

MÓDULO I

TEMA 2. Farmacogenética y procesos ADME

1. INTRODUCCIÓN:

El estudio del metabolismo y la farmacocinética de los medicamentos en el descubrimiento de nuevos fármacos, en su desarrollo clínico así como en su aplicación clínica rutinaria se han considerado puntos clave tanto para la industria farmacéutica como para los responsables de la salud con el fin de mejorar la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico. Actualmente se han identificado diversos factores relacionados con el ambiente y con el estilo de vida que explican algunas de las diferencias interindividuales observadas en la respuesta farmacológica, sin embargo una considerable variabilidad de dicha respuesta obedece a otras causas. En este sentido, la heterogeneidad genética de cada individuo podría explicar, al menos en parte, la respuesta concreta de cada individuo a un determinado fármaco.

Los genes que codifican las proteínas que participan en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación (ADME) de los fármacos han sido objeto de numerosos estudios de mutaciones y polimorfismos, los cuales pueden alterar la funcionalidad o la expresión de estas proteínas. Las variaciones en las secuencias genéticas se han asociado de forma consistente con distintas propiedades farmacocinéticas de diferentes fármacos tanto *in vitro* como *in vivo*. Sin embargo, la principal barrera del conocimiento actual obedece a la cuestión de si dichos marcadores genéticos del proceso ADME pueden o no guiar la optimización de la dosis de un determinado fármaco.

Los genes del proceso ADME se clasifican generalmente en tres categorías: 1) reacciones de metabolización enzimática de fase I y II, responsables de los procesos de modificación de grupos funcionales y conjugación respectivamente (como pueden ser los genes de las familias *CYP* y *UGT*); 2) proteínas transportadoras, responsables de la absorción y excreción de fármacos dentro y fuera de la célula (como pueden ser la familia de los *ABC* y *SLCO1B1*); 3) modificadores y factores de transcripción que pueden alterar la expresión de los genes del proceso ADME o afectar a la bioquímica de las enzimas ADME (como pueden ser el citocromo P450 oxidoreductasa (POR) o el gen *PXR*).

1. FARMACOGENÉTICA EN LAS REACCIONES DE METABOLIZACIÓN ENZIMÁTICA DE FASE I

En el ser humano la superfamilia del CYP está constituida por 57 genes, sin embargo únicamente un 90% de los fármacos son sustrato de unas pocas enzimas de las familias 1 a 3 [1]. Todos los genes CYP de las familias 1 a 3 presentan un elevado número de polimorfismos. De esta manera, los enzimas que codifican pueden presentar diferentes actividades que se clasifican como; 1) metabolizadores lentos: variantes enzimáticas sin actividad como consecuencia de alelos deficientes en ambos cromosomas; 2) metabolizadores intermedios: portadores de combinaciones de alelos que dan lugar a una actividad enzimática deficiente; 3) metabolizadores extensivos: portadores de dos alelos funcionales con actividad enzimática normal; 4) metabolizadores ultrarrápidos: portadores de alelos funcionales con una capacidad de metabolización elevada debido a un incremento del número de copias del gen.

La lista de todos los alelos CYP conocidos resultado de estos polimorfismos puede encontrarse en la página web del Human Cytochrome P450 Allele Nomenclature Committee (<http://www.cypalleles.ki.se/>) con la información a cerca del impacto sobre la secuencia proteica y la actividad enzimática.

Es importante hacer hincapié en la nomenclatura específica de la sistematización que presentan los polimorfismos de la familia CYP. Todos los genes de la familia CYP nombran a su secuencia de referencia como tipo salvaje, la cual es la que da lugar a una funcionalidad normal de la proteína y que suele coincidir con la secuencia de mayor frecuencia en las distintas poblaciones. A la secuencia tipo salvaje se le designa con el nombre del gen seguido de *1. En el caso de ser homocigoto tipo salvaje la nomenclatura supondría un doble *1*1. Todas las variantes de la secuencia tipo salvaje sea bien por un polimorfismo de base única (SNP) bien por otro tipo de mutación (delección, inserción etc...) se nombran con un apóstrofo seguido de un número determinado. Es importante saber que tipos de mutaciones se corresponden con una nomenclatura determinada para una mejor comprensión tanto de la lectura de diferentes artículos científicos como para el desarrollo de trabajos relacionados con la farmacogenética. Así por ejemplo la nomenclatura CYP2B6*1*9 se traduciría en un alelo tipo salvaje y otro alelo tipo *9 que en la práctica se podría nombrar como heterocigoto CYP2B6*9. A su vez uno tendría que saber traducir dicha nomenclatura indicando que el heterocigoto CYP2B6*9 se traduce en un SNP en la posición 516 del ARN (o de su complementario ADN) en la cual el nucleótido G (tipo salvaje) cambia a

T en uno de los alelos, mientras que el otro alelo permanece sin alterar (es decir G o tipo salvaje). Dicha nomenclatura se podría encontrar en la literatura como G/T, la cual se traduce en un cambio de aminoácido de la proteína CYP2B6, en concreto un cambio del aminoácido Q (glutamina) en la posición 172 de la proteína por el aminoácido histidina (H) dando lugar a una proteína con funcionalidad alterada. Dado que este genotipo es heterocigoto, coexistirían las dos formas de la proteína, la que presenta el aminoácido Q (tipo salvaje) y la que presenta el aminoácido H (mutada). En el caso de tratarse de un homocigoto CYP2B6*9 entonces solo se expresaría la proteína correspondiente al alelo mutado, es decir aquella que presenta el aminoácido H en la posición 172 de la proteína. Por otra parte, aunque no de forma oficial (pero si aceptada por la comunidad científica) también podremos encontrar dicha nomenclatura como rs3745274, que es el código de asignación de SNP para esta mutación concreta. Sin embargo la nomenclatura sistematizada de los CYP se restringe a la dotación *numérica ya que en el caso de otros CYPs como el CYP2D6 el número de mutaciones por cada variante alélica se multiplica de forma considerable complicando el análisis (<http://www.cypalleles.ki.se/>).

