

Farmacogenética y farmacogenómica

Angel Carracedo¹ y M. Jesús Lamas²

¹*Grupo de Medicina Genómica, Universidad de Santiago de Compostela y Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica, CIBERER,*

²*Servicio de Farmacia Hospitalaria. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago*

1. Farmacogenética y fármacogenómica: Introducción y concepto

El término farmacogenética fue por primera vez usado en el año 1959 por Friederich Vogel quien la definió como “variación hereditaria de importancia clínica en la respuesta a los fármacos”. El mismo Vogel junto con el americano Motulsky sentaron ese mismo año las bases teóricas de esa nueva disciplina, basándose en la observación de diferencias interindividuales en la actividad de enzimas metabolizadoras de fármacos que explicaban efectos secundarios a los mismos y que a su vez variaban en diversas poblaciones humanas. Poco tiempo después, en 1962, Werner Kalow sentó las bases de la Farmacogenética como ciencia con su monografía “Pharmacogenetics: Heredity and Response to Drugs”.

Sin embargo la idea de la Farmacogenética es bastante anterior. En 1902 Archibald Edward Garrod introdujo por primera vez estos conceptos al postular que variaciones genéticas podrían causar diferencias interindividuales en el metabolismo de los alcapтанos. Garrod se dio cuenta de que existían patrones familiares en la alcaptonuria, y que ésta debía estar causada por la modificación o fallo de un enzima metabólico responsable de la degradación de los alcapтанos, lo cual causaba el oscurecimiento de la orina característico de esta afección.

El polimorfismo de la N-acetil-transferasa y su papel en el metabolismo de fármacos fue descubierto en la década de 1940 a 1950, al observarse diferencias entre individuos en el metabolismo de la isoniazida que permitía clasificarlos como acetiladores lentos y rápidos. Los acetiladores lentos tenían un efecto terapéutico más prolongado. Poco tiempo después se comprobó que estas diferencias genéticas eran la causa de la hipersensibilidad a las sulfonamidas.

Posteriormente se describieron reacciones hemolíticas por sensibilidad a primaquina asociado al déficit de glucosa-6-P-deshidrogenasa (G6PD) (Hockwald y col. 1952). La deficiencia de G6PD variaba enormemente en poblaciones humanas con una incidencia

máxima en judíos sefardíes y kurdos y alta en poblaciones mediterráneas y población africana y afroamericana. Algún tiempo después se observó que no solo antipalúdicos sino medicamentos como las sulfamidas, la quinina o la propia aspirina podían provocar en pacientes con déficit de G6PD anemias hemolíticas severas.

La variación genética heredable de la pseudocolinesterasa fue sugerida por Evans y col. en 1952 y fue extensamente estudiada en esa década. La succinilcolina que es hidrolizada por este enzima es empleada como miorelajante asociado a la anestesia y provoca, en individuos deficientes en este enzima, una parálisis flácida de los músculos esqueléticos que se puede prolongar muchas horas (Kalow, 1956).

En 1977 Mahgoub y col. observaron que un 10% de pacientes eran pobres metabolizadores del antihipertensivo debrisoquina y desarrollaban con frecuencia efectos secundarios. Poco tiempo después se comprobó que la responsable era la variación genética de los citocromos P-450 y se empezó a vislumbrar su importancia en la respuesta a antipsicóticos y antidepresivos, ya que estos fármacos son, en su práctica totalidad, metabolizados por estas enzimas.

Pero la gran revolución vino de la mano del proyecto Genoma Humano, particularmente a partir de su finalización en el año 2001. El descubrimiento masivo de SNPs (“*single nucleotide polymorphisms*”), el proyecto HapMap, y el desarrollo de tecnologías de genotipado y de análisis de expresión, posibilitaron que se encontraran numerosos ejemplos de genes relacionados con la respuesta a fármacos.

Se introdujo entonces el término farmacogenómica para explicar la búsqueda de nuevos biomarcadores de respuesta a fármacos con herramientas genómicas y por ende la generación de una nueva categoría de medicamentos ya personalizados para subgrupos de individuos.

La introducción del término farmacogenómica produjo cierta confusión terminológica y ambos términos farmacogenética y farmacogenómica se utilizaron prácticamente como sinónimos hasta que tras varios años sin consenso, a finales del año 2007, la Agencia Europea del medicamento EMEA (<http://www.emea.europa.eu/>) y sus homólogas la americana FDA (<http://www.fda.gov/>) y japonesa MHLW (<http://www.mhlw.go.jp/english/index.html>), adoptaron unas definiciones de consenso de los términos farmacogenómica y farmacogenética a propuesta de la Conferencia internacional en armonización de requerimientos técnicos para el registro de fármacos de uso humano – ICH (<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>). De acuerdo con este estándar la farmacogenética se encarga del estudio de la

influencia que ejercen las variaciones en la secuencia de ADN en la respuesta a un fármaco mientras que la farmacogenómica por su parte estudia tanto las variaciones en el ADN como en el ARN, es decir estudia tanto la influencia de los cambios en el ADN como de los cambios en la expresión génica en la respuesta a un tratamiento farmacológico.

2. Importancia de la farmacogenética

A pesar de un diagnóstico y terapéutica supuestamente acertados, algo más de uno de cada tres pacientes no responde adecuadamente a la terapéutica con fármacos (Figura 1). En unos casos la terapéutica no es suficientemente eficaz, en otros aparecen efectos adversos y, algunas veces, ambos problemas se dan simultáneamente. Esto es debido a diferencias interindividuales en la respuesta a los fármacos, causadas por la interacción de nuestros genes con diversos factores ambientales. La Farmacogenética podría permitir que al menos la mitad de las respuestas inadecuadas sean previstas y evitadas.

Figura1. Ejemplos de la tasa de eficacia en diferentes tratamientos farmacológicos en diversas patologías (Abad y Novalvos, 2008)

Patología	Tasa de eficacia (%)
Alzheimer	30
Analgésicos (COX-2)	80
Asma	60
Antiarrítmicos	60
ISRS- Inhibidores de la Recaptación de Serotonina (Depresión)	62
Antidiabéticos	57
Hepatitis C	47
Incontinencia	40
Migraña	52
Oncología	25
Osteoporosis	48
Artritis Reumatoide	50
Esquizofrenia	60

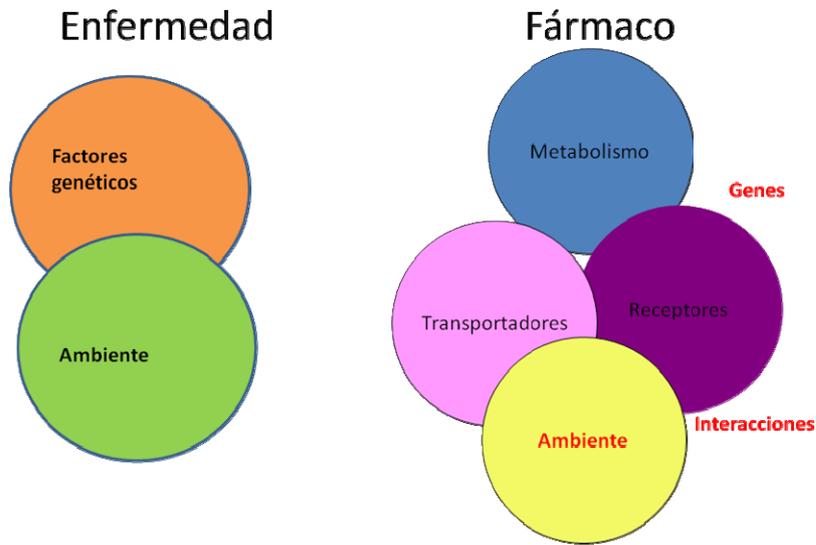
Las reacciones adversas a fármacos, son responsables de una parte importante de la morbilidad y mortalidad en todos los países, así como de un porcentaje nada despreciable del gasto sanitario. Un estudio en Reino Unido sugiere que 1 de 15 ingresos en hospitales se debe a reacciones adversas a drogas, mientras que un análisis realizado en Estados Unidos muestra que unos 2,2 millones de norteamericanos hospitalizados cada año tienen reacciones adversas a las drogas, aun cuando estas hayan sido prescritas y administradas adecuadamente (Lazarou et al. 1998).

