaminer) til at finde lægemidlet og dernæst den endogene receptor sædvanligvis ved brug af ekspressionskloningsteknologi. Den omvendte farmakologi er ofte vanskelig, fordi man skal have et kvalificeret gæt på, hvor den endogene ligand er udtrykt; man skal have en mulighed for at oprense liganden til en renhed, der kan arbejdes med, og man skal have en god formodning om, hvordan receptoren signalerer aktivitet i cellen [9]. Alle tre dele er risikable, og uden en løsning på alle tre nås der ingen resultater. Omvendt har metoden, når den lykkes, vist sig at være særdeles succesfuld, fordi det er lykkedes at identificere ligander og receptorer, som er mulige *drug targets*.

Et eksempel på en af flere succesfulde forskningsarbejder, som endte med at man fandt et brugbart *drug target* var identifikationen af orexin [10]. Her blev ekstrakter fra rottens hypothalamus kørt igennem en højtryksvæskerkromatograf (HPLC), og de enkelte eluenter blev tilsat en cellelinje, som havde fået transfekteret det kodende DNA svarende til en *orphan*-GPCR [11]. Gentagne oprensninger gjorde det muligt at sekventere den endogene ligand. Det viste sig at være et neuropeptid beliggende udelukkende i hypothalamus, der var årsag til aktiveringen af den pågældende receptor, og man fandt samtidig, at dette neuropeptid havde effekter på søvn, døgnrytmer og fødeindtagelse, hvorefter det fik navnet orexin [12-14]. Yderligere kunne det vises, at orexinerge neuroner i laterale dele af hypothalamus var til stede i stærkt nedsat antal i autopsimateriale fra patienter med narkolepsi [13], hvilket tydede på en selektiv degeneration af orexinerge neuroner hos disse patienter. Derefter var det oplagt for lægemiddelindustrien at fokusere intens interesse og arbejde på orexin-receptorerne som *targets* inden for indikationerne søvnforstyrrelser og appetitkontrol. Orexin er kun en af mange regulatoriske peptider, som er fundet på denne måde [9].

Inden for de seneste år er det vist, at GPCRs endogene ligander ikke kun er aminosyrederivater og regulatoriske peptider. Stoffer som adenosindifosfat (ADP) [15], lange fede syrer [16], spingosin-1-fosfat [17] og prostaglandin D2 [18] er fundet at aktivere GPCRs. Interaktioner mellem metabolitter og GPCRs sætter helt nye standarder i vor forståelse, og det skaber helt nye perspektiver for lægemiddelforskningen, specielt i relationen til fødevarerindustrien. Det må forventes, at nogle af fremtidens lægemidler udspringer fra den omvendte farmakologi, og allerede nu ses der at være mange sådanne kandidater i industriens tidlige *pipeline*.

Target-validering

Target-validering har til formål at sandsynliggøre, at modulation af et *target* er virksomt hos patienter. Valideringen af et givent *target* sker ultimativt, ved at man ser, om et lægemiddel virker i en klinisk undersøgelse. Imidlertid er det ikke hensigtsmæssigt at lade valideringen strække sig så langt, hvorfor valideringen af *target* ofte kan ske på eksperimentelle modeller. Flere muligheder er til stede for at validere et givent *target*, inden man tester og screener de nye lægemidler på patienter. For den *target*-drevne strategi er det nødvendigt at finde en lægemiddelkandidat for at validere et givent *target* (Figur 1A). Af den grund vil *assay design* og screening være en integreret del af den tidlige eksplorative fase. For den sygdomsdrevne strategi har genetisk skanning af patienter givet mange nye eksplorative *drug target*.

Sekventeringen af det humane genom har gjort det muligt systematisk at studere genetiske variationer i patienternes gener, og relatere dem til forskellige sygdomme. Det kan være gener, som er fundet at være muteret, og hvor disse mutationer statistisk falder ud i særlige patientgrupper. I nogle tilfælde har mutationer af enkelte gener medført et sygdomsbillede, som ikke har kunnet adskilles fra den essentielle form. Rationalet har enkelt været, at såfremt defekter i et enkelt protein kan medføre et kompleks sygdomsbillede, så må lægemidler, der påvirker dette protein, være virksomme hos patienter med sygdommen (Figur 1B).

Et eksempel blandt flere er Alzheimers sygdom, hvor familiære, arvelige former er fundet hos patienter med mutationer af amyloid- β -prækursoren, presenilin-1 og presenilin-2 [19]. Udelukkende af den grund var det oplagt, at disse proteiner kunne være *drug targets* for Alzheimers sygdom, men problemet var, at disse proteiner er integrerede bestanddele af et cellulært system, som umiddelbart syntes at være svært at modulere med små molekyler [19]. Derfor har der været fokus på at modvirke effekten af amyloid ved at hæmme det med antistoffer enten i form af monoklonale antistoffer eller ved en vaccinerings. Yderligere er der initiativer til at udvikle nye lægemidler, som hæmmer den sekretase, som nedbryder amyloidprækursoren til amyloid- β (1-42) [20].

