

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 13.08.2009 • Poprawiono/Corrected: 15.09.2009 • Zaakceptowano/Accepted: 15.09.2009

© Akademia Medycyny

Znaczenie zmienności genetycznej dla farmakodynamiki i farmakokinetyki propofolu w organizmie człowieka

The role of genetic polymorphism in pharmacodynamics and pharmacokinetics of propofol in humans

Joanna Tyczka

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Wielkopolskie Centrum Pulmonologii i Torakochirurgii w Poznaniu



Streszczenie

Farmakogenetyka zajmuje się wpływem zmienności genetycznej człowieka na występowanie międzyosobniczych różnic w skuteczności i działaniach niepożądanych leków. Propofol wywołuje efekt anestetyczny poprzez aktywację receptora GABAA, a w jego metabolizmie uczestniczą cytochrom P450 (CYP2B6) oraz glukuronylotransferaza UGT1A9. Zmiany w obrębie genów kodujących te białka czynnościowe mogą wiązać się z odmienną siłą działania bądź nietypowym czasem działania propofolu. W opublikowanych dotychczas nielicznych badaniach klinicznych nie potwierdzono znaczenia polimorfizmu genów kodujących receptor GABAA dla przebiegu znieczulenia. Natomiast w obrębie genów kodujących enzymy odpowiedzialne za metabolizm propofolu stwierdzono występowanie polimorfizmów wiążących się zarówno ze zwiększeniem, jak i ze zmniejszeniem ich aktywności. Najbliższe lata będą prawdopodobnie okresem dalszych badań nad farmakogenetyką leków znieczulenia ogólnego i możliwościami jej zastosowania w codziennej praktyce klinicznej. *Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 492-498.*

Słowa kluczowe: anestezja dożylna, propofol, farmakogenetyka

Summary

Pharmacogenetics evaluates the influence of the genetic polymorphism on interindividual differences in effectiveness and side effects of pharmacological agents. Propofol acts by activation of the GABA_A receptor and is metabolized with cytochrom P450 (CYP2B6) and glucuronosyltransferase UGT1A9. Mutations in genes coding these proteins may be responsible for changed anesthetic effect. Results of a few published clinical studies concerning polymorphism in genes for GABA_A receptor and its effects on anesthesia course are negative. Polymorphism found in genes coding propofol metabolizing enzymes results in both increase and decrease in their activity. In the nearest future further research in pharmacogenetics of anaesthetic agents and its clinical usefulness is expected. *Anestezjologia i Ratownictwo 2009; 3: 492-498.*

Keywords: intravenous anaesthesia, propofol, pharmacogenetics

Farmakogenetyka stanowi gwałtownie rozwijający się w ostatnim dziesięcioleciu dział farmakologii klinicznej zajmujący się genetycznymi uwarunkowaniami działania leków w organizmie człowieka. Znane od dawna międzypersonalne różnice w skuteczności i występowaniu działań ubocznych leków mają częściowo podłoże genetyczne [1,2].

Zmienność genetyczna (polimorfizm) DNA polega na istnieniu różnych wariantów określonego fragmentu materiału genetycznego. Najczęstszy jej rodzaj to polimorfizm pojedynczych nukleotydów (*SNP-single nucleotid polymorphism*) występujący z częstością co najmniej jednej zmiany na tysiąc nukleotydów, polegający na zastąpieniu jednej zasady w danej pozycji na łańcuchu DNA inną. Jeżeli SNP położony jest w obszarze kodującym genu, zmiana DNA może prowadzić do zmiany sekwencji aminokwasów kodowanego białka. Ponieważ kod genetyczny jest zdegenerowany, co oznacza, że niektóre aminokwasy kodowane są przez kilka tripletów nukleotydów, SNP zmieniające strukturę białka musi być niesynonimiczne, czyli prowadzące do zmiany kodowanego aminokwasu. Z kolei SNP położone w obrębie części regulatorowej DNA mogą odpowiadać za zmiany w transkrypcji i ekspresji genu, powodując zmiany ilościowe kodowanego białka [3,4]. Zmieniona sekwencja aminokwasów wchodzących w skład białek czynnościowych odpowiedzialnych za działanie, metabolizm i wydalanie leku może wpływać na ich funkcję, przyczyniając się zarówno do zwiększenia, jak i zmniejszenia aktywności leku w organizmie. Manifestacja kliniczna w przypadku wystąpienia polimorfizmu genetycznego polegać może na zbyt silnym działaniu leku i występowaniu działań niepożądanych, jak i braku skuteczności stosowanego leku.