Si trasladáramos los resultados de este estudio sobre reacciones adversas a fármacos en pacientes hospitalizados a nuestro país, alrededor de 300.000 pacientes hospitalizados sufrirían efectos adversos serios y más de 12.000 de estos morirían a causa de ellos anualmente. Una reducción a la mitad de estas magnitudes sería sin duda enormemente significativa, tanto en términos de calidad de vida como en términos económicos (reducción de estancias hospitalarias, tratamiento de los efectos adversos, etc.).

Las variaciones individuales en la respuesta a fármacos son, desde el punto vista genético, un tracto complejo, esto es en el que diversos genes y el ambiente interactúan. De hecho es un tracto complejo tanto la enfermedad en sí (cuya variación entre enfermos influye en la respuesta) como la respuesta individual al fármaco (Figura 2)

Cuando un fármaco se administra, se absorbe y distribuye hasta su lugar de acción donde interactúa con su sustrato (receptores y enzimas), se metaboliza y luego se excreta. Existen variaciones genéticas en cada una de estas etapas. El resultado es que la acción de estos varía de unos individuos a otros dentro de una población y esto afecta en mayor o menor medida a todos los fármacos.

Figura 2: Variación individual en la respuesta a un fármaco



3. Farmacología y la variabilidad de la respuesta a fármacos

El objetivo último de la farmacología es el de administrar el fármaco adecuado a la dosis apropiada para producir el efecto deseado con la mínima toxicidad.

Sin embargo existe una enorme variabilidad en la respuesta, lo que está influenciado por una variedad de factores como el sexo, la población de origen del individuo, las diferencias genéticas individuales, la edad, la dieta, la interacción con otros fármacos, etc. Los factores más importantes son:

3.1. Dosis

Hay una relación clara entre la dosis administrada y la respuesta. En general las dosis estándar son perfectamente válidas para la mayor parte de los pacientes. El término ED50 determina cuál es la dosis de un medicamento que causa efecto al 50% de una población. Este término, definido por Trevan et al. en 1927 y ampliamente extendido en la farmacología, implica “per se” la existencia de variaciones interindividuales en la respuesta a los fármacos. Estas variaciones pueden ser mayores o menores dependiendo de la naturaleza del medicamento en cuestión y suele trabajarse en un rango de dosis para muchos de ellos, en lugar de una dosis fija.

El término “ventana terapéutica” se utiliza como el rango de dosis efectiva, por debajo de la cual no existe respuesta y por encima de la cual pueden aparecer efectos tóxicos. Existen fármacos que poseen una ventana terapéutica “ancha”, de forma que producen respuesta con rangos de dosis muy amplias. En otros, sin embargo, de ventana terapéutica “estrecha”, un pequeño incremento sobre la dosis óptima hace que el paciente muestre reacciones adversas y una leve disminución falta de respuesta.

3.2. Adherencia al tratamiento

La adherencia al tratamiento, esto es su toma siguiendo las pautas y duración prescritas, es uno de los factores más importantes en la respuesta a fármacos, y puede variar desde el 10 al 90% según los grupos terapéuticos. Las causas son muy variadas y mal conocidas, pero las más importantes son además del coste en algunos países, la complejidad de la rutina y los efectos adversos. En pacientes psiquiátricos donde la no adherencia es muy importante, los efectos adversos son una de las causas que contribuyen a ello.

3.3. Otras causas no genéticas

Existen numerosas causas ambientales que pueden tener influencia en el metabolismo y absorción de fármacos como la dieta, consumo de alcohol o hábito tabáquico.

La propia enfermedad, particularmente enfermedades hepáticas y renales pueden afectar al metabolismo de los fármacos, al igual que las interacciones con otros fármacos.

3.4. Factores genéticos

Las influencias genéticas en la respuesta a fármacos están mediadas a través de procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos. La farmacocinética estudia la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos. La farmacodinámica es el estudio de las reacciones entre los fármacos y las estructuras moleculares y tisulares (por ejemplo las interacciones fármaco-receptor).

Los fármacogenes asociados con seguridad o eficacia terapéutica pueden clasificarse en cuatro categorías (Pharmacogenetics Research Network: <http://www.nigms.nih.gov/Initiatives/PGRN/>):

1. *Farmacocinéticos*. Relacionados con la absorción, distribución, metabolismo o excreción de fármacos.

2. *Farmacodinámicos*. Implicados en el mecanismo de acción y efectos de los fármacos. Se incluyen los genes que codifican receptores de fármacos y proteínas funcionales involucradas en los eventos post-receptor. Los polimorfismos de estos dos grupos de genes suelen ser neutrales, no confieren ventajas ni desventajas y sus consecuencias fenotípicas se visualizan sólo cuando el individuo se expone al fármaco.

3. *Modificadores de enfermedad*. Son genes del paciente comprometidos a la vez con una enfermedad y con una respuesta farmacológica. Por ejemplo, algunos polimorfismos de canales iónicos predisponen al paciente a arritmias cardíacas (las llamadas «canalopatías»), las cuales pueden ser precipitadas por medicamentos que prolongan el intervalo QT; en este caso la misma variante alélica predispone al paciente a enfermedad y a toxicidad farmacológica.

4. *Genes de procesos neoplásicos* que funcionan como marcadores de respuesta a fármacos, como el oncogen her-2 del cáncer de mama.

Podría esperarse la existencia de una quinta categoría de polimorfismos genéticos con funciones biológicas que se asemejen a las de fármacos y protejan o sirvan para tratar enfermedades (Isaza et al., 2009); es decir, verdaderos genes-fármacos denominados por algunos como «genes farmacomiméticos». Un buen indicio de la existencia de variantes genéticas farmacomiméticas está en la reciente descripción de un polimorfismo del gen GRK5 (quinasa 5 acoplada a receptor de proteína-G), que se comporta de manera similar a lo que ocurre cuando se bloquea el receptor adrenérgico b-1 en pacientes en fallo cardíaco. Este descubrimiento tuvo su origen en la búsqueda de las razones por las cuales son tan variables las respuestas de los pacientes afroamericanos al tratamiento de

la insuficiencia cardíaca crónica con agentes beta-bloqueantes. Se encontró que los enfermos afroamericanos portadores del alelo farmacomimético denominado GRK5L41 tenían la misma protección contra muerte y trasplante cardíaco que los pacientes que tomaban beta-bloqueantes (Dorn y Cresci, 2008) ; en otras palabras, el alelo GRK5L41 y los fármacos beta-bloqueantes son equiefectivos en afroamericanos con fallo cardíaco.

4. Biomarcadores farmacogenómicos

No se sabe cuántos genes quedan implicados a partir del momento en que un fármaco y un organismo humano se ponen en contacto, pero sí se sabe que el perfil genético del individuo permanece estable a lo largo de la vida, a diferencia de otras variables demográficas, clínicas y medioambientales influyentes en respuestas farmacológicas. El proyecto PharmGKB (The Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base, <http://www.pharmgkb.org/>) realiza una puesta al día sistemática de todas las variantes genéticas asociadas a respuesta a fármacos, así como su grado de evidencia y su situación regulatoria.

Aunque en los diferentes capítulos se van a revisar estos aspectos en particular para cada grupo de fármacos, los biomarcadores farmacogenómicos se suelen dividir (Isaza et al. 2008) entre aquellos que inciden sobre las propiedades farmacocinéticas del medicamento (absorción, distribución, metabolismo y excreción), los que afectan sus propiedades farmacodinámicas (mecanismo de acción, cascada de eventos post-receptor y efectos) y marcadores tumorales.

4.1. Biomarcadores que inciden en la farmacocinética

4.1.1. Enzimas metabolizadoras

De los enzimas metabolizadores de fármacos las más importantes son las integradas en la superfamilia del citocromo P450 que actúa en el metabolismo de aproximadamente el 25-30% de los fármacos (incluyendo la práctica totalidad de los antidepresivos, antipsicóticos, anticonvulsivantes y anticoagulantes).

Conocemos como citocromos P450 (CYPs) a una superfamilia de enzimas evolutivamente muy conservadas, presentes tanto en animales como en bacterias y plantas.

En animales, los CYPs se encuentran asociados a la membrana mitocondrial interna y las membranas del retículo endoplasmático liso (microsomas). En humanos se expresa en numerosos tejidos, pero son los CYPs presentes en el hígado los más estudiados debido a que en este órgano tiene lugar una parte importante del metabolismo de sustancias exógenas, entre las que figuran los fármacos.

