

Abteilungsdirektor/in | Head of Department

Prof. Dr. med. Jürgen Brockmüller

Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

Telefon

Brockmüller, Jürgen	Prof. Dr. med.	jurgen.brockmoller@med.uni-goettingen.de	39-5770
Wojnowski, Leszek (bis 9/2003)	Prof. Dr. med.	-	-
Kaiser, Rolf (bis 7/2004)	PD Dr. med.	-	-

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen | Other Group Leaders

Meineke, Ingolf	Dr. rer. nat.	imeineke@med.uni-goettingen.de	39-5796
Schirmer, Markus	Dr. med.	mschirmer@med.uni-goettingen.de	39-14147
Tzvetkov, Mladen (seit 4/2003)	Dr. rer. nat.	mtzvetk@gwdg.de	39-5778
Vormfelde, Stefan Viktor	Dr. med.	vormfelde@medizin.uni-goettingen.de	39-9651

Forschungsschwerpunkte

- ▶ Klinische Pharmakogenetik
- ▶ Molekulare Pharmakogenetik
- ▶ Pharmakogenetik der Krebstherapie: Bioinformatik, Zellbiologie und klinische Studien
- ▶ Pharmakogenetik der Niere
- ▶ Klinische Arzneimittelforschung und Populationspharmakokinetik/Pharmakodynamik

Research Foci

- ▶ Clinical Pharmacogenetics
- ▶ Molecular Pharmacogenetics and Genomics
- ▶ Pharmacogenetics in Cancer Therapy: Bioinformatics, Cell Biology and Clinical Studies
- ▶ Pharmacogenetics of the Kidney
- ▶ Clinical Drug Research and Population Pharmacokinetics/-dynamics

Einleitung

Das Fach Klinische Pharmakologie untersucht die Wirkungen und Nebenwirkungen von Medikamenten beim Menschen. Dabei sind die Fachärzte und Fachärztinnen für klinische Pharmakologie an allen Phasen der klinischen Erprobung neuer Arzneimittel beteiligt. Aber auch die richtige Anwendung, die auftretenden Nebenwirkungen und die Kosten-Nutzen-Relation bereits zugelassener und regelmäßig verwendeter Medikamente müssen ständig überwacht und optimiert werden. Noch immer sterben in Deutschland jährlich etwa zehn- bis zwanzigtausend Menschen an den Nebenwirkungen der Arzneytherapie und noch immer gibt es viele Krankheiten, deren Behandlung mit Medikamenten nicht möglich ist oder nur bei einem kleinen Anteil der Patienten erfolgreich ist. Dabei existieren erhebliche individuelle Unterschiede in der Reaktion auf Medikamente. Bei fast allen Medikamenten gibt es einige Patienten, die mit schweren Nebenwirkungen reagieren. Hier hat die Forschung der Abteilung Klinische Pharmakologie zum Ziel, die Ursachen zu identifizieren. Die Ursache liegt in vielen Fällen bei genetisch bedingten individuellen Unterschieden in der Aufnahme, der Verteilung und der Ausscheidung von Medikamenten sowie in einer erblich bedingt unterschiedlichen Reaktion der Gewebe auf die Arzneistoffe. Die Mechanismen müssen im Einzelnen erforscht werden und wenn möglich sind diagnostische Tests einzuführen und zu erproben, mit deren Hilfe die Therapie des einzelnen Patienten besser an die individuellen Besonderheiten angepasst werden kann. Selbstverständlich gelten diese Forschungen nicht nur den Nebenwirkungen, sondern vor allem auch den Gründen, warum einige Patienten nicht auf Medikamente ansprechen. Bei vielen schweren Krankheiten kann ein fehlendes Ansprechen auf Medikamente zum Tode führen, wenn nicht andere Methoden der Therapie zur Verfügung stehen. Daher untersucht die Abteilung Klinische Pharmakologie mit aktuellen molekularbiologischen Methoden in unterschiedlichen Gebieten der Therapie (Kreislauferkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und psychiatrische Erkrankungen), warum einige Patienten auf Medikamente ansprechen, andere aber nicht.

Das Fach Klinische Pharmakologie ist eine auf die Arzneytherapie fokussierte Brückendisziplin, die grundlagenwissenschaftliche Methoden und empirische Klinische Forschung miteinander verbindet. Die Ausbildung im Fach Klinische Pharmakologie an der Abteilung Klinische Pharmakologie der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen umfasst ein weites Spektrum von der chemischen Analyse von Medikamenten über die Biochemie, Zell- und Molekularbiologie bis hin zur systematischen Planung von Studien an gesunden Probanden und kranken Patienten und bis zu mathematisch-statistischen und epidemiologischen Methoden. Daneben sind gesetzliche Bestimmungen ebenso wie ökonomische Gesichtspunkte zu kennen und zu beachten. Und nicht zuletzt verfügen die Mitarbeiter(innen) über ein breites Spektrum an Kenntnissen in der klinischen Therapie mit Medikamenten und tragen zur Erweiterung dieses Wissens bei.

Preface

Clinical Pharmacology as a special medical discipline deals with effects and side effects of drugs in human beings. Physicians with a specific training in clinical pharmacology are active in all phases of the clinical research on new drugs. In addition clinical pharmacologists are studying the correct application, the adverse effects and the cost-benefit relationships of existing drugs. In Germany, each year around 10000 to 20000 patients die from severe adverse drug reactions and physicians still encounter numerous diseases which cannot yet be cured by drugs or which can only be cured in a minority of patients. Improving this situation is the special challenge of clinical pharmacology.

A particular challenge in drug therapy arises from significant individual differences in the reaction to drugs. For almost all drugs we know some patients reacting with severe adverse events. It is the aim of the research at the Department of Clinical Pharmacology to identify the underlying mechanisms. In many instances these adverse events are due to heritable individual particularities in absorption, distribution and elimination of drug. In other cases individual idiosyncratic adverse drug reactions are due to inherited variation within targets of drugs like receptors or other signaling molecules. It is the aim of pharmacogenetics and genomics to identify the underlying mechanisms, to introduce appropriate diagnostic tests and to evaluate whether or not with the help of such tests therapy of individual patients may be better adjusted to the individual situation. Of course this research is not only targeting the problems with adverse drug reactions but at least as much the causes, why some patients do respond well to drugs while other patients do not show any reasonable positive response which is so important because in many diseases lack of response to drugs may be fatal unless other therapeutic modalities are available. Therefore we are investigating with current molecular methods in various therapeutic areas (cancer, cardiovascular diseases and psychiatric diseases) why some patients do respond to drugs while others do not.