Przykładem może być tutaj zmienność występująca w obrębie genu kodującego białko tworzące receptor opioidowy μ_1 (OPRM1). SNP polegające na zamianie w pozycji 118 guaniny na adeninę (118A>G), co powoduje zmianę 1 aminokwasu - asparaginy na kwas asparaginowy w pozycji 40 cząsteczki białka wchodzącego w skład receptora, spotykane jest u 10-14% populacji kaukaskiej i wiąże się ze zwiększeniem zapotrzebowania na morfinę podczas leczenia bólu [5].

Farmakogenetyka propofolu jest poznana w znacznie mniejszym stopniu. Szybkie i krótkie działanie tego leku związane jest z dobrym przenikaniem przez barierę krew-mózg oraz szybką redystrybucją prowadzącą do obniżenia jego stężenia we krwi [6,7]. Metabolizm propofolu ma miejsce głównie w wątrobie,

w niewielkim stopniu w nerkach [8,9]. Potencjalne białka czynnościowe, których zmienność może mieć wpływ na zapotrzebowanie na lek oraz czas jego działania to receptory, z którymi propofol wchodzi w interakcję w OUN oraz enzymy metabolizujące propofol do nieaktywnych produktów.

Propofol wywołuje efekt anestetyczny poprzez związanie się z miejscem allosterycznym receptora GABA_A w interneuronach hamujących w ośrodkowym układzie nerwowym, co prowadzi do konformacji receptora, otwarcia kanału chlorkowego i przedłużonej hiperpolaryzacji błony komórkowej [10-14]. Receptor GABA_A jest heterooligomerycznym zbudowanym z 5 podjednostek. Zidentyfikowano do tej pory 6 podjednostek α ($\alpha 1$ - $\alpha 6$), 4 podjednostki β ($\beta 1$, $\beta 3$ oraz 2 odmiany podjednostki $\beta 2$ o różnej masie cząsteczkowej 54 i 56 kD), 3 podjednostki γ ($\gamma 1$ i $\gamma 2$ i $\gamma 3$ występujące w odmianach S i L) oraz podjednostki δ , ϵ , θ , ρ , π . [15-18]. Podjednostki występują z różną częstością w różnych strukturach OUN, a ich kombinacje tworzą receptory charakteryzujące się odmiennym powinowactwem do GABA i właściwościami farmakologicznymi [12,19-26].

Propofol w stężeniu 1-10 μ M potencjalizuje działanie GABA na receptor GABA_A, natomiast w stężeniach pow. 10-25 μ M wywiera bezpośrednie działanie aktywujące receptory GABA_A [27,28]. Potencjalizacja i bezpośredni efekt propofolu przypuszczalnie zależy od innych miejsc wiązania receptora z ligandem (np. podjednostka β jest miejscem działania propofolu podczas aktywacji bezpośredniej, ale nie jest niezbędna dla potencjalizacji działania GABA [29]).

Z badań elektrofizjologicznych wynika, że bezpośrednia aktywacja receptora GABA_A odbywa się głównie poprzez działanie leku na podjednostki beta: $\beta 3$ i $\beta 2$ (54 Daltony) oraz $\beta 1$, natomiast działanie potencjalizujące aktywację receptora przez GABA jest najsilniejsze, gdy w skład receptora wchodzi podjednostki $\gamma 2S$ i $\gamma 2L$, w towarzystwie podjednostek $\beta 2$ i ewentualnie $\alpha 2$ [30-33]. Efekt działania propofolu jest zwiększony także wtedy, gdy w skład pentameru wchodzi podjednostka θ [34].

