

천식 약물유전체 연구에서 시스템 생물학 접근

박흥우

서울대학교 의과대학 내과학교실

Systems biology approaches in asthma pharmacogenomics study

Heung-Woo Park

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

The response to drug treatment in asthma is a complex trait and is markedly variable even in patients with apparently similar clinical features. Pharmacogenomics is a study of variations of human genome characteristics as related to drug response. A traditional candidate-gene approach and genome-wide association studies have provided an increasing list of genes and variants that was associated with asthma medications. However, as phenotypic variations arises from a network of complex interactions among genetic and environmental factors, rather than individual genes, a multidisciplinary, system-level approach is required in order to understand the interrelationships among these factors. Systems biology that studies organisms as integrated and interacting networks of genes, proteins and biochemical reactions can contribute to this. It is likely that the combination of network modeling, functional validation, and integrative -Omics will be needed to move asthma pharmacogenomics closer to clinical relevance. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2014;2:326-331)

Keywords: Asthma, Pharmacogenetics, Systems biology

서론

천식에서 약물 치료 반응은 매우 복잡한 특성으로, 유사한 임상 특징을 보이는 환자에서도 현저한 차이를 나타낼 수 있다.¹⁾ 실제로 천식 치료에 널리 사용되는 흡입용 베타2항진제, 흡입용 스테로이드제 및 경구용 류코트리엔 길항제 반응에 있어 개인별 큰 차이가 알려져 있다.¹⁻⁴⁾ 약물 반응의 개인 차이는 천식의 중증도 및 유형(표현형), 나이, 동반 질환, 함께 사용하는 약물(약물-약물 상호 작용) 및 환경 요인(예를 들면 식이요법) 등 여러 가지 요인에서 기인할 수 있다. 여기에 유전 인자가 어느 정도까지 기여하는지 아직 명확하지 않지만 천식 치료에 따른 폐기능의 호전이나 비특이적 기관지과민성 호전 정도의 집단 내 상관관계수(intraclass correlation coefficient)가 상당히 크다는 점을 고려하면 개개인 치료 반응은 상당 부분 내재적 요인, 즉 유전 인자가 결정할 것으로 생각하고 있다.³⁾ 약물유전체(pharmacogenomics)는 약물 반응과 관련된 DNA와 RNA 변이를 연구하는 학문으로 정의할 수 있다.⁵⁾ 약물유전체 연구에서

구에서 궁극적으로 찾고자 하는 유전 변이는 약물 치료로부터 도움을 받을 환자나 약물이 가장 큰 효과를 보일 수 있는 조건을 찾아내기 위한 조정자(moderator)와 약물 작용 기전에 직간접적으로 관여하여 매개하는 매개자(mediator)로 크게 나누어 볼 수 있다 (Fig. 1). Moderator의 예로는, V600E 돌연변이를 가진 전이성 흑색종 환자에서 중앙 유전자 BRAF 억제제 치료가 매우 효과적이고,⁶⁾ HLA-B*1502 대립 유전자를 가진 환자에서 중증 피부 약물유해반응을 피하기 위해 카바마제핀 투여를 금지하는 것을 생각해 볼 수 있다.⁷⁾ 천식 치료에 있어서는 Th2 활성도에 대한 대리 표지자(surrogate marker)로서 혈중 periostin 농도가 interleukin 13 항체 치료의 좋은 지표인 것이 일례다.⁸⁾ Mediator로는 와파린 대사에 관여하는 CYP2C9, VKORC1 유전자 변이가 와파린 투여 용량 결정에 사용될 수 있는 것이 좋은 예이며⁹⁾ 천식 치료에서는 ADRB2 유전자 다형성이 흡입용 베타2항진제의 효과에 영향을 미치는 것을 예로 생각해 볼 수 있다.¹⁰⁾

Correspondence to: Heung-Woo Park

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-744, Korea

Tel: +82-2-2072-0699, Fax: +82-2-742-3291, E-mail: guinea71@snu.ac.kr

Received: August 21, 2014 Revised: September 14, 2014 Accepted: September 16, 2014

© 2014 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative

Commons Attribution Non-Commercial License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