Se trata de enzimas de baja especificidad, ya que la mayoría actúan sobre múltiples sustratos y en numerosas reacciones. Cumplen numerosas funciones en el organismo principalmente como detoxificador de sustancias exógenas (venenos, pesticidas, fármacos...), en la degradación de sustancias endógenas derivadas del metabolismo (como vitaminas, hormonas, etc.), pero también en la bioactivación de ciertos compuestos que son inactivos en su forma habitual y son transformados a su principio activo (por ejemplo ciertos profármacos).

Muchas de las sustancias exógenas son liposolubles, con lo cual pueden atravesar las membranas e interferir en los procesos normales de las células, provocando reacciones farmacológicas o toxicológicas dependiendo de la naturaleza de la sustancia. La función de las enzimas del grupo P450 es oxidar estos compuestos haciendo que pierdan su lipofilidad y convirtiéndolos en derivados electrofílicos (Fase I) que más tarde serán convertidos mediante otras enzimas de Fase II (acetiltransferasas, glucotransferasas, etc.) a derivados hidrofílicos para su excreción.

Esto ocurre con los fármacos, sobre los que el sistema CYP es el responsable principal del metabolismo oxidativo de Fase I afectando así a las concentraciones sanguíneas del principio activo. Si la oxidación ocurriese muy rápido el fármaco no causaría efecto, ya que su degradación se vería acelerada permaneciendo el compuesto terapéutico muy poco tiempo en la sangre. Por el contrario, si el CYP encargado de la oxidación de dicho fármaco tuviese menor actividad de lo normal, el fármaco permanecería demasiado tiempo en el sistema sin ser eliminado, lo cual haría que se acumulase hasta alcanzar niveles tóxicos, que podrían producir reacciones adversas graves.

El hecho de que los CYPs metabolicen un número importante de fármacos pero actúen también sobre otros muchos compuestos puede provocar consecuencias sobre el metabolismo de un fármaco. Así por ejemplo el zumo de pomelo, que inhibe los

isozimas CYP3A y CYP1A2 puede interferir con fármacos metabolizados por estos CYPs, y lo mismo ocurre con otros factores dietarios (Carrillo y Benitez, 2000). Del mismo modo si se administran varios fármacos simultáneamente pueden competir por los mismos CYPs.

Según la nomenclatura estandarizada, la superfamilia de los CYPs se divide en familias, cuyos miembros deben compartir más del 40% de sus aminoácidos. Identificada mediante un número tras la palabra CYP. En la actualidad hay 708 familias descritas, de las cuales 101 pertenecen a animales. Cada familia se divide en subfamilias, que se identifican mediante una letra mayúscula. Los enzimas pertenecientes a la misma subfamilia deben tener al menos un 55% de sus aminoácidos en común.

La nomenclatura de los CYPs está estandarizada por el Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee. Utilizando esta nomenclatura, los alelos se identifican mediante un asterisco seguido de un número (por ejemplo: CYP2D6*2).

Los CYPs hepáticos más estudiados por su relevancia en el metabolismo y aclaramiento de los fármacos son los de la subfamilias 1A, 2D, 2C y 3A .

CYP1A2

El CYP1A2 representa el 15% aproximadamente de los CYPs hepáticos. Se ha visto que factores externos modifican de forma importante su actividad, ya que muchos de sus inductores e inhibidores son sustancias de uso habitual como por ejemplo la cafeína y el tabaco (Carrillo et al. 2000, De Leon, 2004), pero también medicamentos muy utilizados como el omeprazol, la rifampicina, el ritonavir o la carbamazepina, antidepresivos como la fluoxetina y fluvoxamina o los antidepresivos tricíclicos.

CYP1A2 es el responsable de la mayor parte del metabolismo de la clozapina y de la olanzapina (Doudé van Troostwijk et al., 2003).

El gen CYP1A2 está situado en el brazo largo del cromosoma 15, en la región 15q24 y posee 7 exones, el primero de los cuales no es codificante. Al igual que ocurre con el resto de los CYPs, CYP1A2 posee 16 alelos, presentando el alelo *1 21 subtipos. Entre ellos destaca el *1F que se correlaciona con una mayor actividad metabólica. Los alelos *1C, *1K, *7, *11 poseen, por el contrario, una actividad enzimática por debajo de lo normal, con lo cual se espera que los pacientes que muestren estos alelos en homocigosis se comporten como pobres metabolizadores, mostrando efectos secundarios a dosis estándar.

CYP2D6, 2C9 y 2C19

El gen CYP2D6 fue el primer enzima metabolizador de fármacos documentado como polimórfico (Mahgoub et al., 1977) y es el más estudiado.

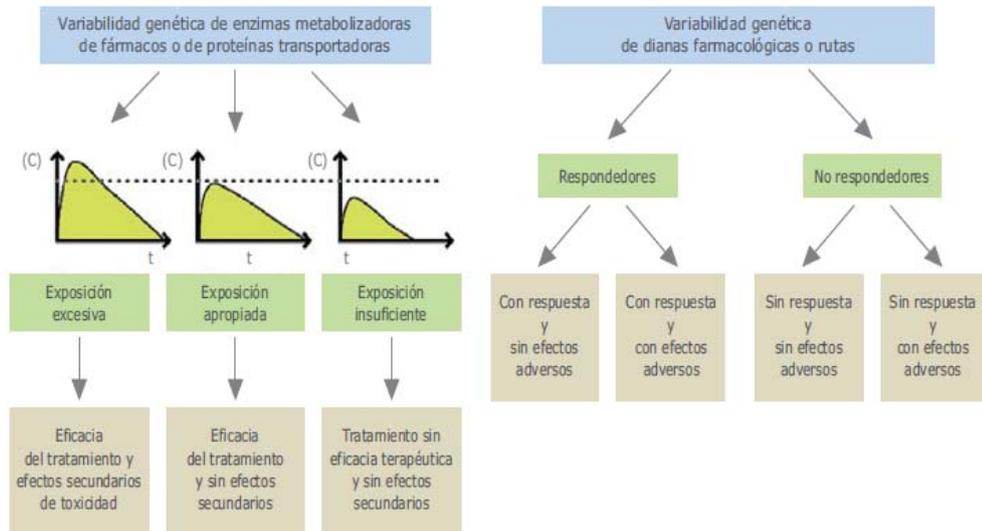
Si bien no participa en el metabolismo de tantos fármacos como el CYP3A, si metaboliza un gran número de ellos de gran importancia: analgésicos opioides, antiarrítmicos, B-bloqueantes, numerosos antidepresivos (amitriptilina, citalopram, fluoxetina o fluvoxamina) y varios antipsicóticos (risperidona y aripiprazol fundamentalmente).

CYP2D6 está situado en el brazo largo del cromosoma 22, en la región 22q13 y posee nueve exones. Es un gen altamente polimórfico, y en la actualidad hay descritos unos 63 alelos, algunos de los cuales poseen múltiples subtipos, como ocurre con CYP2D6*2.

La particularidad del CYP2D6 es que se puede predecir la actividad metabólica de un individuo según la combinación de los dos alelos que presente, partiendo del conocimiento de cómo influyen los polimorfismos que determinan los alelos en la actividad del enzima (Figura 3). Esto ocurre de forma similar en otros CYPs, sin embargo es en CYP2D6 dónde se ha estudiado más y se ha encontrado una correlación casi perfecta entre el genotipo y la actividad metabólica del enzima, pudiéndose clasificar los individuos en metabolizadores eficientes (de actividad normal), intermedios (con actividad ligeramente reducida), deficientes o pobres metabolizadores (que se estiman entre el 5 y 12% en poblaciones europeas) y ultrarrápidos (alrededor del 1% en general poblaciones europeas, con algunas excepciones en el sur de Europa) cuando presentan más de dos copias activas del gen (lo que sucede con algunos alelos). En España el porcentaje de metabolizadores deficientes es de alrededor del 7% y es más alto que en otras partes de Europa el porcentaje de metabolizadores ultrarrápidos, en el que hay una disparidad grande de frecuencias entre los distintos estudios pero se puede estimar en torno a un 5%.

En el caso de los pobres metabolizadores la aparición de efectos secundarios para la misma dosis será más frecuente y en el caso de los metabolizadores ultrarrápidos, apenas tendrá el fármaco efectividad a dosis normales.