Stężenie anestetyczne propofolu 3 μ g/ml odpowiada 16,8 μ M, a napływ jonów chlorkowych po bezpośredniej aktywacji receptora przez propofol jest największy po 2 min i utrzymuje się przez 5 min, powodując przedłużoną hiperpolaryzację błony komórkowej odpowiedzialną za działanie anestetyczne propofolu. Natomiast GABA wywołuje krótkotrwały prąd jonowy

już po 10 sekundach od aktywacji [20].

W genomie ludzkim zidentyfikowano 19 genów kodujących podjednostki receptora GABA_A w większości połączonych w klaster:

1. w chromosomie 5q34 (GABRB2 - kodujący podjednostkę β 2, GABRA6, GABRA1, GABRAG2, GABRP),
2. w chromosomie Xq28 (GABRA3, GABRE, prawdopodobnie GABRB4) [17],
3. w chromosomie 4p12 (GABRG1, GABRA2, GABRA4, GABRB1),
4. w chromosomie 15 (GABRG3, GABRA5, GABRB3) [35].

Najczęściej występująca w OUN izoforma receptora GABA (75%) zbudowana jest z podjednostek α 1, β 2, i γ 2 – kodowanych przez klaster genów 5q34, odcinek obejmujący 860 kb.

Dane dotyczące właściwości farmakologicznych poszczególnych podjednostek i ich kombinacji pochodzą z badań elektrofizjologicznych przy użyciu oocytów żaby *Xenopus laevis* z wprowadzonymi genami kodującymi receptor GABA, natomiast badania behawioralne prowadzone były na transgenicznym myszach [15,36].

Badania dotyczące zmienności receptora GABA_A u człowieka w kontekście wrażliwości na propofol są nieliczne. Opublikowane niedawno badanie kliniczne nie wykazało wpływu polimorfizmu genu kodującego podjednostkę epsilon na zapotrzebowanie na propofol i profil wybudzenia [37]. Nie badano natomiast polimorfizmu w genach dla pozostałych podjednostek. Wybór badanej podjednostki spowodowany był lokalizacją genu w chromosomie X, mogącą powodować znane od dawna różnice w działaniu propofolu u obu płci. Z drugiej strony natomiast wiadomo, że w badaniach elektrofizjologicznych wykazano brak wpływu lub nawet zmniejszenie wrażliwości receptora zawierającego tę podjednostkę na propofol.

Niektóre schorzenia neurologiczne (padaczka, autyzm, schizofrenia, ADHD) oraz psychiatryczne (zespół lęku napadowego i pourazowego, uzależnienie od alkoholu, leków i nikotyny), związane są z uwarunkowanymi genetycznie zmianami w obrębie receptora GABA_A. Stąd być może w dalszych badaniach nad farmakogenetyką propofolu należy uwzględnić polimorfizm genetyczny stwierdzony w publikowanych na ten temat pracach:

- u chorych z autyzmem - SNP w obrębie GABRA4, interakcje pomiędzy GABRA2 i GABRA4 oraz

GABRA4 i GABRB1, GABRB3, GABRG3 [38-42],
- u chorych na schizofrenię - polimorfizm GABRA1, GABRA6, GABRP [43]

- u chorych na padaczkę typu młodzieńczego - polimorfizm GABRA1, GABRG2, GABRD, w przypadku występowania drgawek gorączkowych - GABRG2 [44,45],
- w przypadku uzależnienia od alkoholu: SNP w obrębie GABRA1, GABRA2, GABRA6 [46] i nikotyny: SNP w obrębie GABRA4, GABRA2, GABRE [47].

Eliminacja propofolu z organizmu człowieka opiera się w 60-70% na sprzęganiu z kwasem glukuronowym w wątrobie i wydalaniu z moczem, natomiast 30-40% propofolu ulega hydroksylacji i sprzęganiu do 3 głównych metabolitów: glukuronylo-1- lub 4-(2,6-diizopropyl-1-4-chinolu) oraz siarczano 4-(2,6-diizopropyl-1-4-chinolu) [48,49]. Pozawątrobowy metabolizm propofolu stwierdzono w nerkach. Badania dotyczące metabolizmu leku w mózgu i płucach przyniosły kontrowersyjne wyniki [8,9,50].