The discipline of clinical pharmacology is in its best kind translational research bridging between methods and concepts of basic sciences and empirical clinical research in humans. Training in the research discipline and in the medical services of clinical pharmacology at the department of clinical pharmacology of the Medical Faculty of the University of Göttingen encompasses a broad spectrum from chemical analysis of drugs and other substances to biochemical methods to cell biology and molecular biology and to systematic planning of clinical studies in healthy volunteers and patients. Senior members of the department also have significant expertise in statistical methods related to drug research including pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and epidemiological methods. Besides the scientific orientation clinical pharmacologists also need to know and to consider legal regulations and economic reasoning. Last but not least clinical pharmacologists significantly contribute to the knowledge concerning contemporary clinical therapy with drugs.

1. Klinische Pharmakogenetik

In den mehr als 50 Jahren, seit das Forschungsgebiet Pharmakogenetik etabliert ist, war es ein wesentliches Ziel, das durch diese Forschung gewonnene Wissen über die individuellen genetischen Ursachen der Reaktion auf Medikamente zum Wohle der Patienten einzusetzen. Man versucht nach Möglichkeit, auf Medikamente zu verzichten, die ein sehr hohes Maß an Variabilität in den Wirkungen und Nebenwirkungen aufweisen. Dies wird aber nicht immer möglich sein und daraus ergibt sich das Konzept der pharmakogenetischen Diagnostik in der Therapie: Nach einem entsprechenden Labortest erhalten diejenigen Patienten, die voraussichtlich mit Nebenwirkungen reagieren, nur niedrige Dosen oder alternative Arzneimittel. Ebenso gehört es zu diesem Konzept, Patienten vor Behandlung zu identifizieren, die auf bestimmte Medikamente voraussichtlich nicht ansprechen werden, um diesen Patienten unnötige Belastungen zu ersparen; oft existieren andere Therapieverfahren, die dann helfen können.

Trotz der umfangreichen Daten zur Pharmakogenetik hat das Prinzip der pharmakogenetischen Diagnostik noch nicht in die tägliche medizinische Praxis Einzug gehalten. Wir haben als eine der Ursachen für dieses Missverhältnis zwischen bestehendem Wissen und fehlender Anwendung das Fehlen von klaren Regeln identifiziert, nach denen basierend auf dem Ergebnis von Labortests die Medikamentendosierung angepasst werden könnte. Um diese Regeln aufstellen zu können, haben wir eine Vielzahl von Studien an gesunden Proband(inn)en und an Patient(inn)en durchgeführt und wir haben die existierende Literatur systematisch analysiert unter dem Aspekt, wie eine Dosisanpassung basierend auf pharmakogenetischen Tests aussehen könnte. Besonders für Genvarianten in so genannten Cytochrom-P450-Enzymen (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6) konnten wir erarbeiten, wie Arzneimittel basierend auf genetischen Tests dosiert werden müssten. Diese Dosierungsanweisungen müssen noch weiter entwickelt und erprobt werden, werden aber bereits von einer Reihe von Kollegen international in der Medizin angewendet und in Publikationen und Internetseiten verbreitet.

In anderen Bereichen, besonders wo es um Genvarianten in den Rezeptoren von Arzneimitteln geht oder um Genvarianten in der Signalverarbeitung, reichen die gegenwärtig vorliegenden Daten noch nicht aus, um klare Dosierungsrichtlinien aufstellen zu können. Hier ist weitere Forschung nötig, die wir einerseits am Menschen durchführen, andererseits an Zellkulturen, die die genetischen Unterschiede von Mensch zu Mensch widerspiegeln.

1. Clinical Pharmacogenetics

The problems arising from the inherited variability in the reactions of human beings to drugs have been firstly identified 50 years ago. Since then, it was the goal of pharmacogenetics and genomics to utilize this knowledge for the benefit of patients. One concept is avoiding as far as possible drugs exhibiting wide inter-individual variation in efficacy and adverse ef-

fects. However, often such alternatives do not exist and in this situation laboratory tests might become helpful routine. Such laboratory tests would test for the individual genetic polymorphisms and one will identify by this method subjects prone to adverse reactions and these persons would then receive – according to the genotyping test – lower than average doses or alternative drugs. Correspondingly we seek to identify those patients, who probably will not respond to drugs. To avoid unnecessary exposure to drugs, these patients would then receive alternative drugs according to a genotyping test without having had an exposure to the individually inefficient drug.

The principles of pharmacogenetic diagnostics are not yet medical routine. We identified as one of the reasons for the discrepancy between existing knowledge and medical practices a lack of clear operational guidelines how to perform drug therapy based on pharmacogenetic diagnostic tests. To be able developing such clear guidelines we have performed numerous clinical studies in healthy volunteers and patients and we systematically screened existing literature in order to extract specifically the information required to perform drug selection or dose adjustment according to a pharmacogenetic test. Particularly for the gene variants in the cytochrome P450 enzymes (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6) we developed tables and graphics how drugs may have to be doses according to the results of a pharmacogenetic diagnostic test. Clearly these dosage suggestions have to be further developed and tested in clinical studies. However, these dosage adjustment guidelines are already used in medical practice by some clinicians and they have been widely distributed in the press and in the internet.

In other genetically variable aspects of drug action existing knowledge is not yet sufficient to derive concise guidelines how to adjust drug therapy according to pharmacogenetic diagnostics. This includes most interesting polymorphisms in genes coding for drug receptors or coding for molecules involved in signal transduction. Here numerous polymorphisms exist but their true impact in drug therapy has yet to be elucidated in further studies. We are currently performing this research in human beings and in cell cultures derived from genetically unrelated subjects.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. med. Jürgen Brockmüller

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. med. Gerd Hasenfuss, Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

PD Dr. rer. nat. Dieter Kube, Prof. Dr. med. Lorenz Trümper, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Dr. med. Peter Benöhr, Prof. Dr. med. Gerhard-Anton Müller, Abteilung Nephrologie und Rheumatologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. med. Michael Oellerich, Dr. med. Tanja Heller, Abteilung Klinische Chemie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. med. Julia Kirchheiner, Universität Ulm

Prof. Dr. med. Ivar Roots, Humboldt Universität Berlin

Prof. Dr. med. Uwe Fuhr, Universität Köln

Drittmittelförderung | Funding

Roche Diagnostics, CYP2D6 genotyping project funding, 2005

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Kirchheiner, J., U. Fuhr, and J. Brockmüller, Pharmacogenetics-based therapeutic recommendations--ready for clinical practice? *Nat Rev Drug Discov*, 2005. 4(8): p. 639-47.