1.1. CYP1A2

CYP1A2 juega un papel relevante en el metabolismo de fármacos como son la clozapina, olanzapina, fluvoxamina, haloperidol, teofilina y cafeína. La expresión y actividad del *CYP1A2* presenta una considerable variación interindividual y aunque se han identificado numerosos SNPs funcionales (en la tabla 1 se nombran los de mayor relevancia) su correlación clínica no está claramente definida pudiéndose observar en la literatura resultados contradictorios [2-6], debido en mayor medida a que su actividad puede ser inhibida o inducida por un gran número de fármacos y condiciones ambientales lo cual puede camuflar el impacto real de estos polimorfismos. Por tanto se puede concluir que actualmente no existe evidencia clínica del impacto de la variabilidad genética de *CYP1A2* sobre la farmacocinética clínica.

1.2. CYP2B6

CYP2B6 es responsable de la metabolización de fármacos tales como bupropion, ciclofosfamida, artemisina, efavirenz, nevirapina, propofol y metadona [7]. A pesar de que el *CYP2B6* representa únicamente el 5% del total de CYPs, su expresión puede variar entre 100 veces dependiendo del sujeto [8]. Por otra parte, *CYP2B6* es inhibido por clopidogrel, ticlopidina y tiotepa [7], y es inducido por fenobarbital, ciclofosfamida,

rifampicina, fenitoína, carbamazepina y efavirenz por medio de los receptores nucleares CAR y PXR [8].

CYP2B6 es un gen altamente polimórfico. Actualmente se conocen 29 alelos diferentes, incluyendo SNPs no sinónimos, en zona promotora y en zona intrónica (<http://www.cypalleles.ki.se/>). La variante alélicas más común se denomina *CYP2B6**6, la cual incorpora un par de SNPs de diferente localización en *4 (785A>G) y *9 (516G>T) (Tabla 1). La importancia de *CYP2B6**6 radica en el efecto del SNP 516G>T el cual produce una forma aberrante de empalme (“splice”) del ARN mensajero, dando lugar a una proteína sin actividad [9].

Diferentes polimorfismos del *CYP2B6* se han asociado con una farmacocinética alterada de efavirenz en adultos VIH. En concreto, los pacientes *CYP2B6**9 (516G>T) presentan concentraciones plasmáticas elevadas de efavirenz así como un riesgo mayor de neurotoxicidad [10, 11], mientras que un 20% de pacientes con *CYP2B6* tipo salvaje presentan concentraciones plasmáticas subterapéuticas [12]. Del mismo modo, la farmacocinética de nevirapina está también influenciada por los polimorfismos presentes en *CYP2B6* [13]. Recientemente, otros genotipos menos frecuentes como el *CYP2B6**18 (983T>C) así como el *27 y *28 han mostrado una elevada correlación con concentraciones elevadas de efavirenz. Todos estos datos coinciden en que el genotipo metabolizador lento de *CYP2B6* podría ser un marcador fiable del riesgo individual de presentar concentraciones elevadas de efavirenz y por tanto del riesgo asociado de neurotoxicidad y pérdida de adherencia al tratamiento. En este sentido, se han propuesto algunos modelos farmacocinéticos de reducción de dosis de efavirenz basados en el genotipo del *CYP2B6* [14, 15]. Por otra parte, un dato importante a tener en cuenta en el genotipado *CYP2B6* es el grupo étnico al que pertenece cada individuo. Así Africanos (Subsaharianos) y Africano-Americanos o descendientes de los mismos, presentan una elevada frecuencia del genotipo *CYP2B6* metabolizadore lentos (46%) si los comparamos con Hispánicos (27,3%), Europeos (21,4%) o Asiáticos (17,4%), lo cual podría orientar la indicación del genotipado en el ajuste de dosis de efavirenz. Recientes aproximaciones en el ajuste de dosis sugieren que una reducción del 35% de dosis en el inicio de terapia con efavirenz en aquellos pacientes homocigotos *CYP3B6**6 es capaz de mantener concentraciones dentro de rango terapéutico en población africana [16]. Sin embargo, a pesar de los recientes avances sobre el impacto de *CYP2B6* en la farmacocinética de efavirenz, el efecto del estado polimórfico de *CYP2B6* sobre sus efectos clínicos es limitado, sobretudo en aspectos centrados en la

respuesta virológica e inmunológica de efavirenz. En este sentido podríamos concluir que la determinación del estado polimórfico de *CYP2B6* puede orientar la dosis de inicio de efavirenz en aquellos pacientes metabolizadores lentos, pudiendo evitar efectos neurotóxicos. Sin embargo, no existe la suficiente evidencia clínica sobre su influencia en la respuesta virológica ni inmunológica.

*CYP2B6**6 puede también influenciar el metabolismo estereoselectivo de la metadona. Los homocigotos *CYP2B6**6 presentan concentraciones plasmáticas elevadas del isómero (*S*)- pero no del (*R*)-metadona [17]. Teniendo en cuenta que el enantiómero (*R*)-metadona es el responsable de sus efectos clínicos, se puede deducir que *CYP2B6**6 no afecta a la eficacia de metadona. Sin embargo, el enantiómero (*S*)-metadona bloquea los canales de potasio cardíacos responsables de la repolarización y de la duración del potencial de acción cardíacos [18]. En este sentido, homocigotos *CYP2B6**6 en tratamiento con metadona presentaron intervalos QT prolongados respecto aquellos pacientes *CYP2B6* tipo salvaje, lo que sugiere un riesgo elevado de arritmias o muerte súbita en aquellos pacientes en tratamiento con metadona [18]. Sin embargo, el número reducido de estudios limita de forma evidente las repercusiones clínicas reales.

El bupropion es también sustrato del *CYP2B6*. Sin embargo, el efecto del estado polimórfico del *CYP2B6* en el aclaramiento de bupropion no presenta una evidencia clínica suficiente. En este sentido se ha observado que aquellos pacientes homocigotos o heterocigotos *CYP2B6**6 son respondedores al tratamiento con bupropion en la deshabituación al consumo de tabaco. Por el contrario, aquellos pacientes homocigotos tipo salvaje presentan la misma respuesta que el placebo. Por ello diferentes autores proponen el genotipado de *CYP2B6* previo al tratamiento con bupropion, de manera que solo aquellos pacientes *CYP2B6**6 serían candidatos a la terapia de deshabituación tabáquica con bupropion [19, 20].