Figura 3: Influencia de la de la variabilidad genética en la respuesta y la disposición de fármacos (Bathena & Spears: Pharmacogenetics: improving drug and dose selection. Current opinion in Pharmacology, 8: 639-646 (2008))



Los fármacos más importantes metabolizados por CYP2D6 se pueden ver en la Tabla 1. Varios estudios sugieren que el análisis del CYP2D6 podría ser coste-efectivo en la identificación de pacientes con efectos secundarios a antipsicóticos y la utilidad del CYP2D6 no se limita a psiquiatría sino que se ha demostrado que su análisis podría haber evitado serias consecuencias por tratamientos por codeína en metabolizadores ultrarrápidos (Gasche et al. 2004) . También se han publicado estudios que calculan el incremento o disminución de la dosis para diversos fármacos antipsicóticos y antidepresivos de acuerdo con el genotipo CYP2D6.

Tabla 1. Ejemplos de sustratos para CYP2C19 y CYP2D6 (Dahl, 2002, Shah, 2004)

CYP2C19

- Anticonvulsivantes: mefenitoína
- Inh. Bomba protones: omeprazol
- Anticoagulantes
- Benzodíacepinas: diazepam
- Antimaláricos: clorproguanil
- Barbituratos
- Antidepresivos:
 - Amitriptilina

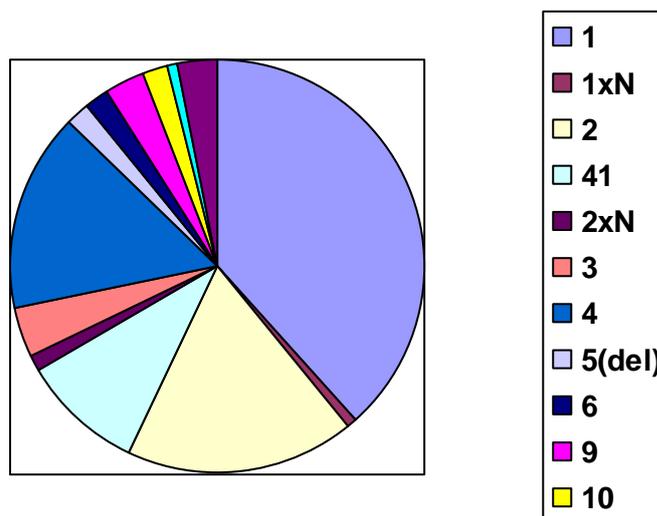
- Citalopram
- Imipramina
- Oncología: ciclofosfamida

CYP2D6

- Antiarrítmicos
- Antidepresivos
- Beta-bloqueantes
- Neurolépticos
- Otros:
 - Codeína
 - Debrisoquina
 - Fenformina
 - Indopamina
 - Tamoxifeno

Los polimorfismos y haplotipos del CYP2D6 varían considerablemente entre poblaciones humanas lo que podría explicar algunas diferencias poblacionales en la respuesta a fármacos metabolizados por este enzima. Las frecuencias de los distintos alelos CYP2D6 en la población gallega se pueden ver en la Figura 3 y son semejantes a otras poblaciones del sur y oeste europeo, aunque se postula que existen diferencias importantes aun en poblaciones españolas.

Figura 3: Frecuencia de las variantes del CYP2D6 en la población gallega



Existen un test para el análisis del CYP2D6 con aplicaciones farmacogenéticas aprobados por la FDA, como el AmpliChip (Roche) que es un chip diagnóstico fabricado con tecnología Affymetrix.

En este mismo chip se incluyen sondas para determinar el genotipo del CYP2C19, también implicado, como se ve en la Tabla 1, en el metabolismo de muchos fármacos de interés.

Dentro de esta subfamilia el CYP2C9 es de mucha importancia farmacogenética pues está implicado en el metabolismo de anticoagulantes a nivel hepático, como veremos más adelante.

CYP3A4 Y CYP3A5

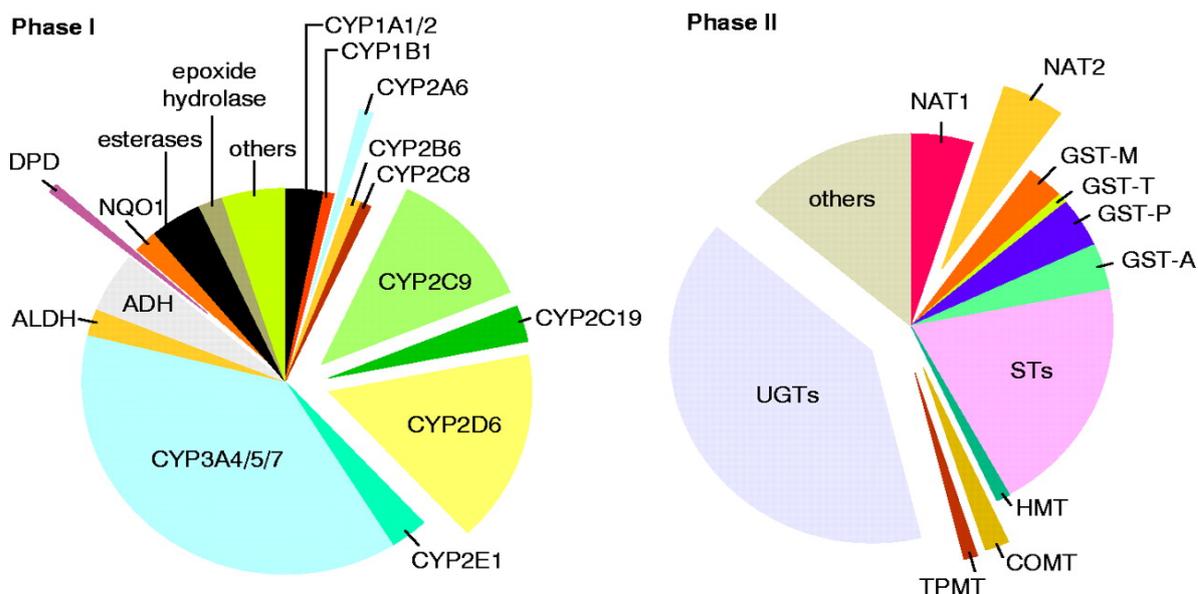
La familia 3A del complejo de los citocromos P450 está implicada en el metabolismo de un gran porcentaje de medicamentos, desde inmunosupresores hasta bloqueantes de los canales de calcio. Cataliza reacciones de oxidación, peroxidación y reducción. Además está implicada en el metabolismo de sustratos endógenos como los estrógenos. Como ocurre en otros CYPs, esta familia presenta variabilidad tanto poblacional como a nivel interindividual a nivel de expresión.

Los genes CYP3A4 y CYP3A5 se encuentran en tándem en el brazo largo del cromosoma 7 en la región q21 – q22.1.

La familia CYP3A es la responsable del metabolismo de dos antipsicóticos atípicos frecuentemente utilizados en el tratamiento de las psicosis, especialmente en esquizofrenia: la quetiapina y la ziprasidona (Gunasekara et al., 1998, Prakash et al., 2000). En ambos se han descrito variantes (no frecuentes) que implican un metabolismo más rápido o más lento de los fármacos sobre los que actúan.

Hay otros polimorfismos en estos y otros CYPs que se irán viendo en los correspondientes capítulos pero otros enzimas de fase uno y fase dos también presentan polimorfismos (Figura 4) y entre los que destaca NAT2 y las metiltransferasas.

Figura 4: Enzimas metabolizadoras de interés farmacogenético (De: Evans & Relling, Science 286:487-491, 1999)



N-acetiltransferasa tipo 2 (NAT2)

La acetilación es una de las rutas metabólicas más activas en la degradación de xenobióticos. Varios alelos del gen NAT2 se traducen en una enzima de baja actividad, dividiendo a la población en acetiladores «rápidos» (AR) y «lentos» (AL) de fármacos como isoniacida, hidralazina, dapsona, sulfamidas, dipirona y cafeína. En africanos subsaharianos y población caucásica de Europa y Norte América hay alrededor de 70% de acetiladores lentos, mientras en las poblaciones asiáticas n sólo entre 10% y 30%. Las poblaciones americanas aparecen en un lugar intermedio entre europeo/africanos y asiáticos con 60% de AL²³. Aunque no se han establecido en forma concluyente las consecuencias clínicas del fenotipo acetilador en el metabolismo de fármacos, sí se ha asociado el fenotipo AL con mayor riesgo de neuropatía por isoniacida, de síndrome lúpico inducido por hidralazina y de reacciones tóxicas provocadas por sulfamidas entre otras.