Sprzęganie propofolu z kwasem glukuronowym odbywa się przy udziale UDP-glukurozylotransferazy (UGT), natomiast za hydroksylację propofolu odpowiada cytochrom P450 (CYP) [51,52]. W dalszych etapach metabolizmu propofolu biorą udział NADH: chinonowa oksydoreduktaza (NQO1) i sulfotransferaza (SULT1A1) [2].

Zmienność genetyczna w obrębie genów dla UGT1A9 i CYP2B6 odpowiada za opisywane 17-20-krotne różnice aktywności tych enzymów, mogące mieć kliniczne znaczenie dla indukcji znieczulenia i przebiegu wybudzenia się chorego. Zjawisko polimorfizmu genetycznego jest nasilone także w obrębie genów kodujących NQO1 i SULT [53,54].

UGT1A9 jest jedyną izoformą enzymu metabolizującą propofol na drodze sprzęgania z kwasem glukuronowym w wątrobie. W genie dla UGT1A9 położonym na chromosomie 2q37 mogą występować allele odpowiadające za zmniejszenie aktywności glukuronidacji. Allel UGT1A9*3 (M33T) występujący u rasy kaukaskiej z częstością około 3,6% wiąże się z zmniejszeniem do 4% metabolizmu leku przeciwnowotworowego irinotekanu [55]. Stwierdzone w populacji japońskiej SNP w allelu UGT1A9*5 powodujące zmianę D256N i Y483D prowadziły do zmniejszenia glukuronidacji propofolu do 19% i 57% w stosunku do „dzikiego” allelu [51]. Stwierdzono także występowanie alleli C3Y, Y242X odpowiedzialnych za zmniejszenie

aktywności UGT1A9, jednak ich znaczenie kliniczne jest ograniczone ze względu na rzadkie występowanie w populacji. Opisano również polimorfizmy promotora genu UGT1A9 (-275 i -2152) powodujące wyższą aktywność enzymu [56].

Hydroksylacja propofolu odbywa się głównie w wyniku działania izoformy CYP2B6, w mniejszym stopniu CYP2C9 w mikrosomach wątroby. Wykazano ponad 19-krotne różnice aktywności CYP2B6 [57] związane z jego polimorfizmem genetycznym, wyrażonym najsilniej ze wszystkich izoform CYP. Zidentyfikowano ponad 100 SNP w obrębie 28 alleli (*The Human Cytochrome P450 Allele Nomenclature Committee*). Częstość występowania niektórych sięga od 5% do nawet 50% populacji [52]. Mogą one odpowiadać za nieprzewidziane efekty lub działania niepożądane występujące podczas stosowania leku. Kliniczne znaczenie przypisuje się 6 allelom CYP2B6*2 do*7. Najczęściej opisywane to CYP2B6*4 (K262R, ekson 5) powodujący 1,6-krotne zwiększenie aktywności metabolizmu, CYP2B6*5 (R487C, ekson 9) – 8-krotne zmniejszenie ekspresji i aktywności, CYP2B6*6 (Q172H, K262R), 25% populacji kaukaskiej- 4-krotne zmniejszenie aktywności [58-60].

Kombinacje tych alleli mogą powodować sumujący się lub niwelujący wzajemnie efekt na ekspresję i aktywność CYP2B6, w końcowym efekcie wpływając na dawkę leku niezbędną do osiągnięcia i utrzymania zamierzonej głębokości znieczulenia oraz na czas wybudzania się chorych „wolno metabolizujących” i „szybko metabolizujących” [57,58].

Rozwój i dostępność metod biotechnologii sprawia, że stajemy się świadkami zastosowania osiągnięć genetyki w działalności klinicznej. Farmakogenetyka znajduje już obecnie miejsce w onkologii dla przewidywania skuteczności i działań niepożądanych cytostatyków, w leczeniu AIDS lekami przeciwwirusowymi o dużej toksyczności czy w transplantologii do oceny wrażliwości na leczenie immunosupresyjne [61]. Są to dziedziny medycyny, w których koszty leczenia są ogromne i zastosowanie oceny zmian w genomie pacjenta mogących mieć wpływ na leczenie ma uzasadnienie ekonomiczne. Drugim obszarem badań farmakogenetycznych jest terapia chorób występujących bardzo często, lecz obarczonych małą skutecznością zastosowanego

leczenia związaną z trudnościami w indywidualnym doborze dawki leku. Zaliczyć tu można leczenie lekami przeciwdepresyjnymi w psychiatrii i środkami przeciwplatekowymi w kardiologii [62].