Otro de los fármacos sustrato de *CYP2B6* y de amplio uso en oncología es la ciclofosfamida. Tanto *CYP2B6* como *CYP2C19* metabolizan la ciclofosfamida a su metabolito activo o mostaza fosforamida, estando su aclaramiento incrementado en aquellos portadores del alelo *6 [21, 22]. Sin embargo, un hecho importante a tener en cuenta es que cuando un fármaco sufre metabolización por varios enzimas diferentes, el impacto particular de los polimorfismos genéticos de uno de esos enzimas es limitado. Solo la coincidencia de alelos deficientes *CYP2B6* y *CYP2C19* podría explicar un reducido beneficio terapéutico de ciclofosfamida. En este sentido, la evidencia clínica

sobre el estado mutacional de *CYP2B6* y la respuesta/toxicidad al tratamiento con ciclofosfamida es todavía muy escasa [23].

1.3. *CYP2C*

La familia del *CYP2C* es responsable de la metabolización de aproximadamente el 20% de los fármacos [24]. *CYP2C* esta formado por 4 enzimas: *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C18* y *CYP2C19*. Todos estos enzimas presentan secuencias comunes y una gran variabilidad interindividual en su expresión. El orden en magnitud de su expresión hepática es: *CYP2C9* > *CYP2C8* > *CYP2C19* [25]. Aunque se ha detectado ARN mensajero de *CYP2C18* no se ha podido identificar la expresión de la correspondiente proteína.

CYP2C8: esta enzima representa el 7% del total del contenido de CYP hepático en los seres humanos y juega un papel importante en el metabolismo de numerosos fármacos así como de otras sustancias tanto endógenas como exógenas. Entre los fármacos metabolizados por *CYP2C8* se encuentran el anticancerígeno paclitaxel, los antimaláricos amodiaquina, cloroquina y dapsona, los antidiabéticos repaglinida, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona, el antiarrítmico amiodarona, las estatinas cerivastatina y fluvastatina así como los antiinflamatorios no esteroideos ibuprofeno y diclofenaco [26]. Por otra parte, *CYP2C8* es inhibido por fármacos como trimetoprima, gemfibrocilo y montelukast, siendo inducido por rifampicina, fenobarbital y dexametasona [26]. Hasta la fecha se han identificado numerosas variantes genómicas del *CYP2C8* entre las cuales las más comunes son el *CYP2C8*2* y el *CYP2C8*3* (<http://www.cypalleles.ki.se/>). Mientras que *CYP2C8*2* muestra cierta frecuencia elevada en población Africana (18%), no es habitual observarlo en caucásicos. Por el contrario *CYP2C8*3* es más frecuente en Caucásicos (23%) que en población Africana [26]. Las variantes alélicas *CYP2C8*2* y *CYP2C8*3* presentan una actividad enzimática *in vitro* reducida sobre la 6 α -hidroxilación de paclitaxel lo cual podría explicar a priori las reacciones adversas asociadas a placlitaxel [27]. Sin embargo, estudios clínicos recientes no han podido determinar ningún tipo de asociación significativa. Para más información Daily EB, y colaboradores, muestran una interesante revisión de los ensayos clínicos referentes a la farmacogenética de *CYP2C8* [28]. Al igual que paclitaxel, los estudios centrados en la influencia de *CYP2C8* y la toxicidad asociada a amodiaquina no han mostrado ningún tipo de correlación [29]. En cuanto a los antidiabéticos orales mencionados cabe destacar que rosiglitazona y pioglitazona son

además metabolizados en menor medida por *CYP2C9* y *CYP3A4-CYP1A1* respectivamente con lo que el efecto aislado de *CYP2C8* podría tener menor relevancia. En este sentido, tres de los cinco estudios clínicos existentes han encontrado niveles plasmáticos de rosiglitazona y pioglitazona significativamente disminuidos en aquellos pacientes heterocigotos u homocigotos *CYP2C8*3* compatibles con la actividad metabólica aumentada de este genotipo [30-34]. En el caso de repaglinida, *CYP2C8*3* se ha asociado con un incremento del metabolismo y una disminución de las concentraciones plasmáticas en estudios clínicos en pacientes sanos [35, 36]. Al igual que los antidiabéticos rosiglitazona y pioglitazona, repaglinida presenta las limitaciones propias de estudios realizados en sujetos sanos, pero todo indica que el genotipado de *CYP2C8*3* podría predecir en un futuro la farmacocinética de estos antidiabéticos orales en pacientes con diabetes tipo 2.

En cuanto al efecto de *CYP2C8*3* sobre la farmacocinética de ibuprofeno existen datos contradictorios. De los tres estudios clínicos publicados hasta el momento [37-39], dos de ellos muestran un metabolismo disminuido de ibuprofeno para los pacientes *CYP28*3* con concentraciones plasmáticas de ibuprofeno elevadas y por tanto riesgo de toxicidad asociada. Sin embargo, el tercer y último estudio recientemente publicado muestra el efecto contrario [38], por lo que cabe ser cauteloso a la hora de sacar conclusiones. A este respecto habría que profundizar en los polimorfismos asociados del *CYP2C9* el cual presenta también impacto sobre el metabolismo de ibuprofeno.

CYP2C9: existe un espectro muy amplio de fármacos que son metabolizados por *CYP2C9* [40]. *CYP2C9* presenta una elevada variabilidad interindividual en su actividad enzimática que puede ser causa de múltiples factores como su inhibición por fármacos como el fluconazol, fluvoxamina así como por anticonceptivos orales, su inducción por fármacos ligandos de los receptores nucleares CAR y PXR así como por la presencia de múltiples SNPs. La baja actividad de los alelos *CYP2C9*2* y *CYP2C9*3* es relativamente frecuente en Caucásicos (frecuencias de 11% y 7% respectivamente) [40], mientras que los alelos *CYP2C9*5*, *CYP2C9*6*, *CYP2C9*8*, *CYP2C9*9* y *CYP2C9*11* presentan una mayor prevalencia en población Africana. Estudios *in vitro* han mostrado una actividad reducida en la oxidación de diferentes sustratos por *CYP2C9*3* en comparación con el tipo salvaje [41]. Sin embargo, la falta de actividad de *CYP2C9*2* depende más del tipo de sustrato [41].