Metiltransferasas

La metilación es una importante vía del metabolismo de fármacos, hormonas, neurotransmisores y macromoléculas como proteínas, ARN y ADN. La tiopurina S-metiltransferasa (TPMT), una enzima genéticamente polimórfica, cataliza la metilación de los fármacos del grupo de las tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina y tioguanina).

La actividad de TPMT varía entre diferentes grupos poblacionales, y la farmacogenética de la TPMT representa uno de los mejores ejemplos del potencial de implicaciones clínicas del polimorfismo genético de una enzima metabolizadora de fármacos.

4.1.2. Transportadores de fármacos.

A medida que aumentó la evidencia de que el sólo metabolismo de fármacos no podía dar cuenta de toda la variabilidad en la respuesta a medicamentos, se inició la exploración de otros procesos que también pudieran ser determinantes en la disposición de los fármacos. Los transportadores son proteínas responsables de acarrear moléculas de fármacos a través de las membranas biológicas y, por lo tanto, juegan un papel clave en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos. La glicoproteína-P (P-gp), por ejemplo, uno de los transportadores mejor caracterizados, se encuentra en sitios estratégicos del organismo y funciona como bomba de eflujo, llevando en forma activa moléculas desde el interior al exterior de células y tejidos, lo que se traduce en cambios de la absorción intestinal, la distribución en el SNC, la excreción biliar y la eliminación urinaria. Sujetos portadores de variantes alélicas defectuosas del gen que codifica la P-gp (llamado gen MDRI) tienen aumentada la absorción de muchos fármacos y a las mismas dosis exhiben concentraciones sanguíneas superiores, comparados con quienes no tienen esas variantes.

Las potenciales consecuencias funcionales de los polimorfismos en los genes que codifican transportadores han sido difíciles de precisar, debido a la complejidad y ubicuidad de todo el sistema de transportadores de fármacos y a que en muchos casos no se modifican los niveles séricos sino los intracelulares, con las consecuentes limitaciones en el diseño de estudios que exigen determinar la concentración del fármaco en tejidos. Un buen ejemplo es el del metformin, un agente antidiabético que mejora la captación de glucosa en músculo e hígado. El transportador OCT1 (transportador 1 de cationes orgánicos) es el encargado de la captación hepática del fármaco, un prerequisite para que éste desempeñe su función intracelular. Se ha demostrado que algunos polimorfismos defectuosos del gen OCT1 se asocian con disminución del efecto metabólico del medicamento, debido a la reducción de su acumulación hepática, sin que se vea afectada la concentración sérica del fármaco (Shu et al. 2007).

4.2. Biomarcadores que inciden en la farmacodinámica

La información sobre los factores genéticos que afectan el metabolismo y el transporte de fármacos excede en mucho la de los factores que inciden sobre la respuesta. La identificación de los genes y los polimorfismos implicados en los fenotipos de respuesta a fármacos es una labor más ardua, pues la búsqueda con frecuencia debe incluir no sólo las dianas del fármaco y las que están implicadas en los eventos post-receptor, sino otras vías relacionadas (Bathena y Spear, 2008). Algunos de este tipo de biomarcadores se están encontrando mediante estudios de asociación con SNPs que cubren todo el genoma (GWAS).

Un ejemplo es la Vitamina K epóxido reductasa (VKOR). La warfarina inhibe esta enzima, codificada por el gen VKORC1, y en esa forma impide la activación de los factores de la coagulación II, VII, IX y X, que dependen de la vitamina K reducida. En las dosis efectivas individuales de warfarina inciden factores genéticos relacionados con los polimorfismos, tanto del gen VKORC1 como del gen que codifica la enzima CYP2C9 y que se verán en el correspondiente capítulo.

Otros ejemplos son los receptores adrenérgicos b-2 (se ha establecido que las variantes alélicas Arg16Gly y Gln27Glu del gen ADRB2, que codifica para el receptor beta-2 adrenérgico, son potenciales marcadores farmacogenéticos) y el receptor de la vitamina D (VDR).

4.3 Otros biomarcadores de respuesta a fármacos

Los diferentes perfiles de expresión génica de una enfermedad no sólo pueden arrojar información con respecto al curso natural de la enfermedad (por ejemplo, marcadores tumorales que indican un riesgo incrementado de metástasis) sino también usarse como blancos críticos contra los cuales dirigir «balas» farmacológicas altamente específicas. De hecho el desarrollo de marcadores genómicos relacionados con respuesta al tratamiento es uno de los escenarios más prometedores de la farmacogenómica. Algunos biomarcadores de este tipo ya han sido aprobados por la FDA y EMEA en la categoría de biomarcadores .validados que exigen cambio en la ficha técnica del medicamento

(http://www.fda.gov/cder/genomics/genomic_biomarkers_table.htm). Algunos ejemplos son el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o la expresión del gen Her2/neu entre otros marcadores tumorales que se verán en el correspondiente capítulo. Mención aparte lo merecen las variantes en el complejo mayor de histocompatibilidad que explican algunas diferencias de reacciones de hipersensibilidad a fármacos.

5. La traslación a la clínica: El papel de las agencias reguladoras

A pesar de la gran información acumulada la farmacogenética es un campo en sus comienzos y es una realidad sólo para un número reducido de fármacos. Fármacos con biomarcadores validados aprobados a la vez por EMEA y FDA son apenas una decena (Tabla 2) y pocos son obligatorios (Tabla 3)

Se conocen centenares de biomarcadores que posiblemente influyan en la respuesta (llamados biomarcadores exploratorios) pero en pocos se ha acumulado una suficiente evidencia y, tanto la búsqueda de nuevos biomarcadores como la necesidad de estudios para validar los existentes abren un campo excitante de investigación para los próximos años en los que poco a poco se debe producir una incorporación definitiva de la farmacogenética a la práctica clínica. Del mismo modo las implicaciones económicas de la farmacogenética en el sentido de su coste-eficacia se han estudiado poco y son muy necesarios estudios al respecto.

Tabla 2: Biomarcadores farmacogenómicos aprobados por FDA y EMEA (Fuente EMEA: Pharmacogenomics Working Group).

Biomarcador	Medicamento asociado	Utilidad clínica
TPMT	Azatioprina	Seguridad del tratamiento
UGT1A1	Irinotecan	Seguridad del tratamiento
CYP2D9 / VKORC1	Warfarina	Seguridad del tratamiento
CYP2D6	Estratera	Seguridad del tratamiento
HLAB*5701	Abacavir	Seguridad del tratamiento
EGFR	Erbix, Tarceva	Eficacia del tratamiento
Her2/neu	Herceptin	Eficacia del tratamiento
Cromosoma de Filadelfia	Gleevec	Eficacia del tratamiento
C-Kit	Gleevec	Eficacia del tratamiento
K-ras	Cetuximab	Eficacia del tratamiento