Kirchheiner, J. and J. Brockmüller, Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther*, 2005. 77(1): p. 1-16.

Kirchheiner, J., C. Heesch, S. Bauer, C. Meisel, A. Seringer, M. Goldammer, M. Tzvetkov, I. Meineke, I. Roots, and J. Brockmüller, Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P450 2D6 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther*, 2004. 76(4): p. 302-12.

Kirchheiner, J., M. Ufer, E.C. Walter, B. Kammerer, R. Kahlich, C. Meisel, M. Schwab, C.H. Gleiter, A. Rane, I. Roots, and J. Brockmüller, Effects of CYP2C9 polymorphisms on the pharmacokinetics of R- and S-phenprocoumon in healthy volunteers. *Pharmacogenetics*, 2004. 14(1): p. 19-26.

Kirchheiner, J., K. Nickchen, M. Bauer, M.L. Wong, J. Licinio, I. Roots, and J. Brockmüller, Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry*, 2004. 9(5): p. 442-73.

Kaiser, R., A. Hofer, A. Grapengiesser, T. Gasser, A. Kupsch, I. Roots, and J. Brockmüller, L-dopa-induced adverse effects in PD and dopamine transporter gene polymorphism. *Neurology*, 2003. 60(11): p. 1750-5.

Kirchheiner, J., C. Klein, I. Meineke, J. Sasse, U.M. Zanger, T.E. Mürdter, I. Roots, and J. Brockmüller, Bupropion and 4-OH-bupropion pharmacokinetics in relation to genetic polymorphisms in CYP2B6. *Pharmacogenetics*, 2003. 13(10): p. 619-26.

Kirchheiner, J., E. Störmer, C. Meisel, N. Steinbach, I. Roots, and J. Brockmüller, Influence of CYP2C9 genetic polymorphisms on pharmacokinetics of celecoxib and its metabolites. *Pharmacogenetics*, 2003. 13(8): p. 473-80.

Kirchheiner, J., D. Kudlicz, C. Meisel, S. Bauer, I. Meineke, I. Roots, and J. Brockmüller, Influence of CYP2C9 polymorphisms on the pharmacokinetics and cholesterol-lowering activity of (-)-3S,5R-fluvastatin and (+)-3R,5S-fluvastatin in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*, 2003. 74(2): p. 186-94.

Tremblay, P.B., R. Kaiser, O. Sezer, N. Rösler, C. Schelenz, K. Possinger, I. Roots, and J. Brockmüller, Variations in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene as predictors of the efficacy of antiemetic treatment in cancer patients. *J Clin Oncol*, 2003. 21(11): p. 2147-55.

2. Molekulare Pharmakogenetik und Genomik

Im menschlichen Genom existieren etwa 10 Millionen angeborene Variationen (Polymorphismen). Für die meisten dieser Genvarianten ist noch sehr wenig zur biologischen Bedeutung bekannt. Die Analyse, wie sich eine derartige erbliche Variation (Genpolymorphismus) auswirkt, kann über die Pharmakogenetik hinaus zu weit reichenden Erkenntnissen über die biologische Funktion des betreffenden Gens führen.

Die Arbeitsgruppe von Professor Wojnowski hat hier wesentliche Untersuchungen zur Variabilität im Enzym Zytochrom-P450-3A5 (CYP3A5) durchgeführt und konnte vor kurzem nachweisen, dass das Enzym CYP3A5 in nennenswertem Umfang für die Metabolisierung des Immunsuppressivums Tacrolimus verantwortlich ist. Derartige Ergebnisse können helfen, die Dosierung des Immunsuppressivums Tacrolimus bei Patienten nach Organtransplantationen besser einzustellen.

Ein weiteres Projekt galt medizinisch bedeutsamen Genvarianten in den Enzymen Topoisomerase 2 alpha und beta. Die identifizierten Genvarianten wurden funktionell charakterisiert unter der Fragestellung, ob sie einen Einfluss auf Genexpression, Proteinexpression oder katalytische Funktion haben. Wir konnten eine deutlich unterschiedliche Gewebeverteilung der beiden Unterformen identifizieren und nach hoch interessanten, allerdings noch vorläufigen Daten scheinen Polymorphismen in der Topoisomerase II mit dem Erfolg der Krebstherapie verknüpft zu sein.

In einer klinischen Studie haben wir systematisch nach Zusammenhängen zwischen Serotonin-5-HT₃-Rezeptorvarianten und Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen unter Krebstherapie geforscht. Übelkeit und Erbrechen können die Lebensqualität unter Krebstherapie erheblich beeinträchtigen. Einige Patienten leiden darunter weit mehr als andere und Vergleichbares gilt auch für Übelkeit und Erbrechen in der Schwangerschaft und nach Operationen. Es ist nicht ausreichend geklärt, welches hier die individuellen Risikofaktoren sind. Wir haben eine Variante, eine Deletion von 3 Nukleotiden, im Gen der Beta-Untereinheit des 5HT₃-Rezeptors identifiziert, die überzufällig häufig bei Patienten auftrat, die schwer unter Erbrechen litten. In den vergangenen zwei Jahren haben wir nun eingehend molekularbiologisch untersucht, wie sich diese Variante auswirkt und bei diesen Untersuchungen ergab sich der interessante Befund, dass das entsprechende Gen in unterschiedlichen Geweben in unterschiedlicher Länge und Form exprimiert wird, so dass sich jetzt die Frage stellt, welche biologische Bedeutung die unterschiedlichen Expressionsformen haben.

2. Molecular Pharmacogenetics and Genomics

In the human genome there are about 10 million genetic variations (polymorphisms). For most of these polymorphisms little is known about their biological function. Understanding how a polymorphism in a particular gene affects biological functions does not only give information about that specific polymorphism but also about the biology of the systems involved in general.

The research team of Professor Leszek Wojnowski has contributed fundamental studies on the genetic variability in the enzyme cytochrome P450 3A5. Recently, we could show that this enzyme is involved to a quantitatively significant extend in biotransformation of the immunosuppressant tacrolimus. Only about 5 to 10% of European patients carry an active enzyme CYP3A5 and knowing about this may help improving drug treatment of those who require the immunosuppressant drug tacrolimus after organ transplantations.