Recientes estudios han identificado 17 fármacos cuya farmacocinética puede estar alterada en portadores *CYP2C9*3* y *CYP2C9*2*. Entre estos fármacos destacan por su

importancia la (*S*)-warfarina, glipizida, celecoxib, fluvastatina, fenitoína, glibenclamida, ibuprofeno, losartan, diclofenaco, candesartan, irbesartan y (*S*)-acenocumarol [40]. De estos fármacos el impacto más significativo del homocigoto *CYP2C9**2 a nivel clínico es para el (*S*)-acenocumarol y (*S*)-warfarina, los cuales ven disminuido su aclaramiento al 21% y 32% del tipo salvaje [40].

Los (*S*)-enantiomeros de los antagonistas de la vitamina K, warfarina y acenocumarol, empleados como anticoagulantes orales, son sustratos del *CYP2C9*. En la actualidad existen numerosos estudios que han investigado la relación de genotipo *CYP2C9* con la dosis diaria de anticoagulante, la coagulación (medida por el INR) y los episodios de sangrado. Sin embargo, existen otros genes como el *VKORC1* que participan del mismo modo que *CYP2C9* en el metabolismo de los anticoagulantes orales. Diferentes estudios clínicos muestran que las variantes *CYP2C9* pueden explicar del 5% al 22% de la variabilidad interindividual de la dosis requerida de warfarina, mientras que las variantes de *VKORC1* podrían explicar del 6% al 37% de estas variaciones [42]. Dada la evidencia científica a este respecto, la FDA recomienda el genotipado de ambos genes basándose en tres trabajos recientemente publicados [43-45]. En concreto se indica una reducción de un 17% de la dosis total diaria en pacientes homocigotos o heterocigotos *CYP2C9**2 respecto a aquellos pacientes homocigotos tipo salvaje (*CYP2C9**1). En aquellos pacientes homocigotos o heterocigotos *CYP2C9**3 la FDA indica una reducción de dosis del 37% respecto homocigotos tipo salvaje. En este sentido se han desarrollado algoritmos de dosificación según el genotipo de *CYP2C9* y *VKORC1*, así como factores no genéticos como son la edad y el peso corporal [42]. Concretamente, se ha publicado recientemente una interesante tabla de dosificación de warfarina y acenocumarol basada en el genotipo combinado *CYP2C9/VKORC1* ofreciendo una excelente guía para comenzar pautas de dosificación [46]. Incluso se han comercializado kits de determinación del genotipo combinado (Ambry test[®] (Ambry Genetics), Nanosphere[®] (Autogenomics), ParagonDx[®] (Osmetech)). Sin embargo, todavía no existe ningún estudio prospectivo y randomizado diseñado para obtener dosis óptimas según genotipo, por lo que la indicación de la determinación sistemática del genotipo combinado para la dosificación de estos anticoagulantes orales queda bajo la responsabilidad del clínico responsable del paciente.

Diversos antidiabéticos orales son también sustrato del *CYP2C9*. A pesar de la evidencia sobre la influencia del genotipo del *CYP2C9* en su farmacocinética, existe poca evidencia sobre el efecto farmacodinámico en la regulación de los niveles de

glucosa [40]. De los estudios disponibles, se ha observado que durante el tratamiento con sulfonilureas los genotipos *CYP2C9*2* y *CYP2C9*3* son más comunes en aquellos pacientes con hipoglucemia [47]. Del mismo modo, pacientes tratados con glimepirida y con genotipo *CYP2C9*2* o *CYP2C9*3* presentaron niveles de hemoglobina glicosilada A_{1C} menores que los sujetos tipo salvaje [48]. Sin embargo, y dada la evidencia científica disponible, todavía no se puede sacar ningún tipo de conclusión a cerca de las dosis necesarias según genotipo, por lo que la determinación del genotipado en este tipo de pacientes quedaría restringida a estudios de investigación.

A pesar de la importante contribución del *CYP2C9* sobre el metabolismo de los antiinflamatorios no esteroideos, existen muy pocos estudios que se centren en las reacciones adversas asociadas a diferentes genotipos del *CYP2C9*. Así, se pueden encontrar estudios que han relacionado los genotipos *CYP2C9*2* y *CYP2C9*3* con sangrado gastrointestinal agudo [49, 50] , relacionándose en algunos casos con la combinación del genotipo *CYP2C8*3* [28]. Sin embargo, también se pueden encontrar datos contradictorios en la literatura [51] que invalidan, en cierta medida, el peso de las variantes alélicas de *CYP2C9* sobre la toxicidad asociada a los antiinflamatorios no esteroideos.

CYP2C19: esta enzima participa de manera importante en la metabolización de fármacos como los inhibidores de la bomba de protones omeprazol, lansoprazol y pantoprazol, el antiagregante plaquetario clopidogrel, los antidepresivos imipramina, clomipramina, amitriptilina, moclobemida, citalopram, sertralina y fluoxetina, el antifúngico voriconazol así como de proguanil, diazepam y flunitracepam [52]. El gen *CYP2C19* ha sido extensamente estudiado desde que en 1979 se descubrieran sus primeras variantes de metabolizador lento y extensivo [52]. Los metabolizadores lentos del *CYP2C19* presentan dos alelos nulos que dan lugar a una falta de funcionalidad de la enzima. Hasta la fecha se han descrito numerosos alelos nulos (<http://www.cypalleles.ki.se/>) los cuales están mayoritariamente representados por los alelos *CYP2C19*2* y el *CYP2C19*3* (tabla 2). Las frecuencias del *CYP2C19*2* son del 17%, 15% y 30% en Africano-Americanos, Chinos y Caucásicos respectivamente, mientras que la frecuencia del *CYP2C19*3* es mucho menor, predominando en Chinos (5%) sobre Caucásicos (0.04%) y población Africana (0.4%) [52]. El fenotipo metabolizador lento es más frecuente en población asiática (12-23%) que en Caucásica (1-6%) o Africana (1-7.5%) [52]. Recientemente se ha descubierto el alelo *CYP2C19*17*, el cual da lugar a una metabolización ultrarrápida de omeprazol [53]. Su

frecuencia es del 18% en Suecos y Etiópes y del 4% en Chinos pudiendo causar el fracaso terapéutico del tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o del tratamiento con antidepresivos [53]. Numerosos fármacos como el omeprazol o la fluvoxamina pueden inhibir la actividad de *CYP2C19*. La inhibición por parte de omeprazol ocurre de una forma gen-dependiente, con una máxima inhibición en aquellos pacientes metabolizadores extensivos *CYP2C19*, seguidos de metabolizadores intermedios y metabolizadores lentos [52]. Este fenómeno explica por qué individuos que expresan diferentes variantes de CYPs presentan un riesgo diferente de interacciones farmacocinéticas que aquellos pacientes tipo salvaje.