기존의 천식 약물유전체 연구

지금까지 약물 치료의 효과에서 **moderator** 혹은 **mediator** 역할

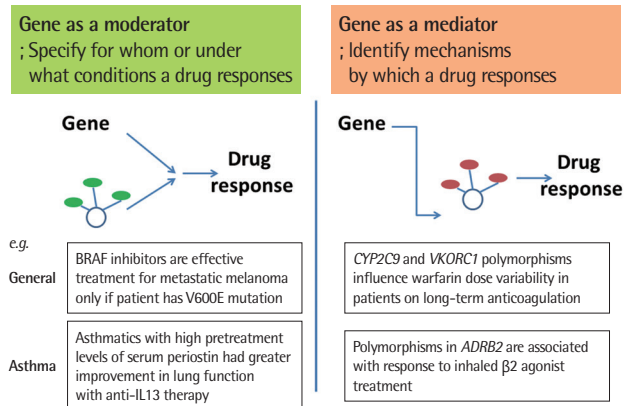


Fig. 1. General purpose of a pharmacogenomics study. IL, interleukin.

Table 1. Typical examples of pharmacogenomics study in asthma using candidate gene approach or GWAS

Approach and drug classes	Gene	Associated variants	Comments	Reference
Candidate gene approach				
Inhaled β_2 -agonists	<i>ADRB2</i>	rs1042713 (Gly16Arg)	Drug receptors have been thought to be optimal targets in pharmacogenomics studies.	10
	<i>ARG1</i>	rs2781659	Given that a response to inhaled β_2 -agonists in asthma is a complex phenotype, they selected targets by screening variants in the β_2 adrenergic pathways.	16
	<i>THRB</i>	rs892940	They hypothesized that genes regulated by in vitro exposure to isoproterenol (β_2 -agonist) would be good candidates and tested transcription factors genes.	17
Inhaled corticosteroids	<i>CRHR1</i>	rs242941, rs1876828, rs2236647, rs6591838	They focused on the endogenous glucocorticoids biosynthesis pathway in selecting optimal targets.	18
	<i>TBX1</i>	rs2240017 (His33Glu)	They showed that drugs could interact with genes that are not in the direct metabolic or signaling pathway of the drug.	19
Leukotriene modifier	<i>ALOX5</i>	Promoter repeat rs4987105, rs4986832	They focused on the leukotriene biosynthesis pathway in selecting optimal targets.	20,21
	<i>CYSLTR2</i>	rs91227, rs912278		
GWAS approach				
Inhaled β_2 -agonists	<i>SPATS2L</i>	rs295137	This study consisted of 1,644 asthma subjects from six trial cohorts and two replication cohorts.	22
	<i>SLC22A15</i>	rs1281748, rs1281743	A total of 2,313 Latino children with asthma was enrolled in the primary and replication study. They suggested that rare variation contributes to a differential drug response.	23
Inhaled corticosteroids	<i>GLCC1</i>	rs37972	One hundred and eighteen probands from the CAMP trial and 935 asthma subjects from four additional replication cohorts.	24
	<i>T</i>	rs3127412, rs6456042	This study consisted of 408 asthma patients from the CAMP, ACRN, and CARE trial and a replication cohort consisting of 407 asthma patients.	25
	<i>FBXL7</i>	rs10044254	This is the first GWAS for asthma symptom responses to ICS and they suggested that there may be a specific genetic mechanism regulating symptomatic response in children that does not carry over to adults.	26
Leukotriene modifier	<i>ALOX5AP</i>	rs17238738	This is the first GWAS of leukotriene modifier in asthma and they showed that previously unreported genes and loci within pathways for leukotriene both production and response are implicated in therapeutic responsiveness.*	
	<i>RGS13</i>	rs4147217		

CAMP, childhood asthma management program; ACRN, asthma clinical research network; CARE, childhood asthma research and education; ICS, inhaled corticosteroid; GWAS, genome wide association study.

*Dahlin A, Litonjua A, Irvin CG, Peters SP, Lima JJ, et al., submitted manuscript.

을 하는 특정 유전자를 찾기 위해 단일염기다형성(single nucleotide polymorphism, SNP)이 널리 사용되어 왔다.^{11,12)} 전통적인 방법은 연구자의 가설에 기초하여 후보 유전자를 정하고 접근하는 것이다(candidate gene approach). 즉 약물 수용체 혹은 약물 대사에 관여하는 트랜스포터, 대사 효소 등 기존에 알려진 지식에 기초하여 후보 유전자를 정하고 해당 유전자 상에 기능적 SNP를 골라 치료 반응과 연관성 분석을 하게 된다.¹³⁻¹⁵⁾ 이런 접근 방법으로 좋은 결과를 얻을 수 있던 약물 반응 지표는 단일 유전자에 의해 결정되거나(monogenic) 아주 높은 유전 침투력(high penetrance)을 가진 경우가 대부분이었다. 그러나 실제 우리가 경험하는 약물 반응은 한두 개 유전자가 아닌 유전자의 복합적 상호작용에 의해 결정되므로 미리 주어진 가설에 얽매이지 않고 전체 게놈 차원에서 여러 유전자를 아우르는 접근 방식이 필요하다. 전장유전체연관분석(genome-wide association study, GWAS)은 바로 이런 접근 방식의 좋은 예라고 할 수 있다. Table 1은 치료 약물 반응을 예측하기