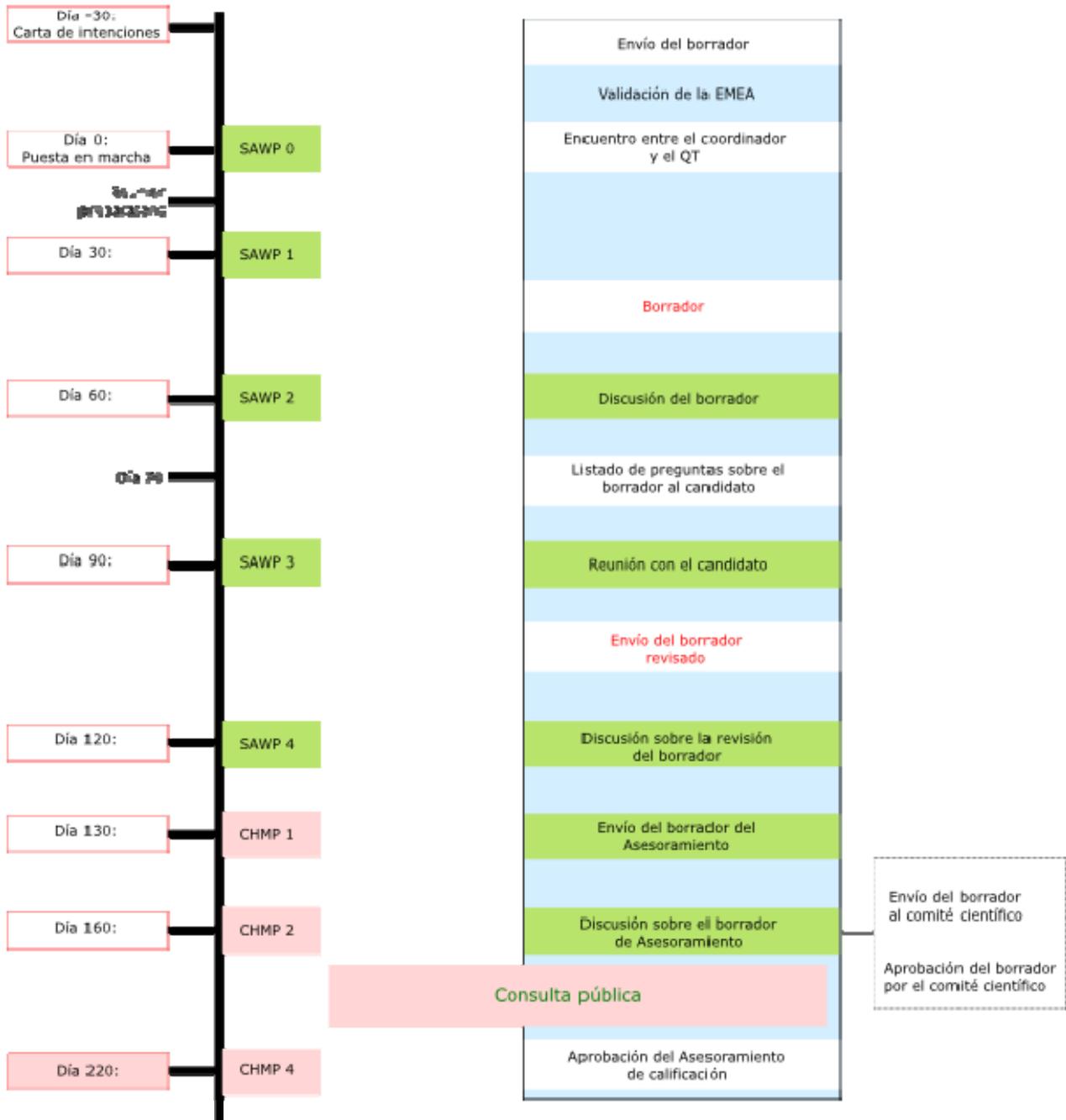
Tabla 3: Biomarcadores genómicos considerados válidos por la FDA en el contexto de medicamentos aprobados en el área de oncología que proporcionan información farmacogenómica (Fuente: FDA)

Biomarcador	Medicamento	Tipo de test	Indicación
			Utilidad clínica del test
C-KIT	Mesilato de Imatinib (Glivec)	Informativo	·Sarcoma del estroma gastrointestinal ·Medida de la respuesta frente a tratamiento con glivec
Delección del cromosoma 5q	Lenalidomida	Informativo	·Anemia producida por síndromes mielodisplásicos, mieloma múltiple ·La delección del cromosoma 5q se encuentra presente en un 20-30% de pacientes ¹
Deficiencia del gen DPD	Capecitabina	Informativo	·Tratamiento de cáncer de mama y cáncer colorrectal ·Predice la toxicidad del fármaco Capecitabina
Expresión de EGFR	Erlotinib	Informativo	·Tratamiento de cáncer de cuello ·Predice la posible respuesta frente a tratamiento con erlotinib (probable mejor respuesta en pacientes con tumores EGFR positivo)
Expresión de EGFR	Cetuximab	Informativo	·Tratamiento de cáncer de cabeza y cuello de células escamosas ·Predice la posible respuesta frente a tratamiento (probable mejor respuesta en pacientes con tumores EGFR positivo)
Expresión de EGFR	Cetuximab	Obligatorio	·Tratamiento de cáncer colorrectal ·Predice la posible respuesta frente a tratamiento (mejor respuesta en pacientes con tumores EGFR positivo)
Deficiencia de G6PD	Rasburicasa	Recomendado	·Agente desintoxicante para el tratamiento antineoplásico ·Predice la toxicidad por Rasburicasa (Pacientes con deficiencia en la enzima G6PD pueden presentar reacciones de toxicidad frente al fármaco)
Sobreexpresión de Her2/neu	Trastuzumab	Obligatorio	·Tratamiento de cáncer de mama ·Predice la posible respuesta frente al tratamiento (mejor respuesta en pacientes que sobreexpresan el gen Her2/neu)
Cromosoma de Filadelfia	Busulfan	Informativo	·Fármaco anticancerígeno ·Predice la posible respuesta a terapia con Busulfan (disminución de la eficacia del tratamiento en pacientes sin translocación entre los cromosomas 9 y 22 - cromosoma de filadelfia)
Cromosoma de Filadelfia	Dasatinib	Obligatorio	·Tratamiento de leucemia linfoblástica ·Predicción de respuesta (tratamiento efectivo en pacientes con presencia de translocación entre los cromosomas 9 y 22 - cromosoma de filadelfia)
Expresión del gen alfa PML/RAR	Tretinoína	Informativo	·Tratamiento de la leucemia promielocítica aguda ·Predicción de respuesta (tratamiento no eficaz en pacientes que no presenten el marcador PML/RAR)
Variantes de UGT1A1	Irinotecan	Recomendado	·Fármaco antineoplásico ·Predicción de toxicidad (pacientes con mutaciones en UGT1A1 pueden desarrollar reacciones de toxicidad como neutropenia con el tratamiento)
Variantes de UGT1A1	Nilotinib	Informativo	·Tratamiento de la leucemia mieloide crónica ·Predicción de seguridad (pacientes con polimorfismos en el gen UGT1A1 pueden desarrollar hiperbilirrubinemia)

La traslación de la investigación a la clínica es otro de los problemas. Incluso en aquellos casos el uso clínico es obligado o altamente recomendable, la implantación no es completa. Una encuesta reciente (European Pharmacogenetics Task Force) muestra que sólo el 12% de los médicos usan de manera continuada tests TPMT en pacientes con leucemia linfática aguda (que miden actividad metabólica para predecir toxicidad). El uso clínico del test HER2 (en pacientes con cáncer de mama antes de su tratamiento con Herceptina para predecir su efectividad) tampoco es completo (solo un 84% de los encuestados dijeron usarlo de manera constante en su praxis), a pesar del empuje de la industria en este ámbito.

En la actualidad, no existe un marco regulatorio que imponga una homogeneidad para los tests y parece obvio que un marco legal adecuado podría promover el desarrollo de la farmacogenética. Para responder a esta necesidad, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Agencia de Alimentación y Medicamento (FDA) de EE.UU. han comenzado a desarrollar nuevas capacidades relacionadas con la concesión de licencias para los EE.UU., la UE y otros mercados. Por ejemplo, EMA estableció en 2002 un grupo de expertos en farmacogenética (el primero creado por una agencia); este grupo incluye a expertos legislativos y de la academia, y proporciona recomendaciones en todas las materias relacionadas directa o indirectamente con la farmacogenética. Estas iniciativas en ambas agencias parecen haber estado incentivadas por las cuestiones planteadas por la industria. Los acuerdos alcanzados recientemente por las agencias reguladoras EMA y FDA prometen dar un nuevo impulso al campo ya que han diseñado una estructura conjunta para validar las evidencias científicas en el sector que serán trasladadas a las fichas técnicas de los medicamentos con más eficacia. El esquema de validación de biomarcadores que realizan conjuntamente FDA y EMA se puede ver en la Figura 5.

Figura 5: Procedimiento para la calificación de biomarcadores. Fuente: EMEA Doc. Ref. EMEA/CHMP/SAWP/72894/2008-CONSULTATION. Londres, 24 de abril de 2008.



En cualquier caso los grupos científicos son más ágiles al respecto que las agencias reguladoras y el proyecto VIP (The Very Important Pharmacogenes) de PharmGKB

proporciona información anotada de genes, variantes, haplotipos, CNVs o variantes de splicing de especial importancia en farmacogenómica (véase Figura 6).

PharmGKB (Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Database, www.pharmgkb.org) ha facilitado la organización y el acceso a toda la información científica disponible en el campo se y se han establecido consorcios para coordinar la investigación y la traslación a la práctica clínica como el Consorcio Japonés de Farmacogenómica (iniciado en 2003) y el Pharmacogenetics Research Network (Instituto Nacional de Salud norteamericano) creado en 2000, que están proporcionando gran empuje a la transferencia tecnológica en farmacogenética y esfuerzos similares se están comenzando a desarrollar en Europa, destacando en España la creación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica como un marco de coordinación de los esfuerzos científicos en este sector.