I andre situationer har kloningen af gener, som kan forklare den arvelige gang af en særlig patologisk fænotype, ført direkte til lægemiddeludvikling. Dette gælder for eksempel for fundet af leptin som et appetithæmmende hormon [21]. Inden for samme indikationsområde, type 2-diabetes og fedme, er der fundet omkring 90 gener, som kan relateres alene til fedme [22], men mange af disse er endnu ikke valideret. En spændende måde at validere dem på er at fjerne dem ved en transgen teknologi, hvorved den transgene linje ikke er i besiddelse af et funktionelt gen [7], og derefter teste disse dyr inden for det sygdomskompleks, som man er interesseret i. Man kan også stimulere mutagenese i mus for derefter at studere fænotypiske forandringer i musen og endelig identificere det eller flere muterede gener, som er årsag til den nye fænotype [23].

Det interessante er, at disse teknologier også har været mulige at anvende på invertebrater, også inden for specifikke sygdomsområder som diabetes og fedme [24, 25], hvilket naturligvis sætter nye standarder for den funktionelle genetik.

Tidlig karakterisering af stofkandidater og deres bivirkninger

Når der er udviklet en lægemiddelkandidat, som er i stand til at modulere et givent *target* bevæger forskningen sig fra en eksplorativ fase ind i en mere klassisk *drug discovery*-fase. Det er nu muligt at lave farmakologiske undersøgelser på komplekse biologiske systemer, herunder i dyremodeller. Anvendelse af dyremodeller til testning af nye lægemidler rummer særlige vanskeligheder, idet simple modeller i normale dyr sjældent er prædiktative for effekten i komplekse syndromer hos mennesker. Det er også muligt at vurdere, om effekten af stoffet er tilstrækkelig stærk og samtidig at undgå bivirkninger, og det er muligt at starte absorption, distribution, metabolisme og ekskretion (ADME)-studier, som leder mod en egentlig udvikling af produktet.

En særlig opgave i forbindelse med *drug discovery* er på dette stadium at finde ud af, om både positive og negative effekter er relateret til den modulerende effekt på *target*, eller om det kun er relateret til det nye lægemiddel eventuelt via et ukendt *target*. Foruden de mere obligatoriske undersøgelser har den genomiske forskning ført til, at man har studeret effekten på genspressionen af mange toksikologiske relevante gener. Mikroarrayanalyser kombineret med transgen teknologi på flere dyrearter har vist sig at være effektivt til at måle biomarkører for effekt og bivirkninger, men vi skal nok vente nogle år, før de slår igennem, således at myndighederne ønsker at se dem anvendt i forbindelse med godkendelse af nye lægemidler.

Konklusion og perspektiver

For at have succes med at udvikle nye lægemidler er det nødvendigt at validere *targets*, hvorigennem lægemidlet udøver sin effekt. Sekventeringen af det humane genom har givet lægemiddelindustrien adgang til et næsten uendeligt antal nye *targets*. Valideringen af disse *targets* kan foretages på celler og væv ved hjælp af en række nye teknologier, men det skal konstant gøres med det formål for øje at udvikle nye lægemidler til markedet. Det konkluderes, at industrien for at tilvejebringe nye lægemidler skal arbejde strategisk og fokuseret for at få fuldt udbytte af de nyeste forskningsresultater til gavn for de patienter, som stadig har et stort behov for bedre behandlingsmuligheder.

Korrespondance: Jens Damsgaard Mikkelsen, Neurosearch A/S, Pederstrupvej 93, DK-2750 Ballerup. E-mail: JDM@Neurosearch.dk