Another project aimed to identify medically relevant gene variants in the enzymes topoisomerase 2 alpha and beta. The variants identified were further characterized concerning their effect on gene expression, protein expression or catalytic function. We could demonstrate significant differences in tissue expression of both subunits and it appears that polymorphisms in topoisomerase II are related with the success of cancer chemotherapy.

In a clinical study we systematically analyzed the relationship between genetic polymorphisms in the 5-HT₃ (serotonin) receptor and severe nausea and vomiting resulting from cancer chemotherapy. Nausea and vomiting severely reduce quality of life during cancer chemotherapy in many patients. Some patients suffer much more than others from such side effects and similar facts and problems exist with nausea and vomiting in pregnancy and after surgery; the individual risk factors and how they exert their effects is not yet clear. In this context we

have identified a polymorphism, a deletion of 3 nucleotides in the gene coding for the beta subunit of the serotonin receptor. This variant was very frequent among patients who severely suffered from vomiting. Analyses on the functionality of this variant revealed that the gene is expressed in different tissues in different lengths and even with a sequence variation in the N-terminal part of the protein and we are now analyzing which biological consequences can be attributed to this variation.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Prof. Dr. med. Leszek Wojnowski (bis 9/2003)

Dr. rer. nat. Mladen Tzvetkov (ab 2004)

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. med. Leszek Wojnowski, Universität Mainz

Prof. Dr. rer. nat. Peter Nürnberg, Dr. M. Toliat, Cologne Center for Genomics, Universität Köln

PD Dr. rer. nat. Ulrich M. Zanger, Dr. Margarete-Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie, Stuttgart

Prof. Dr. Chris Wild, Dr. P. Turner, University of Leed, UK

Dr. rer. nat. Paul Thelen, Abteilung Urologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Dr. rer. nat. Klaus Huse, Institut für Molekulare Biotechnologie, Jena

Prof. Dr. med. Gerd Hasenfuß, (NGFN), Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Drittmittelförderung | Funding

DFG Graduiertenkolleg 1034, 2005-2009

DFG Normalverfahren, WO 505/2-1, 2002-2004

DAAD Stipendium für Landry Kamdem Kamdem, 2003-2006

BMBF Nationales Genomforschungsnetz 01GS0107, 2002-2004

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Kamdem, L.K., F. Streit, U.M. Zanger, J. Brockmüller, M. Oellerich, V.W. Armstrong, and L. Wojnowski, Contribution of CYP3A5 to the in vitro hepatic clearance of tacrolimus. *Clin Chem*, 2005. 51(8): p. 1374-81.

Kulle, B., M. Schirmer, M.R. Toliat, A. Suk, C. Becker, M.V. Tzvetkov, J. Brockmüller, H. Bickeböller, G. Hasenfuß, P. Nürnberg, and L. Wojnowski, Application of genome-wide SNP arrays for detection of simulated susceptibility loci. *Hum Mutat*, 2005. 25(6): p. 557-65.

Tzvetkov, M.V., C. Becker, B. Kulle, P. Nürnberg, J. Brockmüller, and L. Wojnowski, Genome-wide single-nucleotide polymorphism arrays demonstrate high fidelity of multiple displacement-based whole-genome amplification. *Electrophoresis*, 2005. 26(3): p. 710-5.

Wojnowski, L., B. Kulle, M. Schirmer, G. Schlüter, A. Schmidt, A. Rosenberger, S. Vonhof, H. Bickeböller, M.R. Toliat, E.K. Suk, M. Tzvetkov, A. Krüger, S. Seifert, M. Kloess, H. Hahn, M. Loeffler, P. Nürnberg, M. Pfreundschuh, L. Trumper, J. Brockmüller, and G. Hasenfuß, NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation*, 2005. 112(24): p. 3754-62.

Burk, O., I. Koch, J. Raucy, E. Hustert, M. Eichelbaum, J. Brockmüller, U.M. Zanger, and L. Wojnowski, The induction of cytochrome P450 3A5 (CYP3A5) in the human liver and intestine is mediated by the xenobiotic sensors pregnane X receptor (PXR) and constitutively activated receptor (CAR). *J Biol Chem*, 2004. 279(37): p. 38379-85.

Wojnowski, L., P.C. Turner, B. Pedersen, E. Hustert, J. Brockmüller, M. Mendy, H.C. Whittle, G. Kirk, and C.P. Wild, Increased levels of aflatoxin-albumin adducts are associated with CYP3A5 polymorphisms in The Gambia, West Africa. *Pharmacogenetics*, 2004. 14(10): p. 691-700.

Wojnowski, L. and J. Brockmüller, Single nucleotide polymorphism characterization by mRNA expression imbalance assessment. *Pharmacogenetics*, 2004. 14(4): p. 267-9.

Gashaw, I., J. Kirchheiner, M. Goldammer, S. Bauer, J. Seidemann, K. Zoller, P.M. Mrozkiewicz, I. Roots, and J. Brockmüller, Cytochrome p450 3A4 messenger ribonucleic acid induction by rifampin in human peripheral blood mononuclear cells: correlation with alprazolam pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*, 2003. 74(5): p. 448-57.

3. Pharmakogenetik der Krebstherapie: Bioinformatik, Zellbiologie und klinische Studien

Der Erfolg der Therapie von bösartigen Krebserkrankungen wird oft durch die Nebenwirkungen der Therapie limitiert, das gilt für die Arzneitherapie ebenso wie für die Strahlentherapie. Man nimmt an, dass in vielen Fällen genetische Varianten erklären können, warum einzelne Patienten besonders ausgeprägt unter den oft schweren Nebenwirkungen leiden. Da sich die meisten Nebenwirkungen nicht in den Krebszellen, sondern im Normalgewebe ereignen, richtet sich unser Interesse auf angeborene genetische Varianten. In den letzten Jahren ist die Zahl der bekannten Varianten im menschlichen Genom zu einer fast unvorstellbar großen Zahl angewachsen. Mittlerweile sind etwa 10 Millionen Genvarianten, die in der Menschheit gefunden wurden. Zudem verfügen wir inzwischen über sehr gute Karten des menschlichen Genoms mit Gruppen von miteinander gemeinsam vererbten Genvarianten (Haplotypen). Dadurch erhöht sich unsere Chance, bislang unbekannte medizinisch wichtige Genvarianten zu finden.