위한 유전자를 찾기 위한 후보 유전자 혹은 GWAS 접근 방법의 대표적인 기존 천식 약물유전체 연구 결과를 정리하고 있다.^{10,16-26)}

기존 천식 약물유전체 연구의 한계

약물유전체 연구의 주요 문제 중 하나는 연구 결과가 다른 인구 집단에서 잘 재현되지 않는다는 점이다.²⁷⁾ 대부분의 약물 효과나 유해 반응에 하나가 아닌 여러 유전자 변이가 관여하는 것이 이유가 될 수 있다.²⁸⁾ 또한 발견한 유전자의 하부(downstream)에 위치한 많은 단백질과 대사산물이 다양한 약물 혹은 질병 관련 경로에 관여하며, 천식은 다양한 표현형의 집합체라는 것도 약물 반응과 관련된 중요한 유전자를 찾기 어렵게 하는 요소가 된다.²⁹⁻³¹⁾ 이런 점에서 약물 작용 기전에 대한 깊은 이해를 바탕으로 개개 유전자가 아닌 여러 유전자의 기능적 묶음, 즉 생물학적 경로(biological pathway) 관점에서의 접근이 필요하다고 할 수 있다. 최근 -Omics 기술의 발전은 SNP뿐만 아닌 유전자 발현, 대사 산물, mRNA, 단백질 상호작용 등의 결과물을 동시에 활용하는 것을 가능하게 한다. 각각의 -Omics 데이터는 차원이 다르지만 모두 해당 유전자의 독특한 표지자(probe)이므로 이들을 아우를 수 있는 공통 경로를 찾아낸다면 기존의 유전 소인을 밝힐 것으로 기대할 수 있다.³²⁾ 다양한 -Omics 데이터로부터 공통 경로를 찾아내는 데는 의료정보학(bioinformatics) 기법이 응용된다.³³⁻³⁵⁾ 예를 들어 다양한 조건에서의 유전자 발현 양상을 비교하면 약물 반응에 중요한 생물학적 경로를 밝혀낼 수 있다. 결국 다양한 -Omics 데이터를 상호 보완적으로 이용하고 거시적 관점에서 통합하여 기존 천식 약물유전체 연구가 가지고 있는 결함을 극복할 수 있을 것으로 생각된다.

이전의 많은 연구는 유전 변이가 약물 반응에 미치는 영향은 매우 작음을 보여 주었다. 특정 유전 인자가 가진 이런 작은 임상 효과를 검증하려면 오랜 시간을 들여 대규모 임상 시험을 수행해야만 한다. 이런 면에서 잔존 질병(minimal residual disease) 혹은 약동학적 연구 목표와 같은 대리 표지자(surrogate marker) 혹은 중간 표현형(intermediate phenotype)의 활용이 중요하다. 이를 통해 중간 연구 결과를 좀 더 빨리 얻으므로 여러 치료 약제 중 한두 가지 약제에 연구를 집중할 수 있는 여유를 가질 수 있다.³⁶⁾ 물론 대리 표지자나 중간 표현형을 효율적으로 활용하기 위해서는 각 임상 시험의 표현형 정의와 결과 해석에 있어 일관된 기준을 적용하는 것이 중요하다.

기존 약물유전체 연구에서 또 다른 도전은 효과적인 데이터 분석이다. 전통적인 통계 방법은 약물 반응에 영향을 미치는 여러 유전자 혹은 유전자와 여러 가지 환경 요인의 고차원적인 상호 작용을 해석하고 정리해내는 데 약점을 가지고 있다.^{37,38)} 가능한 모델/가설을 구성하는 요소가 기하급수적으로 증가하게 되면 중요한 의미를 가질 수 있는 인자 간의 상호 작용이 간과되기 쉽기 때문이다.