La exposición sistémica a omeprazol, lansoprazol y rabeprazol es respectivamente 7,5-, 4,4-, y 4,1-veces más elevada en sujetos metabolizadores lentos que en homocigotos metabolizadores extensivos [54]. Estos resultados se traducen en un incremento del pH intragástrico en metabolizadores lentos, lo cual mejora considerablemente la evolución del tratamiento de la úlcera gástrica y del reflujo gastroesofágico [54]. Un reciente estudio prospectivo realizado sobre población Japonesa en tratamiento con lansoprazol, amoxicilina y claritromicina encontró que la dosificación basada en el genotipo aumentaba el ratio de erradicación de *Helicobacter Pylori* [55]. Sin embargo, otros inhibidores de la bomba de protones como son el rabeprazol y el esomeprazol sufren una menor contribución del *CYP2C19* en su metabolismo por lo que el uso de este marcador genético queda limitado. En la actualidad la FDA cita la determinación genotípica del estado metabólico del *CYP2C19* como únicamente informativa en los casos de tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, por lo que su determinación sistemática en el tratamiento de la úlcera gástrica y/o reflujo gastroesofágico queda de momento restringida a estudios de investigación.

Existen numerosos antidepresivos y antipsicóticos que se metabolizan a través del *CYP2C19*. Recomendamos la lectura de la revisión realizada por Kirchheiner y colaboradores [56] donde se proponen ajustes de dosificación tanto de antidepresivos como de antipsicóticos basados en numerosos estudios realizados en pacientes y voluntarios sanos. En los casos de trimipramina, doxepina, amitriptilina, imipramina, citalopram, clomipramina, moclobemida y sertralina, se ha sugerido una reducción de dosis del 45-75% en metabolizadores lentos respecto a la dosis habitual de metabolizadores extensivos. Aunque los genotipos del *CYP2C19* influyen claramente en la farmacocinética de antidepresivos y antipsicóticos, los estudios centrados sobre la respuesta al tratamiento o la incidencia de efectos adversos son todavía insuficientes

para este tipo de fármacos [57]. En este sentido el estudio combinado de otras variantes genéticas como son el *CYP2D6* y *CYP3A4* podrían añadir información decisiva de que pacientes presentan un riesgo elevado a sufrir reacciones adversas.

En el caso del antiagregante plaquetario clopidogrel, la variante alélica *CYP2C19**2 se ha asociado con una marcada resistencia plaquetaria a clopidogrel. Dado que clopidogrel necesita ser metabolizado para que su metabolito activo ejerza su acción antiplaquetaria, se ha observado que los genotipos *CYP2C19**2 y *CYP2C19**3 metabolizadores lentos presentan una actividad antiplaquetaria muy disminuida respecto a los metabolizadores extensivos [58, 59], existiendo un riesgo de fallo de tratamiento y trombosis asociada tal y como muestran numerosos estudios recientes [60-71]. Es sorprendente la cantidad de estudios realizados en los últimos años que apoyan la indicación del genotipado de *CYP2C19* en el tratamiento antiplaquetario con clopidogrel. Sin embargo todos estos estudios están orientados a la falta de eficacia así como a la farmacocinética alterada de clopidogrel, pero ninguno de ellos propone o está diseñado al cambio de dosis según genotipo. Es por ello que la estrategia a seguir en pacientes con genotipo metabolizador lento *CYP2C19* sea la del cambio de tratamiento. Más aún teniendo en cuenta que el nuevo antiagregante plaquetario prasugrel ya se ha comercializado. Así, no es sorprendente que muchos de estos estudios obedezcan a la necesidad de diferenciar ambos fármacos ya que prasugrel no está influenciado por ninguno de los genotipos *CYP2C19*. Por tanto un elemento discriminador en el uso de clopidogrel o prasugrel podría estar centrado en los metabolizadores lentos *CYP2C19* tal y como propone la FDA (<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>). Por tanto, la determinación sistemática del genotipo del *CYP2C19* estaría recomendada según la evidencia científica disponible.

En el caso de voriconazol, existen numerosos estudios clínicos que avalan el efecto del genotipo *CYP2C19* metabolizador lento sobre su farmacocinética, mostrando concentraciones plasmáticas de 2 a 4 veces superiores a los metabolizadores extensivos. Incluso hay autores que han propuesto inicios de dosis de 4.4-6.5mg/kg/día en paciente metabolizadores lentos y de 7.2-8.9 mg/kg/día en metabolizadores extensivos [72]. Sin embargo, el propósito real de ajuste de dosis es disminuir los efectos adversos de toxicidad hepática relacionados con las concentraciones elevadas de voriconazol. En este sentido la evidencia científica es escasa, incluso contradictoria, existiendo una ausencia de correlación entre genotipo *CYP2C19* metabolizador lento y enzimas

hepáticas alteradas [73]. Es por ello que la determinación del estado mutacional de *CYP2C19* en el ajuste de dosis de voriconazol es todavía precoz y necesita de estudios bien diseñados y con un tamaño muestral elevado para sacar conclusiones sólidas.