Można sobie zadawać pytanie, czy znajomość uwarunkowanej genetycznie wrażliwości chorego na leki stosowane w anestezji ma sens praktyczny. Dysponujemy przecież możliwością monitorowania głębokości znieczulenia nie tylko na podstawie prostych parametrów hemodynamicznych, ale także różnych metod śródoperacyjnej analizy elektroencefalogramu. Z drugiej strony można łatwo wyobrazić sobie, jaki komfort dla anestezjologa stanowiłoby określenie „charakterystyki metabolicznej” pacjenta przed operacją. Dobieranie dawki leku jeszcze przed rozpoczęciem zabiegu znacznie zwiększyłoby bezpieczeństwo chorych z upośledzoną kurczliwością mięśnia sercowego, skróciło czas wybudzania, nadzoru pooperacyjnego i poprawiło komfort okresu pooperacyjnego, co ma szczególne znaczenie zwłaszcza dla chorych poddawanych zabiegom chirurgii jednego dnia. Być może także pozwoliłoby na uchronienie chorych przed wystąpieniem PRIS (*propofol infusion syndrom*), zespołu charakteryzującego się ciężkimi zaburzeniami hemodynamicznymi, bradykardią prowadzącą do asystolii, kwasicą metaboliczną i mioglobinurią lub rhabdomyolizą u chorych poddanych długotrwałemu znieczuleniu lub sedacji propofolem [63]. Z całą pewnością ocena polimorfizmu genetycznego umożliwi w przyszłości badania przesiewowe u chorych z rodzin, w których występowały reakcje niepożądane podczas znieczulenia. Powszechnie dostępne dzisiaj określenie mutacji w genie BRCA wiążącej się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia raka piersi u kobiet też jeszcze kilkanaście lat temu wydawało się melodią odległej przyszłości.

Adres do korespondencji:

Joanna Tyczka
Wielkopolskie Centrum Pulmonologii
i Torakochirurgii
ul. Szamarzewskiego 62;
60-569 Poznań
Tel.: (+48 61) 6654243
E-mail: jtyczka@op.pl