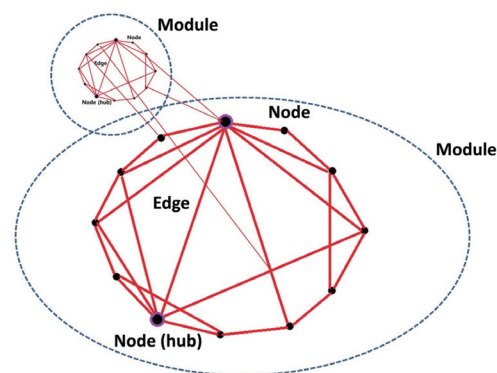


Fig. 2. Components of system. Node, basic component (e.g. each gene, protein, or metabolite); line, relation between nodes; hub, important node.

시스템 생물학(System biology)

철제 컵, 유리 구, 그리고 철사; 이들을 그냥 나열해 두면 어떤 의미도 부여할 수 없다. 그러나 유리 구 안에 철사를 넣고 철제 컵과 붙여 밀봉한 후 전기를 통하면 비로소 빛을 발산하는 ‘전구’라는 의미를 부여할 수 있다. 즉 각각은 의미가 없으나 어떤 원칙에 따라 통합한 후 전체를 바라보면 의미를 부여할 수 있는 시스템이 되는 것이다. 복잡한 생물 시스템이 갖는 특징은 세 가지로 요약할 수 있다.³⁹⁾ 첫째, 시스템은 각각의 구성 요소가 갖지 못한 새로운 특징을 나타낼 수 있다. 즉 전구는 철제 컵, 유리 구, 철사가 갖지 못한 성질(즉 빛의 발산)을 보여 준다. 둘째로 외부 자극에 의해 쉽게 해체되지 않는 견고함(robustness)이 복잡한 생물 시스템의 중요한 특징이다. 마지막으로 생물 시스템은 여러 개의 기능적 단위인 모듈로 연결되어 있다(Fig. 2). 각 모듈은 작은 노드(node)들의 관계(interaction)로 구성되어 있으며 복잡하게 연결되어 고유의 혹은 공통의 기능을 수행하게 된다. 시스템이 가진 다양한 모듈과 모듈의 기능적 중복은 외부 공격으로부터 시스템을 유지하는 데 기여하는 중요한 특징이다.

전통적인 환원주의(reductionism) 관점은 하나의 대상을 이루는 구성 성분을 각각으로 쪼개 이해하려고 한다. 기존의 천식 약물유전체 연구도 이런 환원주의 관점에서 크게 벗어나 있지 않다. 즉 개개 유전자 혹은 genomics DNA, gene expression, metabolomics 어느 한 측면에서만 약물 반응을 예측하고자 하였다. 그러나 전술한 바와 마찬가지로 약물 반응은 어느 한가지 요소에 의해 결정되지 않는 복잡한 과정이므로 시스템 생물학 접근이 타당하다고 사료된다. 시스템 생물학이란 시스템을 이루며 상호작용하는 요소를 가능한 많이 모으고 이를 시스템 관점에서 통합하는 방법론을 말한다.⁴⁰⁾ 시스템 생물학은 때로는 경로(pathway), 네트워크, 혹은 통합적(integrative) 생물학이라고도 불린다. 시스템 생물학 연구의 기본 원칙은 다양한 차원의 생물학 데이터를 가능한 많이 모아 체계화된 세트로 만드는 것이다.^{39,41,42)} 기본 데이터는 웹상의 방대한 데