Figura 6: Genes VIP (PharmGKB)

VIP Gene	Gene Name
ABCB1	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1
ACE	angiotensin I converting enzyme
ADH1A	alcohol dehydrogenase 1A (class I), alpha polypeptide
ADH1B	alcohol dehydrogenase 1B (class I), beta polypeptide
ADH1C	alcohol dehydrogenase 1C (class I), gamma polypeptide
ADRB1	adrenergic, beta-1-, receptor
ADRB2	adrenergic, beta-2-, receptor, surface
AHR	aryl hydrocarbon receptor
ALDH1A1	aldehyde dehydrogenase 1 family, member A1
ALOX5	arachidonate 5-lipoxygenase
BRCA1	breast cancer 1, early onset
COMT	catechol-O-methyltransferase
CYP2A6	cytochrome P450, family 2, subfamily A, polypeptide 6
CYP2B6	cytochrome P450, family 2, subfamily B, polypeptide 6
CYP2C9	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9
CYP2C19	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19
CYP2D6	cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6
CYP2J2	cytochrome P450, family 2, subfamily J, polypeptide 2
CYP3A4	cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 4
CYP3A5	cytochrome P450, family 3, subfamily A, polypeptide 5

DPYD	dihydropyrimidine dehydrogenase
DRD2	dopamine receptor D2
F5	coagulation factor V
GSTP1	glutathione S-transferase pi
HMGCR	3-hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzyme A reductase
KCNH2	potassium voltage-gated channel, subfamily H (eag-related), member 2
KCNJ11	potassium inwardly-rectifying channel, subfamily J, member 11
MTHFR	5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH)
NQO1	NAD(P)H dehydrogenase, quinone 1
P2RY1	purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 1
P2RY12	purinergic receptor P2Y, G-protein coupled, 12
PTGIS	prostaglandin I2 (prostacyclin) synthase
SCN5A	sodium channel, voltage-gated, type V, alpha (long QT syndrome 3)
SLC19A1	solute carrier family 19 (folate transporter), member 1
SLCO1B1	solute carrier organic anion transporter family, member 1B1
SULT1A1	sulfotransferase family, cytosolic, 1A, phenol-preferring, member 1
TPMT	thiopurine S-methyltransferase
TYMS	thymidylate synthetase
UGT1A1	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1
VDR	vitamin D (1,25-dihydroxyvitamin D3) receptor
VKORC1	vitamin K epoxide reductase complex, subunit 1

Una de las claves de la traslación a la clínica es la mejoría notable de la tecnología de análisis y la disminución de su coste.

La aplicación de la farmacogenética en la clínica era totalmente impensable hace unos años, debido a que el nivel de conocimiento no era suficiente y a que la tecnología disponible en aquellos momentos no lo permitía.

Un test farmacogenético debe estar sustentado en un conocimiento amplio y profundo tanto del tratamiento y su mecanismo de acción-eliminación como de los mecanismos moleculares que determinan la variabilidad en la respuesta al mismo.

A la revolución en el conocimiento (Ingelman-Sundberg y col., 2005) se suma el hecho de que ya disponemos de la tecnología necesaria para poder efectuar este tipo de pruebas con fiabilidad, alta sensibilidad y especificidad, que permiten realizar un análisis poco costoso en un período de tiempo tal que no supone un retraso excesivo para el inicio del tratamiento.

Entre las técnicas de análisis destaca el uso de microarrays (ya se mencionó la validación del chip para analizar CYP26y CYP2C9) y sobre todo métodos basados en minisequenciación analizados bien con formato electroforético (SNaPshot®, GenPlex®) o con espectrometría de masas (MALDITOF-MS).

6. La investigación en farmacogenómica

Ninguna revisión de las relaciones entre genes y medicamentos está completa si no se mencionan, aunque sea en forma somera, dos novedosos mecanismos de regulación de la expresión génica, llamados a convertirse en una rica fuente de nuevos medicamentos y de interesantes descubrimientos en el campo de la farmacogenómica, como los microRNAs y la metilación. La epigenética tiende un nuevo puente que conecta el ambiente y el genoma al explicar la expresión de genes por mecanismos que no están codificados en el ADN. Estos cambios ADN-independientes, debidos a metilación de ADN, modificación de histonas en la cromatina y microRNAs (miRNAs), desempeñan un papel fundamental en los patrones de expresión génica durante el desarrollo y diferenciación normales, pero también juegan su papel en una variedad de respuestas biológicas y en el desarrollo de muchas enfermedades, notablemente del cáncer donde, por ejemplo, es común encontrar hipermetilación en la región del promotor de genes supresores de tumores, asociada con la pérdida de la capacidad de expresión del gen. De otra parte, muchos genes que codifican enzimas, transportadores, receptores, segundos y terceros mensajeros involucrados con el destino o la acción de fármacos están bajo control epigenético. La farmacoepigénica es un nuevo campo de la ciencia que empieza a encontrar explicaciones a respuestas farmacológicas no explicadas por la farmacogenética clásica (Gómez et al. 2009) y como tal es contemplada en el capítulo correspondiente

El segundo mecanismo tiene que ver con un grupo de receptores nucleares que empiezan a ser reconocidos como reguladores de la transcripción, porque se unen a sitios específicos del genoma y controlan la expresión de una gran cantidad de genes. Entre los reguladores de este tipo mejor caracterizados se encuentran el «pregnane X receptor» (PXP), los «retinoid-related orphan receptors» (RORs), el «constitutive androstane receptor» (CAR), los «liver X receptors» (LXRs), los «peroxisome

proliferator-activated receptors» (PPARs) y el «vitamin D receptor» (VDR). La expresión de genes que codifican enzimas y transportadores de fármacos es coordinada por una compleja red de estos factores, que actúan como sensores de xenobióticos potencialmente tóxicos y envían señales para su eliminación. Aunque todavía no están suficientemente estudiados, se acepta que los polimorfismos genéticos de estos receptores nucleares pueden influir en su actividad reguladora, en su potencial de inducir o inhibir enzimas y transportadores y en la severidad de ciertas interacciones farmacológicas (Wada et al. 2008)

En cuanto a la investigación de nuevos biomarcadores el cambio más notable ha sido la mejoría en los estudios de asociación y el descubrimiento de genes involucrados en las enfermedades comunes (como recordamos son la variación en la enfermedad es también causa de la variación en la respuesta).

La hipótesis de que las enfermedades comunes deben corresponderse con variantes comunes motivó una ilusión sin precedentes para la búsqueda de estos genes (Reich y Lander 2001; Wang 2005), incrementada por el descubrimiento de las variaciones nucleotídicas simples (SNPs) (en un número superior a diez millones) y su catalogación a través del proyecto internacional HapMap (International HapMap Consortium 2005). Los clásicos estudios de ligamiento son ineficaces para estudiar los genes de enfermedades complejas y para farmacogenética que, como hemos indicado es también un rasgo complejo, y son más eficaces los estudios de asociación, esto es seleccionar un grupo de individuos con un fenotipo (por ejemplo una enfermedad o la respuesta a un fármaco) y otro fenotipo contrario y analizar en ellos un conjunto de SNPs.

Los estudios de asociación se pueden hacer seleccionando SNPs en genes candidatos, o bien, analizando cientos de miles de SNPs de todo el genoma (GWAS, genome wide association study). Ambas aproximaciones son complementarias, pero las segundas están teniendo un éxito particular porque no exigen ideas predefinidas sobre la causa de la enfermedad y en farmacocogenética.

Estos estudios de asociación han mejorado notablemente desde que sabemos que definir bien el fenotipo es esencial, que los aspectos genético-poblacionales son importantes y, sobre todo, que es importante realizar correcciones estadísticas apropiadas para evitar falsos positivos. La existencia de centros de genotipado en muchos países (en España, el Centro Nacional de Genotipado -www.cegen.es-) ha facilitado a los científicos el acceso

a este tipo de estudios y mejorado la calidad de los mismos.

Desde hace pocos años, y gracias a todo lo anteriormente explicado, se están encontrando SNPs y con ellos genes o regiones génicas asociados a muchas enfermedades comunes de todo tipo. De momento, sólo se ha conseguido explicar una pequeña parte del componente genético, y no pueden ser utilizadas para predecir el riesgo de una enfermedad común en un individuo, pero en algunos casos ya permitirían orientar políticas sanitarias, y en casi todos los casos, están permitiendo encontrar nuevos genes y rutas, lo que nos está posibilitando entenderlas mejor -en algunos casos como en la esquizofrenia supone un importante cambio en el paradigma de la enfermedad - y en el futuro próximo nos permitirá subclasificarlas mejor, y tratarlas mejor, pues la farmacogenética (esto es el desarrollo de test de ADN que nos permitan valorar la respuesta a un fármaco) está siendo uno de los campos más directamente beneficiado.