Piśmiennictwo

1. Searle R, Hopkins PM. Pharmacogenomic variability and anaesthesia. *Br J Anaesth* 2009;103:14-25.
2. Restrepo JG, Garcia-Martín E, Martínez C, Agúndez JA. Polymorphic drug metabolism in anaesthesia *Curr Drug Metab* 2009;10:236-46.
3. Passarge E. Genetyka. Ilustrowany przewodnik. Warszawa: PZWL;2004:62-72.
4. Oniszczenko W, Dragan W. Genetyka zachowania w psychologii i psychiatrii. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe Scholar;2008:26-9, 138-40, 143-7.
5. Klepstad P, Ragvag TT, Kaasa S, Holthe M, Dale O, Borchgrevink PC i wsp. The 118A>G polymorphism in the human μ -opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:1232-8.
6. Morgan DJ, Campbell GA, Crankshaw DP. Pharmacokinetics of propofol when given by intravenous infusion. *Br Clin Pharmacol* 1990;30:144-8.
7. Kanto J, Gepts E. Pharmacokinetic implications for the clinical use of propofol. *Clin Pharmacokinet* 1989;17:308-26.
8. Chen YZ, Zhu SM, He HL, Xu JH, Huang SQ, Chen QL. Do the lungs contribute to propofol elimination in patients during orthotopic liver transplantation without veno-venous bypass? *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006;5:511-4.
9. Hiraoka H, Yamamoto K, Miyoshi S, Morita T, Nakamura K, Kadoi Y i wsp. Kidneys contribute to the extrahepatic clearance of propofol in humans, but not lungs and brain. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:176-82.
10. Franks NP. Molecular targets underlying general anaesthesia. *Br J Pharmacol* 2006;147 Suppl 1:S72-81. Review.
11. Patten D, Foxon GR, Martin KF, Halliwell RF. An electrophysiological study of the effects of propofol on native neuronal ligand-gated ion channels. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2001;28:451-8.
12. Harris RA, Mihic SJ, Dildy-Mayfield JE, Machu TK. Actions of anesthetics on ligand-gated ion channels: role of receptor subunit composition. *FASEB J* 1995;9:1454-62. Review.
13. O'Shea SM, Wong LC, Harrison NL. Propofol increases agonist efficacy at the GABA (A) receptor. *Brain Res* 2000;852:344-8.
14. Uchida I, Li L, Yang J. The role of the GABA(A) receptor α 1 subunit N-terminal extracellular domain in propofol potentiation of chloride current. *Neuropharmacology* 1997;36:1611-21.
15. Wang TL, Guggino WB, Cutting GR. A novel gamma-aminobutyric acid receptor subunit (ρ 2) cloned from human retina forms bicuculline-insensitive homooligomeric receptors in *Xenopus* oocytes. *J Neurosci* 1994;14:6524-31.
16. Whitemore ER, Yang W, Drewe JA, Woodward RM. Pharmacology of the human gamma-aminobutyric acid A receptor α 4 subunit expressed in *Xenopus laevis* oocytes. *Mol Pharmacol* 1996;50:1364-75.
17. Wilke K, Gaul R, Klauck SM, Poustka A. A gene in human chromosome band Xq28 (GABRE) defines a putative new subunit class of the GABA (A) neurotransmitter receptor. *Genomics* 1997;45:1-10.
18. Davies PA, Hanna MC, Hales TG, Kirchner EF. Insensitivity to anaesthetic agents conferred by a class of GABA (A) receptor subunit. *Nature* 1997;385:820-3.
19. Lingamaneni R, Krasowski MD, Jenkins A, Truong T, Gruntau AL, Blackbeer J i wsp. Anesthetic properties of 4-Iodopropofol. *Anesthesiology* 2001;94:1050-7.
20. Sanna E, Mascia MP, Klein RL, Whiting PJ, Biggio G, Harris RA. Actions of the general anesthetic propofol on recombinant human GABAA receptors: influence of receptor subunits. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;274:353-60.
21. Reynolds DS, Rosahl TW, Cirone J, O'Meara GF, Haythornthwaite A, Newman RJ i wsp. Sedation and anesthesia mediated by distinct GABA(A) receptor isoforms. *J Neurosci* 2003;23:8608-17.
22. Qian H, Ripps H. Response kinetics and pharmacological properties of heteromeric receptors formed by coassembly of GABA ρ - and gamma 2-subunits. *Proc Biol Sci* 1999;266:2419-25.
23. Hadingham KL, Wingrove PB, Wafford KA, Bain C, Kemp JA, Palmer KJ i wsp. Role of the beta subunit in determining the pharmacology of human gamma-aminobutyric acid type A receptors. *Mol Pharmacol* 1993;44:1211-8.
24. Boulineau N, Baur R, Minier F, Sigel E. Consequence of the presence of two different beta subunit isoforms in a GABA(A) receptor. *J Neurochem* 2005;95:1724-31.
25. Ymer S, Draguhn A, Wisden W, Werner P, Keinänen K, Schofield PR i wsp. Structural and functional characterization of the gamma 1 subunit of GABAA/benzodiazepine receptors. *EMBO J* 1990;9:3261-7.
26. Horne AL, Harness PC, Hadingham KL, Whiting P, Kemp JA. The influence of the gamma 2L subunit on the modulation of responses to GABAA receptor activation. *Br J Pharmacology* 1993;108:711-6.
27. Sana E, Giraud F, Harris RA. Novel properties of chromomeric beta1 gamma-amino butyric acid type A receptors: actions of the anesthetics propofol and pentobarbital. *Mol Pharmacol* 1995;47:213-7.
28. Krasowski MD, Koltchine VV, Rick CE, Ye Q, Finn SE, Harrison NL. Propofol and other intravenous anesthetics have sites of action on the gamma-aminobutyric acid type A receptor distinct from that for isoflurane. *Mol Pharmacol* 1998;53:530-8.
29. Williams DB, Akabas MH. Structural evidence that propofol stabilizes different GABA(A) receptor states at potentiating and activating concentrations. *J Neurosci* 2002;22:7417-24.
30. Bali M, Akabas MH. Defining the propofol binding site location on the GABAA receptor. *Mol Pharmacol* 2004;65:68-76.