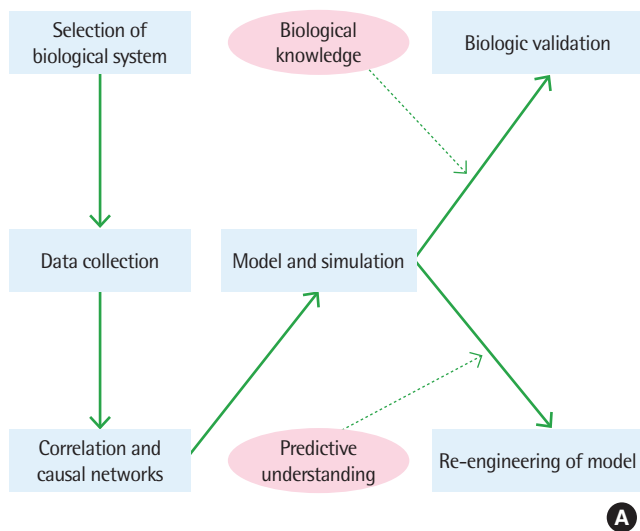
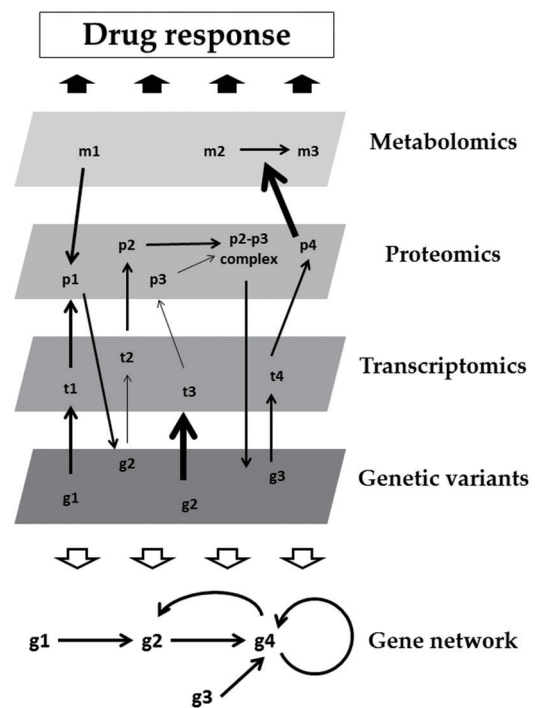


Fig. 3. Application of systems biology in pharmacogenomics. (A) outline, (B) Example. g, genetic variant; t, transcript; p, protein; m, metabolite.



이테베이스에서 얻을 수도 있고 자신의 실험 결과에서 얻을 수도 있다. 이렇게 얻은 기초 자료를 여러 가지 자동화된 모델링, 시각화 프로그램을 이용하여 반복적으로 분석하여 시스템의 특징을 반영하는 단백질 혹은 유전자 조절 네트워크로 구현하게 된다. 이렇게 얻은 네트워크는 약물유전체 연구의 두 가지 측면에서 중요하다. 외부에서 인위적인 자극을 가함으로써 시스템의 변화를 예측할 수 있다는 것이 하나이다. 또 다른 하나는 네트워크의 일부를 인위적으로 파괴하거나 새로운 요소를 도입함으로써 시스템의 새로운 형질을 변화시킬 수 있다는 것이다. 특히 두 번째 요소는 신약 개발에서 매우 유용한 정보를 준다. 약물유전체 연구에서 시스템 생물학 방법은 Fig. 3과 같이 요약할 수 있다.

시스템 생물학을 이용한 천식 약물유전체 연구

약물유전체 연구에서 시스템 생물학의 역할을 다시 한 번 요약하면 약물 반응 관련 각종 -Omics 데이터를 기초로 의료정보학 기술을 이용하여 최적 생물학 네트워크를 만들고 이를 다른 인구 집단 혹은 시스템에 적용하여 약물 반응 예측도를 평가하는 데 있다.⁴³⁾ 그러나 임상으로서 데이터 통합과 적정 모델 도출에 필요한 의료정보학 기술을 활용하기란 어려우므로 약물유전체 연구에 활발하게 적용하기는 쉽지는 않다. 최근 -Omics 데이터의 통합 활용과 통계 기법을 이용한 예측 모델 구현이라는 시스템 생물학 방법론을 활용한 천식 약물유전체 연구가 발표되고 있어 이를 정리해 보았다. 베이저안 네트워크(Bayesian network)는 랜덤 변수의 집