CYP2D6: a pesar de que el *CYP2D6* representa una porción pequeña del total de CYPs hepáticos, alrededor de un 25% de los fármacos empleados en la práctica clínica son metabolizados por éste. Entre los sustratos metabolizados por *CYP2D6* se encuentran neurolépticos como el haloperidol, risperidona y tioridazina, antiarrítmicos como el metoprolol y propafenona, la mayoría de antidepresivos tricíclicos e inhibidores de la recaptación de serotonina, así como la codeína, tramadol y tamoxifeno [74]. El *CYP2D6* presenta la particularidad de que no es inducido por ningún otro fármaco o sustancia, sin embargo es inhibido por una considerable cantidad de fármacos como son la fluoxetina, paroxetina, quinidina, así como ciertos alcaloides [74]. El *CYP2D6* es el gen perteneciente a la familia CYP más estudiado hasta el momento. Destaca su gran complejidad, con 100 variantes alélicas detectadas hasta la fecha (<http://www.cypalleles.ki.se/>) cuyas combinaciones definen el fenotipo final (Tabla 3). El fenotipo metabolizador lento del *CYP2D6* ocurre con una frecuencia del 5%-10% en Caucásicos, y menos del 1% en Africanos y Asiáticos. Las variantes alélicas que dan lugar a metabolizadores lentos son principalmente *CYP2D6*4* que da lugar a un ARN con defecto de empalme (“variante de splice”), *CYP2D6*5* en la que la expresión del gen se suprime, y *CYP2D6*3* y **6* los cuales son menos comunes [75]. El fenotipo metabolizador intermedio presenta una frecuencia del 10%-15% en Caucásicos y es atribuido al alelo *CYP2D6*41*, mientras que en poblaciones Africana y Asiática predominan los alelos *CYP2D6*17* (frecuencia del 30%) y *CYP2D6*10* (frecuencia del 50%) respectivamente [75]. El *CYP2D6* también presenta duplicaciones genéticas (de 2 a 13 copias) las cuales definen el fenotipo de metabolizador ultrarrápido [74]. La frecuencia de metabolizadores ultrarrápidos se ha descrito en un 30% de la población Etíope, en el 10% de la población del sur de Europa (como por ejemplo la población Española, Italiana o Turca) así como en el 1-2% de la población Norte Europea, estando prácticamente ausente en la población Asiática. Parece ser que el tipo de alimentos rico en alcaloides de la dieta mediterránea, los cuales son sustrato de *CYP2D6*, ha ejercido a lo largo de la evolución una presión selectiva en la duplicación genética de *CYP2D6* [74]. Al igual que sucede con el *CYP2C19*, existen hoy día modelos de dosificación de antidepresivos y antipsicóticos en función de la dotación genética *CYP2D6* [56]. En este sentido, existen varios trabajos que pueden ser considerados de referencia en el ajuste de

dosis de antipsicóticos y antidepresivos según genotipo *CYP2D6* [56, 76]. La mayoría de antidepresivos tricíclicos requieren ajuste de dosis para metabolizadores lentos, intermedios y ultrarrápidos. En el caso de los inhibidores de la recaptación de serotonina los estudios disponibles hasta la fecha apuntan a un ajuste de dosis de paroxetina pero no de sertralina o citalopram ya que estos dos últimos parecen ser sustratos independientes de *CYP2D6* [56]. Sin embargo, aunque existe una elevada evidencia del impacto farmacocinético de *CYP2D6* sobre este tipo de fármacos, la evidencia científica sobre la farmacodinamia entendida por su asociación a la respuesta y efectos adversos es hoy en día escasa y necesita de estudios prospectivos diseñados con este fin. En este sentido, la información disponible hasta el momento sugiere que en los grupos de pacientes con efectos adversos a antidepresivos abunda el genotipo *CYP2D6* metabolizador lento, mientras que en los no respondedores el genotipo de metabolizador ultrarrápido sería mucho más elevado. En el caso de antipsicóticos metabolizados por *CYP2D6* como es el caso de la perfenazina, tioridazina, olanzapina, zuclopentixol, risperidona (incluida la formulación DEPOT), aripiprazol, flupentixol y haloperidol, el estado genotípico de *CYP2D6* es particularmente importante en aquellos pacientes metabolizadores lentos y ultrarrápidos. Tal es así que se ha establecido una relación directa entre metabolizadores lentos, número de reacciones adversas y número de días de estancia hospitalaria con su correspondiente coste económico [77]. En este sentido la FDA ya validó en su momento el AmpliChip P450 (Roche) el cual recoge casi la totalidad de variantes polimórficas y número de copias de *CYP2D6* y *CYP2C19* en un solo chip. Sin embargo, dada la complejidad de los análisis por métodos alternativos (ej. discriminación alélica, restricción de fragmentos etc...) así como por el elevado coste económico de cada determinación por AmpliChip, son pocos los clínicos que lo emplean.

En el caso de la codeína, el *CYP2D6* media la *O*-desmetilación de la codeína para formar morfina. Así, pacientes metabolizadores lentos *CYP2D6* no presentan un control analgésico adecuado. En el caso de aquellos pacientes metabolizadores ultrarrápidos la experiencia clínica es menor, habiéndose observado casos de intoxicación por codeína con niveles plasmáticos de morfina elevados [78, 79]. En este sentido cabe destacar la alerta que hubo en el año 2007 por la FDA, debido a la muerte de un niño lactante a causa de la cantidad de morfina ingerida a través de la leche materna por parte de una madre metabolizadora ultrarrápida de *CYP2D6* en tratamiento con codeína [80]. Este suceso fue confirmado en posteriores estudios, concluyendo que aquellos lactantes de

madres metabolizadoras ultrarrápidas del *CYP2D6* o bien homocigotas para el alelo *UGT2B7*2* (asociado con una glucuronidación deficiente de morfina) presentan un riesgo elevado de muerte por depresión del sistema nervioso central cuando la madre recibe tratamiento con codeína [81].

Tamoxifeno es hoy día el modulador selectivo del receptor de estrógenos más ampliamente usado en la terapia antiestrogénica en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas con cáncer metastático de mama, como adyuvante en el cáncer primario de mama así como agente quimioprolifáctico en mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama. La metabolización de tamoxifeno se produce a través de la oxidación hepática por medio del *CYP2D6* dando lugar a varios metabolitos activos. Entre estos metabolitos, el endoxifeno y el 4-hidroxitamoxifeno presentan una gran afinidad por la unión a los receptores estrogénicos suprimiendo la proliferación celular de forma más efectiva que tamoxifeno. Las concentraciones plasmáticas de endoxifeno son considerablemente más elevadas que las de 4-hidroxitamoxifeno, lo que sugiere que endoxifeno es el metabolito activo de tamoxifeno más farmacológicamente activo *in vivo*. Numerosos estudios farmacocinéticos han mostrado que aquellos metabolizadores lentos de *CYP2D6* muestran niveles plasmáticos reducidos de endoxifeno [82]. De igual manera la prescripción conjunta de antidepresivos como la fluoxetina o paroxetina, comúnmente administrados para aliviar los efectos adversos de tamoxifeno, (generalmente los sofocos y episodios depresivos asociados) pueden reducir los niveles de endoxifeno al actuar como inhibidores del *CYP2D6* dando lugar a un fenotipo metabolizador lento. En este sentido diferentes estudios clínicos apuntan a que los pacientes *CYP2D6* metabolizadores lentos no se benefician del tratamiento con tamoxifeno como la hacen los metabolizadores extensivos siendo por tanto la terapia ineficaz. Sin embargo otros estudios (aunque en menor número) aportan datos contradictorios [83]. Es por ello que las últimas revisiones [82] recomiendan la realización de grandes ensayos clínicos prospectivos antes de tomar decisiones basadas en el genotipo *CYP2D6*, como podría ser el cambio de tratamiento a inhibidores de la aromatasas en aquellos pacientes metabolizadores lentos *CYP2D6*. En este sentido la determinación del marcador *CYP2D6* como toma de decisión del tratamiento con tamoxifeno queda bajo la responsabilidad del clínico.