In einer bundesweiten Studie an 1700 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen untersuchen die Abteilung Hämatologie/Onkologie und Klinische Pharmakologie die genetische Grundlage der Zytostatika-bedingten Leukopenie und des therapeutischen Ansprechens. Eine spezielle Frage dabei gilt der durch bestimmte Krebstherapeutika ausgelösten Herzschwäche (Herzinsuffizienz oder allgemeiner Kardiotoxizität). Speziell Anthrazyklin-Zytostatika können eine schwere Herzinsuffizienz auslösen, aber auch neuartige Krebs-Therapeutika wie Herceptin führen bei einigen Patienten zur Zerstörung des Herzmuskels. In unserer Studie zu genetischen Risikofaktoren der Herzinsuffizienz zeigte sich, dass Genvarianten in mehreren Untereinheiten des membrangebundenen Enzymkomplexes NAD(P)H-Oxidase das Risiko erhöhten, eine Herzschädigung zu erleiden. Diese zunächst einmal nur statistisch belegten Zusammenhänge mussten wir biochemisch weiter analysieren und wir konnten bestätigen, dass diejenigen Genvarianten, die bei der durch Zytostatika ausgelösten Herzinsuffizienz eine Rolle spielen, auch zu Funktionsunterschieden oder zu Unterschieden in der Genexpression führen.

In weiteren Projekten zur Pharmakogenetik und Genomik in der Krebstherapie wird gegenwärtig untersucht, wie sich die wirksamen Blutkonzentrationsverläufe in Relation zu Genvarianten in Membranproteinen unterscheiden. In einer Kooperation mit der Abteilung für Strahlentherapie und Radioonkologie werden genetische Varianten im TGF-Beta-Signalweg in Bezug auf das Risiko einer Fibrose nach therapeutischer Strahlenbehandlung bei Prostata-Karzinom-Patienten erforscht. Dies wird durch molekulargenetische und funktionelle *in vitro*-Analysen in Zellkulturen von Bindegewebezellen und Blutzellen weitergehend analysiert.

3. Pharmacogenetics in Cancer Therapy: Bioinformatics, Cell Biology and Clinical Studies

The success of cancer chemotherapy is often limited by the adverse effects of the therapy. This is true for many cancer chemotherapeutic agents but also for radiation therapy. It is not unlikely that genetic variation helps to explain and predict why some patients suffer from potentially life-threatening side effects while others do not. Since these side effects are mostly due to the reaction of drugs or radiation on normal (i.e. non-cancerous) tissues we study genetic polymorphisms which are inherited and which are frequent in the population.

In a joint project, the Departments of Haematology and Oncology and Clinical Pharmacology of the University of Göttingen are analyzing the genetic bases of inter-individual variation in adverse effects (leucopenia, cardiotoxicity) of cancer therapy and in the therapeutic response to treatment. Cardiotoxicity induced by cancer treatment is a significant medical problem. In fact, it happens that some patients are cured from their cancer but than may die from the adverse effects of the medication. This cardiotoxicity is in particular an adverse effect of anthracycline anti-cancer drugs, but it also is a side effect of herceptin and some other recently discovered drugs. In our study on pharmacogenetic causes of heart failure we could show that gene variants in several subunits of the membrane-bound enzyme complex NAD(P)H oxidase were associated with heart failure. This association was further clarified by biochemical analyses and we could show that those gene variants which were associated with heart failure also resulted in functional differences or in differences in gene expression.

In other projects on pharmacogenetics and genomics of cancer therapy we are currently analyzing the variability of blood concentrations of cancer drugs in relation to genetic polymorphisms in membrane proteins and drug metabolizing enzymes. In cooperation with the department of radiation therapy we are analyzing polymorphisms in the TGF-beta-signalling pathway in relation to fibrosis occurring as a side-effect after radiation therapy. This is performed as a clinical study in patients after radiation therapy because of cancer of the prostate and it is complemented by in vitro measurements in blood cells and fibroblasts (connective tissue cells).

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. med. Rolf Kaiser (bis 08/2004)

Dr. med. Markus Schirmer (seit 09/2004)

Kooperationen | Cooperations

PD Dr. Dieter Kube, Prof. Dr. Lorenz Trümper, Abteilung Hämatologie und Onkologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. Gerd Hasenfuß, Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

PD Dr. Stefan Emmert, Abteilung Dermatologie und Venerologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Dr. Margret. Rave-Fränk, PD Dr. H. Schmidberger, Abteilung Strahlentherapie und Radioonkologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. Heike Bickebölller, Abteilung Genetische Epidemiologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. Leszek Wojnowski, Institut für Klinische Pharmakologie, Universität Mainz

Prof. Dr. Markus Löffler, Dr. Marita Kloess, Institut für Medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie, Uni Leipzig

Prof. Dr. Peter Nürnberg, Dr. Mohammad Reza Toliat, Cologne Center for Genomics, Universität Köln

Drittmittelförderung | Funding

DFG Graduiertenkolleg 1034, 2005-2009

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Kaiser, R. Antiemetic guidelines: are they being used? *Lancet Oncol.* 2005 Aug;6(8): 622-5.

Kulle, B., M. Schirmer, M.R. Toliat, A. Suk, C. Becker, M.V. Tzvetkov, J. Brockmüller, H. Bickebölller, G. Hasenfuß, P. Nürnberg, and L. Wojnowski, Application of genome-wide SNP arrays for detection of simulated susceptibility loci. *Hum Mutat.* 2005. 25(6): p. 557-65.

Wojnowski, L., B. Kulle, M. Schirmer, G. Schlüter, A. Schmidt, A. Rosenberger, S. Vonhof, H. Bickebölller, M.R. Toliat, E.K. Suk, M. Tzvetkov, A. Kruger, S. Seifert, M. Kloess, H. Hahn, M. Loeffler, P. Nürnberg, M. Pfreundschuh, L. Trümper, J. Brockmüller, and G. Hasenfuß, NAD(P)H oxidase and multidrug resistance protein genetic polymorphisms are associated with doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Circulation*, 2005. 112(24): p. 3754-62.

Sarma, G.N., S.N. Savvides, K. Becker, M. Schirmer, R.H. Schirmer, P.A. Karplus Glutathione reductase of the malarial parasite *Plasmodium falciparum*: crystal structure and inhibitor development. *J. Mol. Biol.* 2003. 328:893-907.