합과 방향성의 비순환 그래프(directed acyclic graph)를 통하여 그 집합을 조건부 독립으로 표현하는 확률의 그래픽 모델로 기술 혹은 예측 모델을 만드는 유용한 방법으로 알려져 있다.^{44,45)} 베이저안 네트워크는 랜덤 변수를 나타내는 노드와 조건부 의존성을 표현하는 선으로 그려지는 그래프로 조건부 확률을 통해 확률 추론을 하게 된다.^{45,46)} Himes 등⁴⁷⁾은 베이저안 네트워크를 이용하여 천식 환자에서 기관지확장제 반응을 예측하는 유전 인자 모델을 구현하였다. 그들은 기존 연구를 바탕으로 254개 후보 유전자상의 426개 SNP를 정하고 이를 Childhood asthma management program (CAMP) 임상 시험에 참여한 308명의 소아 천식 환자에서 유전형 분석을 시행한 후 속효성 베타2항진제 투여 후 나타나는 폐기능의 향상(기관지확장제 반응성)을 예측하는 가능성(likelihood)이 가장 큰 15개 유전자상 15개 SNP를 골라내었다. 이렇게 고른 15개를 가지고 베이저안 네트워크 모델을 만들었으며 개별 유전자에 비해 모델의 기관지확장제 반응성 예측도가 우수함을 증명하였다. 고른 SNP 숫자 대비 적은 환자 수 때문에 유전자 효과를 판단할 만한 충분한 파워를 지니지 못한 연구였고 다른 집단에서 모델 유용성의 재현을 확인하지 못했지만 약물유전체 연구에서 베이저안 네트워크 분석 방법이 가질 수 있는 잠재적 효용성을 보여 준 좋은 예라고 할 수 있다. Expression quantitative trait loci (eQTL)은 mRNA의 발현을 조절하는 유전자 위치를 말하는데 GWAS 연구에서 찾은 유의한 SNP의 기능적 의미를 부여하거나 기능적 유전자 경로를 찾는 데 활용할 수 있다.⁴⁸⁾ Grundberg 등⁴⁹⁾은 텍사메타손으로 사람 골모 세포(osteoblast)를 자극하여 Tenacin 유전자 발현과 유의한

Table 2. Recent examples of pharmacogenomics study in asthma using systems biology

Drug classes	Gene	Associated variants	Comments	Reference
Inhaled β_2 -agonists	15 genes	15 SNPs	They aimed to validate a genetic predictive model of BDR created with Bayesian networks and they constructed a model using 15 SNPs in 15 genes with the highest likelihood of predicting BDR.	47
Inhaled corticosteroids	<i>TNC</i>	rs7850103	Using an integrative approach, they reported that drug specific eQTL associated with change in TNC expression following dexamethasone stimulation in cultured human osteoblast-like cells were also associated with clinical response to ICS in asthma.	49
	<i>SPATA20</i>	rs6504666, rs1380657	They conducted an eQTL analysis in dexamethasone treated and untreated lymphoblast cell lines obtained from asthmatic subjects in the CAMP trial and tested the associations of eQTL with longitudinal change in airway responsiveness to methacholine on ICS.	50
	<i>ACOT4</i>	rs12891009		
	<i>BRWD1</i>	rs2037925, rs2836987		
	<i>ALG8</i>	rs1144764		
	<i>NAPRT1</i>	rs3793371		

SNP, single nucleotide polymorphism; BDR, bronchodilator response; eQTL, expression quantitative trait loci; ICS, inhaled corticosteroid; CAMP, childhood asthma management program.

연관을 보이는 eQTL 위치를 찾았는데 이 위치가 임상적으로 소아 천식 환자에서 흡입용 스테로이드 반응의 좋은 예측 인자가 됨을 확인하였다. 이 연구는 *in vitro*에서 약물 처리로 얻은 eQTL 결과와 약물 반응성 관련 GWAS 결과를 통합 분석하면 매우 유용한 결과를 얻을 수 있다는 가능성을 보여 주고 있다. 그 예로 Tantisira 등²⁴⁾은 CAMP 참여 소아 환자를 대상으로 흡입용 스테로이드 반응을 타깃으로 했던 GWAS 연구 결과를 CAMP 참여 소아 천식 환자로 부터 유래한 불멸화 B 세포(immortalized B cell)에 텍사메타손을 처리해서 얻은 eQTL 결과와 함께 분석하여 의미 있는 SNP를 찾았으며 저자 또한 비슷한 방법론을 활용하여 소아 천식 환자에서 흡입용 스테로이드 투여에 따른 증상 호전을 예측할 수 있는 중요 SNP를 찾아낸 바 있다.²⁶⁾ *In vitro*에서 약물 처리는 결국 주어진 시스템에 우리가 연구하고자 하는 약물을 인위적으로 투여하는 일종의 환경 자극이므로 이때 나타나는 시스템의 변화를 잘 관찰하면 해당 약물반응에 예측할 수 있는 유용한 약물유전체 변이를 찾을 가능성을 키울 수 있다.³⁰⁾ Table 2에 중요 연구 결과를 정리해 두었다.