En la tabla 3 se pueden ver los estudios de GWAS realizados con fines farmacogenéticos (hay mucho más en marcha) que están permitiendo descubrir nuevos biomarcadores muy fiables.

Tabla 3. Estudios GWAS publicados en farmacogenética (A.K.Daly, 2010)

Drug	Response	Number of cases	Genome-wide significance/ replication	Lowest p value	SNP genotyping platform	Significant gene(s)
Warfarin	Maintenance dose	181; 1,053	Yes/Yes	6×10^{-13} ; 1×10^{-28}	Illumina 550K; Illumina CNV370	VKORC1, CYP2C9, CYP4F2
Acenocoumarol	Maintenance dose	1,451	Yes/Yes	2×10^{-12}	Illumina 550K	VKORC1, CYP2C9, CYP4F2, CYP2C18
Interferon- α	Response in hepatitis C infection assessed by absence of viral RNA in serum	1,137; 293; 154	Yes/Yes	1×10^{-25} ; 9×10^{-9} ; 3×10^{-15}	Illumina 610 quad	IL28B
Clopidogrel	Antiplatelet effect assessed by platelet aggregometry	429	Yes/Yes	4×10^{-11}	Affymetrix 500K or 1M	CYP2C19
Methotrexate	Drug clearance and incidence of gastrointestinal toxicity in childhood leukaemia patients	434	Yes/Yes	1.7×10^{-10}	Affymetrix 500K	SLCO1B1
Thiazide	Diuretic response assessed by diastolic blood pressure change	389*	Yes/No	2×10^{-74}	Affymetrix 100K	Region of chromosome 12q15
Interferon- β	Response in multiple sclerosis assessed by clinical scoring	206	No/No	0.004	Affymetrix 100K	None found
Anti-tumour necrosis factor	Response in rheumatoid arthritis assessed by clinical scoring	89	No/No	0.00009	Illumina 300K	None found
Methylphenidate	Response in attention-deficit hyperactivity syndrome assessed by clinical scoring	309	No/No	3×10^{-6}	Affymetrix 6.0	None found
Various	Response in childhood leukaemia based on presence of minimal residual disease	487	No/No	1.5×10^{-6}	Affymetrix 100K and 500K	None found
Iliperidone	Response in schizophrenia assessed by clinical scoring	210	No/No	1×10^{-78}	Affymetrix 500K	None found
Antidepressants	Response in depression assessed by clinical scoring	339	No/No	8×10^{-7}	Illumina Human-1 and Hep300	None found
Citalopram	Response in depression assessed by clinical scoring	1,948	No/No	5×10^{-7} (response); 4×10^{-7} (non-response)	Affymetrix 500K and 5.0	None found

6. Referencias

Abad F, Novalvos J. Impacto estratégico de la Medicina individualizada Rev Adm Sanit. 2008; 6:601-612.

Apperley JF. Part II: management of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. Lancet Oncol. 2007; 8:1116-28.

Bhathena A, Spear BB. Pharmacogenetics: improving drug and dose selection. Curr Opin Pharmacol. 2008; 8: 639-46.

Carrillo JA, Benitez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. Clin Pharmacokinet. 2000; 39:127-53.

Carrillo JA, Christensen M, Ramos SI, Alm C, Dahl ML, Benitez J, Bertilsson L. Evaluation of caffeine as an in vivo probe for CYP1A2 using measurements in plasma, saliva, and urine. *Ther Drug Monit.* 2000; 22:409-17.

Cusatis G, Gregorc V, Li J, Spreafico A, Ingersoll RG, Verweij J, Ludovini V, Villa E, Hidalgo M, Sparreboom A, Baker SD. Pharmacogenetics of ABCG2 and adverse reactions to gefitinib. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98:1739-42.

Daly, A K. Genome-wide association studies in pharmacogenomics. *Nature Genetic Reviews* 2010; 11:241-246

Dahl ML. Cytochrome p450 phenotyping/genotyping in patients receiving antipsychotics: useful aid to prescribing?. *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41:453-70.

De Leon J. Atypical antipsychotic dosing: the effect of smoking and caffeine. *Psychiatr Serv.* 2004; 55: 491–3.

Dorado P, Berez R, Norberto MJ, Yasar U, Dahl ML, LLerena A. CYP2C9 genotypes and diclofenac metabolism in Spanish healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59:221-5.

Dorn GW, Cresci S. The mechanistic imperative for pharmacogenomics. *Pharmacogenomics.* 2008; 9: 801-3

Doude van Troostwijk LJ, Koopmans RP, Vermeulen HD, Guchelaar HJ. CYP1A2 activity is an important determinant of clozapine dosage in schizophrenic patients. *Eur J Pharm Sci.* 2003; 20: 451–7.

Evans FT, Gray PWS, Lehmann H, Silk E. Sensitivity to succinyl-choline in relation to serum cholinesterase. *Lancet* 1952; 1: 1229-33.

Garrod AE. The incidence of alcaptonuria: a study in chemical individuality. *Lancet.* 1902; 2: 1616-20.

Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P, Desmeules J. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med.* 2004; 351:2827-31.

Gomez A, Ingelman-Sundberg M. Pharmacoeugenetics: its role in interindividual differences in drug response. *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 85: 426-30.

Gunasekara N S & Spencer C M. Quetiapine - a review of its use in schizophrenia. *CNS Drugs.* 1998; 9: 325-40.

Hockwald RS, Arnold J, Clayman CB, Alving AS. Status of primaquine. Toxicity of primaquine in Negroes. *J. Am. Med. Ass.* 1952; 149: 1568-85.

Ingelman-Sundberg M, Rodriguez-Antona C. Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes: implications for a safer and more effective drug therapy. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2005; 360:1563-70.

International HapMap Consortium. A haplotype map of the human genome. *Nature.* 2005;437:1299-320.

Isaza C, Sepúlveda-Arias JC, Henao J, La farmacogenómica en medicina, Colombia Médica, 2009.

Kalow W. Familial incidence of low pseudocholinesterase level. *Lancet.* 1956; 2: 576–7.

Kalow W. *Pharmacogenetics: Heredity and Response to Drugs.* Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1962.

Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 79:1200-5

Mahgoub A, Idle JR, Dring LG, Lancaster R, Smith RL. Polymorphic hydroxylation of Debrisoquine in man. *Lancet.* 1977; 2: 584-6.

Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, Almeida CA, Nolan R, James I, Carvalho F, Phillips E, Christiansen FT, Purcell AW, McCluskey J, Mallal S. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101:4180-5.

Motulsky AG. Drug reactions, enzymes and biochemical genetics. *JAMA.* 1957; 165: 835-7.

Prakash C, Kamel A, Cui D, Whalen RD, Miceli JJ, Tweedie D. Identification of the major human liver cytochrome P450 isoform(s) responsible for the formation of the primary metabolites of ziprasidone and prediction of possible drug interactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2000; 49 Suppl 1: 35S-42S.

Reich DE, Lander ES. On the allelic spectrum of human disease. *Trends Genet.* 2001; 17: 502-10.

Shah J. Criteria influencing the clinical uptake of pharmacogenomic strategies. *BMJ.* 2004 ;328(7454):1482-6.

Shu Y, Sheardown SA, Brown C, Owen RP, Zhang S, Castro RA, et al. Effect of genetic variation in the organic cation transporter 1 (OCT1) on metformin action. *J Clin Invest.* 2007; 117: 1422-31

Trevan JW. The error of determination of toxicity. *Proc R Soc Lond Ser B Biol Sci.* 1927; 101: 483–514.

Vogel F. Moderne probleme der humangenetik. *Ergeb Inn Med Kinderheilkd.* 1959;12: 52-125.

Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D: Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:719-26

Wada T, Kang HS, Jetten AM, Xie W. The emerging role of nuclear receptor RORalpha and its crosstalk with LXR in xeno- and endobiotic gene regulation. *Exp Biol Med.* 2008; 233: 1191-201.

Wang W. Genome-wide association studies: theoretical and practical concerns. *Nat Rev Genet* 2005; 6: 109-18.