Schirmer, M., M.R. Toliat, M. Haberl, A. Suk, L.K. Kamdem, K. Klein, J. Brockmüller, P. Nürnberg, U.M. Zanger, and L. Wojnowski, Genetic signature consistent with selection against the CYP3A4*1B allele in non-African populations. *Pharmacogenet Genomics*, 2006. 16(1): p. 59-71.

Kaiser, R., P.B. Tremblay, O. Sezer, K. Possinger, I. Roots, and J. Brockmüller, Investigation of the association between 5-HT3A receptor gene polymorphisms and efficacy of antiemetic treatment with 5-HT3 receptor antagonists. *Pharmacogenetics*, 2004. 14(5): p. 271-8.

Tremblay, P.B., R. Kaiser, O. Sezer, N. Rösler, C. Schelenz, K. Possinger, I. Roots, and J. Brockmüller, Variations in the 5-hydroxytryptamine type 3B receptor gene as predictors of the efficacy of antiemetic treatment in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2003 Jun 1;21(11):2147-55.

4. Pharmakogenetik der Niere

An der Niere diuretisch bzw. harntreibend wirkende Medikamente spielen eine wesentliche Rolle in der Arzitherapie von Ödemen und Herz-Kreislauf-Krankheiten wie Bluthochdruck und Herzschwäche (Herzinsuffizienz). Seit langem ist bekannt, dass Patienten unterschiedlich gut auf harntreibende Medikamente ansprechen bzw. in unterschiedlichem Maße unter den Nebenwirkungen leiden. Speziell Störungen im Salzhaushalt können sehr gefährlich sein.

Zur Bedeutung genetischer Variabilität in der Wirkung von Diuretika ist noch sehr wenig bekannt. Bevor Diuretika die Niere erreichen, werden sie in Darm und Leber teilweise abgebaut und zwar in zwischen den Menschen sehr unterschiedlichem Ausmaß. Für das Diuretikum Torasemid ist dabei das Leberenzym CYP2C9 bestimmend für die Wirkdauer. Wir haben über dreißig häufige Varianten in und um das CYP2C9 Gen herum untersucht. Nur eine dieser Varianten hatte eine Bedeutung für die Funktion des Enzyms; sie erklärte aber immerhin etwa 20% der Unterschiede in den Blutkonzentrationen von Torasemid. Es bleibt eines der Ziele zukünftiger Studien, herauszufinden, ob und mit welchen anderen Genvarianten wir die restliche heute noch unerklärte Variabilität erklären können. In den Nieren müssen Diuretika aus dem Blut in den Urin transportiert werden. Die zuständigen Transportsysteme scheiden neben den Diuretika auch eine große Vielfalt anderer Medikamente aus, so dass die genetische Variabilität hier von allge-

meinem Interesse ist. Wir konnten Genvarianten identifizieren, die eine schnellere bzw. langsamere Ausscheidung in den Harn bedingen.

Am Ort ihrer Wirkung angekommen, nämlich in den Nierentubuli, blockieren die Diuretika Ionentransporter, die die Wiederaufnahme der lebenswichtigen Ionen Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium und Magnesium bedingen. Wir haben die Gene der drei wichtigsten Transportproteine (NCC, NKCC2, ENaC) systematisch auf Varianten hin untersucht. In der Tat fanden wir einige recht häufige Varianten, die dazu führen, dass bei einigen Patienten diuretisch wirksame Medikamente stärker und bei anderen Patienten schwächer wirken.

Diuretika und andere Arzneimittel, besonders manche Krebsmittel, Antibiotika und Röntgenkontrastmittel, können die Niere schädigen, was unter Umständen schwerwiegende medizinische Folgen haben kann. Das Risiko jedoch ist nicht bei allen Menschen gleich hoch. Ein begonnenes Projekt beschäftigt sich mit der Frage, ob genetische Unterschiede an diesen Risikounterschieden relevant beteiligt sind. Ziel ist es, zukünftig Patienten mit einem hohen Risiko zu identifizieren und vor der Einnahme eines sie gefährdenden Arzneimittels zu bewahren oder andere auf den einzelnen Patienten zugeschnittene Prophylaxemaßnahmen zu treffen.

4. Pharmacogenetics of the Kidney

Diuretic drugs acting at the kidneys play an important role in drug therapy of edema and cardiovascular diseases like hypertension and heart failure. It is well known that patients respond quite variably to diuretic drugs and also the propensity to adverse effects shows large inter-individual differences. Particularly disturbances in the water and salt balance occurring as adverse effects of diuretic drugs may be hazardous.

Currently there is only scarce knowledge concerning the medical impact of genetic variability for the clinical efficiency of diuretic drugs. Before these medications can arrive at their site of action many of them are partially degraded by metabolism in the gut and in the liver and this metabolism shows significant variability. For the specific diuretic drug torsemide the liver enzyme cytochrome P450 2C9 is of prime importance. We studied more than 30 polymorphisms in and near the CYP2C9 gene. Only one of these variants turned out to be functional but this variant explained as much as 20% of the total variation in blood concentrations of torsemide. It remains to be shown in future studies whether we can also explain the residual yet unexplained variability. In the kidney diuretic drugs have to be transported from blood into urine. Besides diuretic drugs the relevant transporter proteins are involved in the excretion of numerous other drugs. Thus, understanding of genetic variability is of general importance beyond diuretic drugs. We could identify gene variants explaining why some persons eliminate drugs via the kidneys more rapidly than others.

At their site of action, within the tubules of the kidney, diuretic drugs block ion transporters which are active in reabsorption of essential minerals like sodium, potassium, chloride, calcium and magnesium. We have analyzed the genes of three

of the most prominent transporters (NCC, NKCC2, ENaC) concerning genetic polymorphisms and we found indeed some relatively frequent variations explaining why diuretics act in some patients more strongly than in others.

Diuretic drugs and other medications, in particular some cytostatic drugs, some antibiotics and some x-ray contrast agents can cause temporary or even permanent impairment of renal function. This risk for these adverse events is however not the same in all patients. In a more recently initiated project we want to find out whether and to what extent genetic polymorphisms are relevant for these differences in risk. It is the aim of this project to identify persons at increased risk for specific drugs concerning adverse effects at the kidneys and to prevent these patients from those drugs or to carry out specific prophylactic arrangements.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. med. Stefan Viktor Vormfelde

Kooperationen | Cooperations

PD Dr. Eric Leibing, Abteilung Psychosomatik und Psychotherapie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Prof. Dr. Gerhard Burckhardt, Dr. Johannes Hagos, Abteilung Vegetative Physiologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Drittmittelförderung | Funding

Teilweise gefördert aus Mitteln des Nationalen Genom-Forschungsnetzes (01GS0107, 01GS0157 and 01GR0462)

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Vormfelde, S.V., D. Sehart, D. Bolte, S. Pahl, M. Tzvetkov, and J. Brockmöller, Hydrochlorothiazide efficacy and polymorphisms in ACE, ADD1 and GNB3 in healthy, male volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*, 2006. 62(3): p. 195-201.