1.4. *CYP3A*

Los enzimas de la subfamilia *CYP3A* son las más abundantes de la familia *CYP* en el hígado humano. Tal es así que el 60% de los fármacos se metabolizan por dichas enzimas [84]. La subfamilia *CYP3A* está formada por 4 miembros: *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP3A7* y *CYP3A43*. Entre estas enzimas, *CYP3A4* es la que más participa en los procesos de oxidación de fármacos, mientras que actualmente no hay ningún dato sobre el efecto de *CYP3A43* sobre la metabolización de fármacos [84]. Hay que tener en cuenta que en muchos casos *CYP3A4*, *A5* y *A7* actúan de forma simultánea en la oxidación de fármacos. En este sentido las enzimas *CYP3A* participan en el metabolismo de fármacos como inmunosupresores (ciclosporina A, tacrólimus y sirólimus), antibióticos macrólidos, benzodiazepinas, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, bloqueantes de los canales de calcio, fármacos anti-VIH, así como numerosas sustancias endógenas [85]. *CYP3A* es inducido por rifampicina, dexametasona, carbamazepina y fenitoína, e inhibido por ketoconazol y ritonavir entre otros [84].

CYP3A4: La expresión de *CYP3A4* sigue una distribución unimodal lo que sugiere una regulación genética y medioambiental múltiple. Existen numerosas variantes alélicas de *CYP3A4*, sin embargo la repercusión de las mismas sobre la farmacocinética de sus sustratos es muy poco conocida. Esto puede ser debido a la baja frecuencia con que estas variantes alélicas se presentan, las cuales no son suficientes para relacionarlas con ningún fenotipo concreto [84]. El alelo *CYP3A4*20* fue la primera variante que mostró traducirse en una enzima no funcional, sin embargo su frecuencia en población Caucásica es menor del 0.06% [86]. Así pues, el impacto de los diferentes alelos de *CYP3A4* sobre la farmacogenética de sus sustratos es todavía una incógnita. Puede que el análisis de haplotipos muestre algún resultado en un futuro cercano.

CYP3A5: al contrario que *CYP3A4*, la expresión hepática de *CYP3A5* presenta una distribución bimodal debida principalmente a la presencia de polimorfismos [86]. El enzima activo es codificado por el alelo tipo salvaje *CYP3A5*1*, el cual presenta una baja frecuencia del 5-7% en población Caucásica, una frecuencia elevada del 40% en población Africana y Africano-Americana, y una frecuencia intermedia del 25% en población Asiática [87]. La mayoría de población Caucásica es portadora del alelo *CYP3A5*3* el cual da lugar a una variante de empalme del ARN mensajero, lo que se traduce en una proteína sin actividad y por tanto en niveles plasmáticos elevados de sustrato [88]. Los alelos *CYP3A5*6* y **7* dan lugar también a una falta de expresión del *CYP3A5* presentando una frecuencia mayor en población Africano-Americana [84]. En aquellos individuos que expresan la enzima (portadores *CYP3A5*1*), el contenido de

CYP3A5 representa del 15% al 50% de la expresión total de las enzimas de la subfamilia *CYP3A* contribuyendo al aclaramiento mayoritario de los fármacos que se metabolizan por esta vía [88]. Sin embargo, hasta la fecha, el impacto de las variantes genéticas de *CYP3A5* solo se ha observado en los inmunosupresores tacrólimus y sirólimus y en menor medida en el inhibidor de la proteasa saquinavir.

En el caso de tacrólimus, se han publicado hasta la fecha numerosos estudios que muestran la relación del estado polimórfico de *CYP3A5* con su farmacocinética. Se puede afirmar, de hecho, que aquellos pacientes portadores de al menos un alelo tipo salvaje (*CYP3A5*1*) presentan concentraciones sanguíneas y ratios concentración/dosis significativamente menores que aquellos pacientes que no expresan *CYP3A5* (alelos *CYP3A5*3*3*: mayoritario en Caucásicos) tal y como se ha observado en transplantes renales, hepáticos, pulmonares y cardíacos. Así pues, se ha indicado que las concentraciones sanguíneas de tacrólimus son de hasta 5,8-veces menores en portadores *CYP3A5*1*1* que en pacientes portadores *CYP3A5*3*3* [89].

En este contexto, hay que tener en cuenta que la metabolización de tacrólimus ocurre tanto en el hígado como en el intestino, por lo que en aquellos transplantados hepáticos debería determinarse el genotipo de *CYP3A5* tanto en los donantes como en los receptores para poder sacar conclusiones a cerca de las concentraciones sanguíneas así como de la dosis requerida de tacrólimus [90].

En cuanto al impacto de los genotipos *CYP3A5* sobre la respuesta clínica, los datos son menos alentadores. Así, por ejemplo, los ratios de rechazo agudo en trasplante renal no se han podido correlacionar con genotipo alguno. Sin embargo, los tiempos en que se produjeron dichos rechazos fueron significativamente menores en aquellos pacientes portadores de la variante alélicas *CYP3A5*1* [91]. Sin duda, el escaso número de estudios centrados en la respuesta clínica de los inmunosupresores en relación al genotipo *CYP3A5* así como el bajo número de pacientes incluidos en estos estudios hace difícil sacar ningún tipo de conclusión a efectos clínicos. Sin embargo, estudios prospectivos recientes ponen de manifiesto la utilidad de genotipar *CYP3A5* antes del inicio de la terapia con tacrólimus, obteniéndose ajustes de concentraciones más rápidos y un número menor de modificaciones de dosis. En este sentido, algunos autores proponen comenzar con dosis de tacrólimus de 0.075 mg/kg (dos veces al día) para aquellos pacientes portadores del genotipo *CYP3A5*3* con lo que se evitaría toxicidad asociada a tacrolimus, mientras que aquellos portadores de al menos un alelo tipo salvaje *CYP3A5*1* se beneficiarían de dosis iniciales más elevadas de 0.15mg/kg (dos