결론

지난 수년 동안 천식 약물유전체 연구에 있어 많은 발전이 있었지만 실제 임상에 적용할 만한 연구 결과는 아직 도출하지 못하고 있다. 여러 가지 이유가 있겠지만 복합 유전 표현형인 천식 약물반응을 단편적인 측면에서 접근해 온 지금까지의 연구 방법론도 중요한 이유의 하나였을 것이다. 이런 측면에서 각종 -Omic 데이터를 통합하고 시스템 관점에서 예측 가능한 모델을 구현하고자 하는 시스템 생물학은 매우 유용한 해결 방법이 될 것으로 사료된다.

REFERENCES

- Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:410-8.
- Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, Villaran C, Pineiro A, Wei LX, et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. A randomized, controlled trial. Montelukast/Beclomethasone Study Group. *Ann Intern Med* 1999;130:487-95.
- Drazen JM, Silverman EK, Lee TH. Heterogeneity of therapeutic responses in asthma. *Br Med Bull* 2000;56:1054-70.
- Szeffler SJ, Phillips BR, Martinez FD, Chinchilli VM, Lemanske RF, Strunk RC, et al. Characterization of within-subject responses to fluticasone and montelukast in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:233-42.
- U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration; Center for Drug Evaluation and Research (CDER); Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for industry: E15 definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; [cited 2014 Nov 11]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073162.pdf>.
- Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363:809-19.
- Chen P, Lin JJ, Lu CS, Ong CT, Hsieh PE, Yang CC, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011;364:1126-33.
- Corren J, Lemanske RF, Hanania NA, Korenblat PE, Parsey MV, Arron JR, et al. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088-98.
- FDA approves updated warfarin (coumadin) prescribing information: new genetic information may help providers improve initial dosing estimates of the anticoagulant for individual patients. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; [cited 2014 Nov 11]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm108967>.