Vormfelde, S.V., Schirmer, M., Hagos, Y., Toliat, M.R., Engelhardt, S., Meineke, I., Burckhardt, G., Nürnberg, P., and Brockmöller, J. Torsemide renal clearance and genetic variation in luminal and basolateral organic anion transporters. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2006, 62(3): p. 323-335

Vormfelde, S.V., S. Engelhardt, A. Zirk, I. Meineke, F. Tuchen, J. Kirchheiner, and J. Brockmöller. CYP2C9 polymorphisms and the interindividual variability in pharmacokinetics and pharmacodynamics of the loop diuretic drug torsemide. *Clin Pharmacol Ther*, 2004. 76(6): p. 557-66.

Vormfelde, S.V., G. Burckhardt, A. Zirk, L. Wojnowski, and J. Brockmöller, Pharmacogenomics of diuretic drugs: data on rare monogenic disorders and on polymorphisms and requirements for further research. *Pharmacogenomics*, 2003. 4(6): p. 701-34.

5. Klinische Arzneimittelforschung und Populationspharmakokinetik/-dynamik

Die Abteilung Klinische Pharmakologie kann entsprechend den geltenden nationalen und internationalen Gesetzen und Verordnungen alle Arten von Untersuchungen zu Medikamenten am Menschen durchführen. Dies umfasst Studien der so genannten Phasen I bis IV, die zur Zulassung neuer Medikamente durch die Behörden erforderlich sind, und weitergehende humanpharmakologische Studien, bei denen es um spezielle Fragen geht, zum Beispiel um Medikamentenwirkungen und Nebenwirkungen beim alten Menschen und bei Patienten mit Leber- und Nierenkrankheiten, oder um Arzneimittelwechselwirkungen. Ein spezieller Schwerpunkt unserer Arbeitsgruppe liegt auf klinischen Studien zu molekulargene-

tisch erklärbaren Ursachen der Variabilität in Arzneimittelwirkungen und Nebenwirkungen.

Ein Schwerpunkt der humanpharmakologischen Studien in den letzten 3 Jahren galt der Bedeutung von Cytochrom-P450-Enzym polymorphismen für Arzneimittelwirkungen und Nebenwirkungen, der Variabilität in der Pharmakokinetik von Psychopharmaka. Daneben wurde im Rahmen von Probandenstudien die Bedeutung von Genpolymorphismen für die Variabilität der Wirkung von diuretisch wirkenden Arzneimitteln untersucht.

Die Erforschung der Ursachen variabler Arzneimittelwirkungen ist ein komplexes Gebiet. Es muss die Variabilität in der Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung der Medikamente (Pharmakokinetik) berücksichtigt werden und zugleich die Variabilität von Rezeptoren, Enzymen und anderen Zielstrukturen von Medikamenten in den Geweben (Pharmakodynamik). Schließlich müssen Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Körpergewicht, Leber- und Nierenfunktion berücksichtigt werden, wenn es darum geht, für die Therapie bedeutende Genvarianten zu identifizieren. Eine moderne Methode, derartige Zusammenhänge zu analysieren ist die so genannte Populationspharmakokinetik, bei der mittels mathematischer Modellbildungen die Zusammenhänge beim Menschen beschrieben und analysiert werden. Eine vielfach verwendete Methode dabei ist das so genannte non-linear mixed effect modelling (NONMEM), ein Verfahren, das erlaubt auch Untersuchungen auszuwerten, wenn vom einzelnen Patienten nur wenige Daten zur Verfügung stehen, was besondere Untersuchungen an kranken Patienten erlaubt, die nicht über Gebühr durch Forschung belastet werden dürfen. Wir gehen davon aus, dass es langfristig nur durch zusammenfassende im Computer berechnete Modellanalysen möglich ist, die Vielzahl der Einflussfaktoren, insbesondere die von uns wissenschaftlich erforschten Genvarianten in der medizinischen Therapie zu berücksichtigen. Ebenso wenden wir bereits jetzt diese Verfahren an, um Experimente besser zu planen und so Studien wesentlich kostengünstiger gestalten zu können.

5. Clinical Drug Research and Population Pharmacokinetics/-dynamics

The Department of Clinical Pharmacology is performing all types of clinical drug research in accordance to national and international law and guidelines. This includes the so called phase I to phase IV drug trials required for approval of new drugs and this also includes specific human pharmacology studies. In the latter type of studies we are analyzing specific questions of clinical drug effects and side effects. Such questions may include drug effects and side effects in elderly patients and in patients with renal or liver function impairment, or drug-drug interactions. A particular research focus is on clinical studies on molecular genetic reasons behind the individual variability in drug effects and side effects. In addition we analyzed in studies in healthy volunteers the impact of gene polymorphisms for variability and side effects of diuretic drugs.

Understanding the complex reasons of the variability of drug effects requires simultaneous consideration of multiple factors. Variability in absorption, distribution and elimination of drugs (pharmacokinetics) has to be considered as well as variability in receptors, enzymes and other target structures of medications (pharmacodynamics). In addition individual factors like age, gender, body weight, liver- and kidney function have to be considered when analyzing questions on therapeutically relevant gene polymorphisms. A modern method for analysis of such complex relationships is the so called population pharmacokinetics, which uses mathematical models to describe and analyze the phenomena observed in humans. One specific technical solution is the non-linear mixed effect modeling (NONMEM), a procedure which can also be applied when only a few data per individual subject exist. This greatly facilitates studies in large populations and in sick patients who cannot participate in complex research procedures. We anticipate that in a long term only comprehensive computer-based simulations and analyses will allow a correct use of pharmacogenetic data in clinical therapy. In addition such models allow a better planning of experiments and a more cost-effective conduct of clinical studies.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. rer. nat. Ingolf Meineke

Kooperationen | Cooperations

Prof. Dr. Johannes Kornhuber, Universität Erlangen

PD Dr. Daniela Kietzmann, Universität Uppsala, Schweden

Dr. Mats Enlund, Vasteras Central Hospital, Schweden

Dr. Dietrich Türck, Boehringer Ingelheim

Prof. Dr. med. Julia Kirchheiner, Universität Ulm

Drittmittelförderung | Funding

Mundipharma GmbH Förderung einer humanpharmakologischen Studie, Auftragsforschung, 2001-2003

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Brockmüller, J., T. Thomsen, M. Wittstock, R. Coupez, H. Lochs, and I. Roots, Pharmacokinetics of levetiracetam in patients with moderate to severe liver cirrhosis (Child-Pugh classes A, B, and C): characterization by dynamic liver function tests. *Clin Pharmacol Ther*, 2005. 77(6): p. 529-41.