31. Mascia MP, Trudell JR, Harris RA. Specific binding sites for alcohols and anesthetics on ligand-gated ion channels. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:9305-10.
32. Björnström K, Eintrei C. The difference between sleep and anaesthesia is in the intracellular signal: propofol and GABA use different subtypes of the GABA(A) receptor beta subunit and vary in their interaction with actin. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:157-64.
33. Björnström K, Turina D, Loverock A, Lundgren S, Wijkman M, Lindroth M i wsp. Characterisation of the signal transduction cascade caused by propofol in rat neurons: from the GABA(A) receptor to the cytoskeleton. *J Physiol Pharmacol* 2008;59:617-32.
34. Ranna M, Sinkkonen ST, Möykkynen T, Uusi-Oukari M, Korpi ER. Impact of epsilon and theta subunits on pharmacological properties of alpha3beta1 GABAA receptors expressed in *Xenopus* oocytes. *BMC Pharmacol* 2006;6:1.
35. Tsang SY, Ng SK, Xu Z, Xue H. The evolution of GABAA receptor-like genes. *Mol Biol Evol* 2007;24:599-610.
36. Chandra D, Korpi ER, Miralles CP, De Blas AL, Homanics GE. GABAA receptor gamma 2 subunit knockdown mice have enhanced anxiety-like behavior but unaltered hypnotic response to benzodiazepines. *BMC Neurosci* 2005;6:30.
37. Iohom G, Chonghaile M Ni, O'Brian JK, Cunningham AJ, Fitzgerald DF, Shields DC. An investigation of potential genetic determinants of propofol requirements and recovery from anaesthesia. *EJA* 2007;24:912-9.
38. Collins AL, Ma D, Whitehead PL, Martin ER, Wright HH, Abramson RK i wsp. Investigation of autism and GABA receptor subunit genes in multiple ethnic groups. *Neurogenetics* 2006;7:167-74.
39. Ma DQ, Whitehead PL, Menold MM, Martin ER, Ashley-Koch AE, Mei H i wsp. Identification of significant association and gene-gene interaction of GABA receptor subunit genes in autism. *Am J Hum Genet* 2005;77:377-88.
40. Ashley-Koch AE, Mei H, Jaworski J, Ma DQ, Ritchie MD, Menold MM i wsp. An analysis paradigm for investigating multi-locus effects in complex disease: examination of three GABA receptor subunit genes on 15q11-q13 as risk factors for autistic disorder. *Ann Hum Genet* 2006;70:281-92.
41. Muhle R, Trentacoste SV, Rapin I. The genetics of autism. *Pediatrics* 2004;113:472-86.
42. Hogart A, Nagarajan RP, Patzel KA, Yasui DH, Lasalle JM. 15q11-13 GABAA receptor genes are normally biallelically expressed in brain yet are subject to epigenetic dysregulation in autism-spectrum disorders. *Hum Mol Genet* 2007;16:691-703.
43. Petryshen TL, Middleton FA, Tahl AR, Rockwell GN, Purcell S, Aldinger KA i wsp. Genetic investigation of chromosome 5q GABAA receptor subunit genes in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2005;10:1057, 1074-88.
44. Delgado-Escueta AV. Advances in genetics of juvenile myoclonic epilepsies. *Epilepsy Curr* 2007;7:61-7.
45. Ma S, Blair MA, Abou-Khalil B, Lagrange AH, Gurnett CA, Heder P. Mutations in the GABRA1 and EFHC1 genes are rare in familial juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Res* 2006;71:129-34. Epub 2006 Jul 1.
46. Park CS, Park SY, Lee CS, Sohn JW, Hahn GH, Kim BJ. Association between alcoholism and the genetic polymorphisms of the GABAA receptor genes on chromosome 5q33-34 in Korean population. *J Korean Med Sci* 2006;21:533-41.
47. Agrawal A, Pergadia ML, Saccone SF, Hinrichs AL, Lessov-Schlaggar CN, Saccone NL i wsp. Gamma-aminobutyric acid receptor genes and nicotine dependence: evidence for association from a case-control study. *Addiction* 2008;103:1027-38.