- htm.
10. Israel E, Chinchilli VM, Ford JG, Boushey HA, Cherniack R, Craig TJ, et al. Use of regularly scheduled albuterol treatment in asthma: genotype-stratified, randomised, placebo-controlled cross-over trial. *Lancet* 2004; 364:1505-12.
11. Giacomini KM, Brett CM, Altman RB, Benowitz NL, Dolan ME, Flockhart DA, et al. The pharmacogenetics research network: from SNP discovery to clinical drug response. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81:328-45.
12. McCarthy JJ, Hilfiker R. The use of single-nucleotide polymorphism maps in pharmacogenomics. *Nat Biotechnol* 2000;18:505-8.
13. Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics: drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 2003;348:538-49.
14. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999;286:487-91.
15. Evans WE, Relling MV. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature* 2004;429:464-8.
16. Litonjua AA, Lasky-Su J, Schneider K, Tantisira KG, Lazarus R, Klanderman B, et al. ARG1 is a novel bronchodilator response gene: screening and replication in four asthma cohorts. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:688-94.
17. Duan QL, Du R, Lasky-Su J, Klanderman BJ, Partch AB, Peters SP, et al. A polymorphism in the thyroid hormone receptor gene is associated with bronchodilator response in asthmatics. *Pharmacogenomics J* 2013; 13:130-6.
18. Tantisira KG, Lake S, Silverman ES, Palmer LJ, Lazarus R, Silverman EK, et al. Corticosteroid pharmacogenetics: association of sequence variants in CRHR1 with improved lung function in asthmatics treated with inhaled corticosteroids. *Hum Mol Genet* 2004;13:1353-9.
19. Tantisira KG, Hwang ES, Raby BA, Silverman ES, Lake SL, Richter BG, et al. TBX21: a functional variant predicts improvement in asthma with the use of inhaled corticosteroids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:18099-104.
20. Drazen JM, Yandava CN, Dube L, Szczerback N, Hippensteel R, Pillari A, et al. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet* 1999;22:168-70.
21. Klotzman M, York TP, Pillai SG, Vargas-Irwin C, Sharma SS, van den Oord EJ, et al. Pharmacogenetics of the 5-lipoxygenase biosynthetic pathway and variable clinical response to montelukast. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:189-96.
22. Himes BE, Jiang X, Hu R, Wu AC, Lasky-Su JA, Klanderman BJ, et al. Genome-wide association analysis in asthma subjects identifies SPATS2L as a novel bronchodilator response gene. *PLoS Genet* 2012;8:e1002824.
23. Drake KA, Torgerson DG, Gignoux CR, Galanter JM, Roth LA, Huntsman S, et al. A genome-wide association study of bronchodilator response in Latinos implicates rare variants. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:370-8.
24. Tantisira KG, Lasky-Su J, Harada M, Murphy A, Litonjua AA, Himes BE, et al. Genomewide association between GLCCI1 and response to glucocorticoid therapy in asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1173-83.
25. Tantisira KG, Damask A, Szefer SJ, Schuermann B, Markezich A, Su J, et al. Genome-wide association identifies the T gene as a novel asthma pharmacogenetic locus. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:1286-91.
26. Park HW, Dahlin A, Tse S, Duan QL, Schuermann B, Martinez FD, et al. Genetic predictors associated with improvement of asthma symptoms in response to inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133: 664-9.e5.
27. Maitland-van der Zee AH, Boerwinkle E. Pharmacogenetics of response to statins: where do we stand? *Curr Atheroscler Rep* 2005;7:204-8.
28. Wilke RA, Reif DM, Moore JH. Combinatorial pharmacogenetics. *Nat Rev Drug Discov* 2005;4:911-8.
29. Sing CF, Stengard JH, Kardia SL. Dynamic relationships between the genome and exposures to environments as causes of common human diseases. *World Rev Nutr Diet* 2004;93:77-91.
30. Moore JH. The ubiquitous nature of epistasis in determining susceptibility to common human diseases. *Hum Hered* 2003;56:73-82.
31. Thornton-Wells TA, Moore JH, Haines JL. Genetics, statistics and human disease: analytical retooling for complexity. *Trends Genet* 2004;20:640-7.
32. Quackenbush J. Extracting meaning from functional genomics experiments. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;207(2 Suppl):195-9.
33. Gajendran VK, Lin JR, Fyhr DP. An application of bioinformatics and text mining to the discovery of novel genes related to bone biology. *Bone* 2007;40:1378-88.
34. Nenadic G, Spasic I, Ananiadou S. Terminology-driven mining of biomedical literature. *Bioinformatics* 2003;19:938-43.
35. Yandell MD, Majoros WH. Genomics and natural language processing. *Nat Rev Genet* 2002;3:601-10.
36. Davies SM. Pharmacogenetics, pharmacogenomics and personalized medicine: are we there yet? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006;111-7.
37. Ritchie MD. Bioinformatics approaches for detecting gene-gene and gene-environment interactions in studies of human disease. *Neurosurg Focus* 2005;19:E2.
38. Moore JH, Ritchie MD. STUDENTJAMA. The challenges of whole-genome approaches to common diseases. *JAMA* 2004;291:1642-3.
39. Aderem A. Systems biology: its practice and challenges. *Cell* 2005;121: 511-3.
40. Koster ES, Rodin AS, Raaijmakers JA, Maitland-van der Zee AH. Systems biology in pharmacogenomic research: the way to personalized prescribing? *Pharmacogenomics* 2009;10:971-81.
41. Kirschner MW. The meaning of systems biology. *Cell* 2005;121:503-4.
42. Morel NM, Holland JM, van der Greef J, Marple EW, Clish C, Loscalzo J, et al. Primer on medical genomics. Part XIV: Introduction to systems biology: a new approach to understanding disease and treatment. *Mayo Clin Proc* 2004;79:651-8.
43. Dahlin A, Tantisira KG. Integrative systems biology approaches in asthma pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2012;13:1387-404.
44. Needham CJ, Bradford JR, Bulpitt AJ, Westhead DR. A primer on learning in Bayesian networks for computational biology. *PLoS Comput Biol* 2007;3:e129.
45. Friedman N, Linial M, Nachman I, Pe'er D. Using Bayesian networks to analyze expression data. *J Comput Biol* 2000;7:601-20.
46. Beerenwinkel N, Siebourg J. Probability, statistics, and computational science. *Methods Mol Biol* 2012;855:77-110.
47. Himes BE, Wu AC, Duan QL, Klanderman B, Litonjua AA, Tantisira K, et al. Predicting response to short-acting bronchodilator medication using Bayesian networks. *Pharmacogenomics* 2009;10:1393-412.
48. Franke L, Jansen RC. eQTL analysis in humans. *Methods Mol Biol* 2009; 573:311-28.
49. Grundberg E, Adoue V, Kwan T, Ge B, Duan QL, Lam KC, et al. Global analysis of the impact of environmental perturbation on cis-regulation of gene expression. *PLoS Genet* 2011;7:e1001279.
50. Qiu W, Rogers AJ, Damask A, Raby BA, Klanderman BJ, Duan QL, et al. Pharmacogenomics: novel loci identification via integrating gene differential analysis and eQTL analysis. *Hum Mol Genet* 2014;23:5017-24.