Antaget: 29. marts 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Drews J. Drug discovery: a historical perspective. *Science* 2000;287:1960-4.
2. Petersen SB, Bohr H, Bohr J et al. Training neural networks to analyse biological sequences. *Trends Biotechnol* 1990;8:304-8.
3. Lander ES, Linton LM, Birren B et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
4. Venter JC, Adams MD, Myers EW et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291:1304-51.
5. Blom N, Sicheritz-Ponten T, Gupta R et al. Prediction of post-translational glycosylation and phosphorylation of proteins from the amino acid sequence. *Proteomics* 2004;4:1633-49.
6. Wise A, Jupe SC, Rees S. The identification of ligands at orphan G-protein coupled receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004;44:43-66.
7. Zambrowicz BP, Turner CA, Sands AT. Predicting drug efficacy: knockouts model pipeline drugs of the pharmaceutical industry. *Curr Opin Pharmacol* 2003;3:563-70.
8. Mertens I, Vandingenen A, Meeusen T et al. Postgenomic characterization of G-protein-coupled receptors. *Pharmacogenomics* 2004;5:657-72.
9. Civelli O, Nothacker HP, Saito Y et al. Novel neurotransmitters as natural ligands of orphan G-protein-coupled receptors. *Trends Neurosci* 2001;24:230-7.
10. Sutcliffe JG, de Lecea L. The hypocretins: setting the arousal threshold. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:339-49.
11. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92:573-85.
12. Siegel JM. Hypocretin (orexin): role in normal behavior and neuropathology. *Annu Rev Psychol* 2004;55:125-48.
13. Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R et al. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron* 2000;27:469-74.
14. Mikkelsen JD, Hauser F, deLecea L et al. Hypocretin (orexin) in the rat pineal gland: a central transmitter with effects on noradrenaline-induced release of melatonin. *Eur J Neurosci* 2001;14:419-25.
15. Hollopeter G, Jantzen HM, Vincent D et al. Identification of the platelet ADP receptor targeted by antithrombotic drugs. *Nature* 2001;409:202-7.
16. Itoh Y, Kawamata Y, Harada M et al. Free fatty acids regulate insulin secretion from pancreatic beta cells through GPR40. *Nature* 2003;422:173-6.
17. Lee MJ, Thangada S, Liu CH et al. Lysophosphatidic acid stimulates the G-protein-coupled receptor EDG-1 as a low affinity agonist. *J Biol Chem* 1998;273:22105-12.
18. Hirai H, Tanaka K, Yoshie O et al. Prostaglandin D2 selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH2. *J Exp Med* 2001;193:255-61.
19. Citron M. Strategies for disease modification in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:677-85.
20. Selkoe DJ. Alzheimer disease: mechanistic understanding predicts novel therapies. *Ann Intern Med* 2004;140:627-38.
21. Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994;372:425-32.
22. Walder K, Segal D, Jowett J et al. Obesity and diabetes gene discovery approaches. *Curr Pharm Des* 2003;9:1357-72.
23. Russ A, Stumm G, Augustin M et al. Random mutagenesis in the mouse as a tool in drug discovery. *Drug Discov Today* 2002;7:1175-83.
24. Lasko P. Diabetic flies? Using *Drosophila melanogaster* to understand the causes of monogenic and genetically complex diseases. *Clin Genet* 2002;62:358-67.
25. Ashrafi K, Chang FY, Watts JL et al. Genome-wide RNAi analysis of *Caenorhabditis elegans* fat regulatory genes. *Nature* 2003;421:268-72.

Farmakogenetikregulatoriske aspekter set fra industriens side

Specialkemiker Lars Hansen & projektleder Dorrit Andersen

Novo Nordisk A/S, Måløv

Resume

Den teknologiske udvikling har sammen med den nye viden om det humane genom øget mulighederne for farmakogenetiske analyser af lægemidlers farmakodynamiske egenskaber. Regulatorisk er erfaringerne med den type undersøgelser dog beskedne, og i erkendelse heraf har myndighederne (især i USA) udarbejdet en vejledning (og slet skjult opfordring) til indsamling af farmakogenetiske data i forbindelse med udvikling af nye lægemidler. Farmakogenetiske undersøgelser stiller også nye krav til den etiske godkendelse af lægemiddelfrøvnning, og initiativer til fælles terminologi og definition af begrebet farmakogenetik er undervejs. Farmakogenetiske undersøgelser skaber øgede muligheder for hurtigere udvikling af bedre medicin, og der er allerede eksempler på lægemidler, som på denne baggrund er blevet hurtigere registreret. Farmakogenetikken er en udfordring, og myndighederne har sammen med lægemiddelindustrien et fælles ansvar for, at dens potentialer udnyttes til at skabe bedre og sikrere behandling for patienterne.

Farmakogenetik, dvs. anvendelse eller undersøgelse af inter-individuelle variationer i DNA-sekvenser og deres indflydelse på lægemidlers absorption, distribution, nedbrydning og udskillelse (farmakokinetik), på den ene side og virkninger og bivirkninger (farmakodynamik) på den anden side, er ikke direkte reguleret gennem lovgivningen.

Indirekte, derimod, er området tæt reguleret, fordi en klinisk farmakogenetisk undersøgelse omfatter patienter, opbevaring af biologisk materiale (DNA) samt indeholder en genetisk test og afprøvning af et lægemiddel. Farmakogenetiske undersøgelser er derfor helt eller delvist reguleret på flere niveauer:

Nationalt

- Lov om patienters retsstilling, herunder reglerne for selvbestemmelse over biologisk materiale afgivet i forbindelse med behandling, og reglerne for private biobanker.
- Persondataloven.
- Lov om et videnskabetisk komitéssystem og behandling af biomedicinske forskningsprojekter.