48. Shimizu M, Matsumoto Y, Tatsuno M, Fukuoka M. Glucuronidation of propofol and its analogs by human and rat liver microsomes. *Biol Pharm Bull* 2003;26:216-9.
49. Favetta P, Degoute CS, Perdrix JP, Dufresne C, Bouliet R, Guitton J. Propofol metabolites in man following propofol induction and maintenance. *Br J Anaesth* 2002;88:653-8.
50. Dawidowicz AL, Fornal E, Mardarowicz M, Fijalkowska A. The role of human lungs in the biotransformation of propofol. *Anesthesiology* 2000;93:992-7.
51. Takahashi H, Maruo Y, Mori A, Iwai M, Sato H, Takeuchi Y. Effect of D256N and Y483D on propofol glucuronidation by human uridine 5'-diphosphate glucuronosyltransferase (UGT1A9). *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008;103:131-6.
52. Zanger UM, Klein K, Saussele T, Bliedernicht J, Hofmann MH, Schwab M. Polymorphic CYP2B6: molecular mechanisms and emerging clinical significance. *Pharmacogenomics* 2007;8:743-5.
53. Wang Y, Spitz MR, Tsou AM, Zhang K, Makan N, Wu X. Sulfotransferase (SULT) 1A1 polymorphism as a predisposition factor for lung cancer: a case-control analysis. *Lung Cancer* 2002;35:137-42.
54. Ross D, Kepa JK, Winski SL, Beall HD, Anwar A, Siegel D. NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 (NQO1): chemoprotection, bioactivation, gene regulation and genetic polymorphisms. *Chem Biol Interact* 2000;129:77-97.
55. Villeneuve L, Girard H, Fortier LC, Gagné JF, Guillemette C. Novel functional polymorphisms in the UGT1A7 and UGT1A9 glucuronidating enzymes in Caucasian and African-American subjects and their impact on the metabolism of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin and flavopiridol anticancer drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;307:117-28.
56. Girard H, Court MH, Bernard O, Fortier LC, Villeneuve L, Hao Q i wsp. Identification of common polymorphisms in the promoter of the UGT1A9 gene: evidence that UGT1A9 protein and activity levels are strongly genetically controlled in the liver. *Pharmacogenetics* 2004;14:501-15.
57. Court MH, Duan SX, Hesse LM, Venkatakrishnan K, Greenblatt DJ. Cytochrome P-450 2B6 is responsible for interindividual variability of propofol hydroxylation by human liver microsomes. *Anesthesiology* 2001;94:110-9.
58. Kirchheiner J, Klein C, Meineke I, Sasse J, Zanger UM, Mürdter TE i wsp. Bupropion and 4-OH-bupropion pharmacokinetics in relation to genetic polymorphisms in CYP2B6. *Pharmacogenetics* 2003;13:619-26.

59. Lang T, Klein K, Fischer J, Nüssler AK, Neuhaus P, Hofmann U i wsp. Extensive genetic polymorphism in the human CYP2B6 gene with impact on expression and function in human liver. *Pharmacogenetics* 2001;11:399-415.
60. Xie HJ, Yasar U, Lundgren S, Griskevicius L, Terelius Y, Hassan M i wsp. Role of polymorphic human CYP2B6 in cyclophosphamide bioactivation. *Pharmacogenomics J* 2003;3:53-62.
61. Rotger M, Tegude H, Colombo S, Cavassini M, Furrer H, Décosterd L i wsp. Predictive value of known and novel alleles of CYP2B6 for efavirenz plasma concentrations in HIV-infected individuals. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:557-66.
62. Kirchheiner J, Bertilsson L, Bruus H, Wolff A, Roots I, Bauer M. Individualized medicine - implementation of pharmacogenetic diagnostics in antidepressant drug treatment of major depressive disorders. *Pharmacopsychiatry* 2003;36 Suppl 3:S235-43.
63. Fudickar A, Bein B. Propofol infusion syndrome: update of clinical manifestation and pathophysiology. *Minerva Anesthesiol* 2009;75:339-44.