Kirchheiner, J., H.B. Henckel, L. Franke, I. Meineke, M. Tzvetkov, R. Uebelhack, I. Roots, and J. Brockmüller, Impact of the CYP2D6 ultra-rapid metabolizer genotype on doxepin pharmacokinetics and serotonin in platelets. *Pharmacogenet Genomics*, 2005. 15(8): p. 579-87.

Kirchheiner, J., H.B. Henckel, I. Meineke, I. Roots, and J. Brockmüller, Impact of the CYP2D6 ultrarapid metabolizer genotype on mirtazapine pharmacokinetics and adverse events in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol*, 2004. 24(6): p. 647-52.

Kirchheiner, J., I. Meineke, G. Müller, S. Bauer, W. Rohde, C. Meisel, I. Roots, and J. Brockmüller, Influence of CYP2C9 and CYP2D6 polymorphisms on the pharmacokinetics of nateglinide in genotyped healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet*, 2004. 43(4): p. 267-78.

Meineke, I. and D. Turck. Population pharmacokinetic analysis of meloxicam in rheumatoid arthritis patients. *Brit J Clin Pharmacol* 2003. 55: p. 32-38

Kirchheiner, J., J. Sasse, I. Meineke, I. Roots, and J. Brockmüller, Trimipramine pharmacokinetics after intravenous and oral administration in carriers of CYP2D6 genotypes predicting poor, extensive and ultrahigh activity. *Pharmacogenetics*, 2003. 13(12): p. 721-8.

Kirchheiner, J., G. Müller, I. Meineke, K.D. Wernecke, I. Roots, and J. Brockmüller, Effects of polymorphisms in CYP2D6, CYP2C9, and CYP2C19 on trimipramine pharmacokinetics. *J Clin Psychopharmacol*, 2003. 23(5): p. 459-66.

Kirchheiner, J., C. Klein, I. Meineke, J. Sasse, U.M. Zanger, T.E. Mürdter, I. Roots, and J. Brockmüller, Bupropion and 4-OH-bupropion pharmacokinetics in relation to genetic polymorphisms in CYP2B6. *Pharmacogenetics*, 2003. 13(10): p. 619-26.

Kirchheiner, J., D. Kudlicz, C. Meisel, S. Bauer, I. Meineke, I. Roots, and J. Brockmüller, Influence of CYP2C9 polymorphisms on the pharmacokinetics and cholesterol-lowering activity of (-)-3S,5R-fluvastatin and (+)-3R,5S-fluvastatin in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther*, 2003. 74(2): p. 186-94.

Kirchheiner, J., I. Meineke, N. Steinbach, C. Meisel, I. Roots, and J. Brockmüller, Pharmacokinetics of diclofenac and inhibition of cyclooxygenases 1 and 2: no relationship to the CYP2C9 genetic polymorphism in humans. *Br J Clin Pharmacol*, 2003. 55(1): p. 51-61.

Anhang | Appendix

Erteilte Rufe (angenommen/abgelehnt)

Awarded Appointments (accepted/rejected)

Herr Dr. med. Leszek Wojnowski hat den Ruf auf eine C3-Professur für das Fach Pharmakologie an der Universität Mainz angenommen

Habilitationen

Kaiser R, Pharmakogenetik des serotonergen und dopaminergen Systems. Habilitation Universität Göttingen 2005.

Diplom- und Masterarbeiten | Diploma and Master Theses

Kühne A, Dipl.-Biol., Charakterisierung der Pharmakokinetik des Zytostatikums Melphalan. Diplomarbeit Universität Göttingen 2004.

Hoffmann M, Dipl.-Biol., Interindividuelle Variabilität in der Enzymaktivität der NAD(P)H-Oxidase in menschlichen Blutzellen und Bedeutung für die Toxizität des Medikaments Doxorubicin. Diplomarbeit Universität Göttingen 2005

Zidek, L, Dipl.-Biol., Populationshäufigkeit und funktionelle Bedeutung angeborener Polymorphismen in den Genen des Transforming Growth Factor β 1 (TGFB1) und dessen Rezeptor (TGFB1R). Diplomarbeit Universität Göttingen 2005

Jeweils in Kooperation mit der Mathematisch Naturwissenschaftlichen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen

Mitgliedschaften und Mitarbeit in wissenschaftlichen Gremien und Kommissionen | Memberships and Activities in Scientific Boards and Committees

Prof. Brockmüller

Mitglied im Editorial Board von

Pharmacogenetics

Clinical Pharmacokinetics

International Journal of Clinical Pharmacology

Universitäre Gremien | University Boards

Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät (Prof. Brockmüller, Dr. Vormfelde)

Arzneimittelkommission (Prof. Brockmüller)

Fachgutachtertätigkeit | Function as Expert Consultant

Diverse DFG Förderanträge (Einzelprojekte und Stipendien)

Prof. Brockmüller, Dr. Vormfelde und Dr. Meineke waren regelmäßig als Gutachter für die wissenschaftlichen Fachzeitschriften:

British Journal of Clinical Pharmacology

Clinical Pharmacology and Therapeutics

Clinical Pharmacokinetics

European Journal of Cancer

European Journal of Clinical Pharmacology

International Journal of Clinical Pharmacology

tätig

Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Schwerpunktförderung, Forschungsförderungsprogramm 2003, Pharmakogenetische Ursachen der interindividuell extremen Variabilität der Pharmakokinetik des Zytostatikums Melphalan und der Intensität der Nebenwirkungen, Kaiser Rolf

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2004, Genetische Polymorphismen im NAD(P)H-Oxidase-Komplex: Implikationen für die Toxizität wichtiger Medikamente, Tzvetkov Mladen

Firmenkooperationen | Industrial Cooperations

Merz Pharma, Frankfurt

Roche Diagnostics, Mannheim

Schering AG, Berlin