veces al día) [92]. En esta línea, el último trabajo prospectivo publicado puede darnos una mejor información. En este estudio clínico farmacogenético, prospectivo y randomizado los autores concluyen que la determinación precoz del genotipo *CYP3A5* con la consecuente modificación de dosis (0.30 mg/kg/día en portadores *CYP3A5*1*, y 0.15 mg/kg/día en portadores sin expresión *CYP3A5*3*) permite alcanzar concentraciones terapéuticas de forma precoz con menor ajuste de dosis. Sin embargo tal y como sucede en estudios previos no se obtuvo ningún tipo de correlación entre genotipo y rechazo agudo o toxicidad asociada a tacrólimus [93]. Por ello podemos concluir que la determinación del genotipo *CYP3A5* es útil en la elección de la dosis inicial de tacrólimus, al menos en los pacientes sometidos a trasplante renal. Sin embargo todavía no existe evidencia sobre sus efectos clínicos.

CYP3A7: la expresión de *CYP3A7* fue localizada y restringida inicialmente al tejido fetal, sin embargo recientemente se ha detectado expresión relativamente elevada en tejido hepático en aproximadamente un 20% de adultos [87]. Los alelos *CYP3A7*1B* y *CYP3A7*1C* se asocian con un aumento de la expresión de *CYP3A7* en hígado e intestino adulto. La frecuencia alélica de *CYP3A7*1C* es del 3% en Caucásicos y del 6% en Africano-Americanos [87]. Aunque las especificidades por los diferentes sustratos son similares para *CYP3A4* y *CYP3A7*, éste último presenta una mayor eficiencia en la oxidación del ácido retinoico, estrona, dehidroepiandrosterona y dehidroepiandrosterona sulfato [87]. Es posible que el alelo *CYP3A7*1C*, el cual incrementa la expresión y actividad de *CYP3A7*, pudiera empeorar la eficacia clínica del tratamiento con tretinoína e isotretinoína, tal y como han mostrado algunos trabajos en el tratamiento de la osteoporosis con dehidroepiandrosterona sulfato [94-96].

1.5. FLAVIN MONOOXIGENASAS

Las enzimas de la familia Flavin Monooxigenasas (*FMOs*) catalizan la *N*- y *S*-oxigenación de un amplio número de compuestos químicos, entre ellos numerosos fármacos. Los productos de las reacciones mediadas por *FMO* son generalmente más polares, mejor eliminados y menos activos que los productos que les preceden. Al contrario que los *CYPs*, las *FMOs* no son inducidas ni inhibidas por ninguna sustancia por lo que las interacciones con fármacos son raras. En el ser humano existen 5 subfamilias *FMO* que van de la *FMO1* a la *FMO5*, las cuales se sitúan próximas a nivel genético (cromosoma 1). *FMO3* se expresa en hígado de individuos adultos catalizando la oxigenación de fármacos como la clozapina, tamoxifeno, sulindaco, metanfetamina,

anfetamina así como nicotina [97]. *FMO3* presenta un elevado número de polimorfismos que pueden dar lugar a la falta de expresión de la proteína y al desorden clínico asociado trimetilaminuria o síndrome del olor a pescado, debido a la incapacidad de oxigenar la trimetilamina a su menos oloroso derivado *N*-óxido. Existen SNPs relativamente frecuentes en la *FMO3* los cuales dan lugar a una disminución de su actividad, como es el caso de la mutación doble K158/G308, la cual alcanza el 20% en algunas poblaciones europeas. A parte de los SNPs no sinónimos, existe también una variedad de mutaciones como SNPs de final de lectura o SNPs de empalme los cuales dan lugar a la ausencia de la proteína *FMO3*. Sin embargo hasta el momento no existe evidencia del impacto de dichas mutaciones sobre la farmacocinética ni sobre la farmacodinamia de los fármacos metabolizados por *FMO*.

2. FARMACOGENÉTICA EN LAS REACCIONES DE METABOLIZACIÓN ENZIMÁTICA DE FASE II

En las reacciones metabólicas de fase II, los procesos de conjugación transforman sustancias de polaridad intermedia en otras de mayor polaridad con el fin de que sean excretadas de forma más sencilla por la orina y heces. Existe un elevado número de enzimas que participan en las reacciones de biotransformación de fase II. Sin embargo al contrario que sucede con los enzimas de la *CYP*, existe una menor evidencia del impacto farmacogenético de los enzimas de fase II, seguramente debido a que las enzimas de fase I juegan un papel limitante a lo largo de la biotransformación de los fármacos. En este sentido también hay que tener en cuenta que el número de estudios farmacogenéticos sobre enzimas de fase I es muy superior a los de fase II.

Los enzimas de fase II tienen también un papel importante en la protección frente a especies reactivas intermedias y metabolitos tóxicos generados por el medio ambiente. Así, los hidrocarburos aromáticos policíclicos y las aminas aromáticas son oxidados por *CYPs* a especies reactivas que se unen a macromoléculas tisulares iniciando procesos patológicos como el desarrollo de tumores. Las familias de las *UGTs*, *NATs*, *GSTs* y *SULTs* conjugan estas especies reactivas, y transformándolas en otras más hidrofílicas minimizan su toxicidad aumentando su eliminación. Aunque el estudio de las variantes genéticas de los enzimas de fase II se ha centrado, sobretodo, en sus efectos patofisiológicos, existe evidencia sobre su impacto en la biotransformación de fármacos tal y como se describe a continuación.

2.1. N-Acetiltransferasa

Los polimorfismos en la acetilación de fármacos fueron reconocidos hace ya décadas en pacientes con tuberculosis tratados con isoniazida, la cual es metabolizada principalmente por *N*-acetilación. Los acetiladores rápidos acetilan adecuadamente la isoniazida mientras que los acetiladores lentos presentan elevadas concentraciones plasmáticas de ácido isonicotínico producido por una vía alternativa dependiente del CYP, presentando un riesgo de neurotoxicidad elevado. Actualmente se sabe que dos genes localizados en el cromosoma 8, *NAT1* y *NAT2*, median la *N*-acetilación. Entre los sustratos de *NAT1* se incluye el ácido *p*-aminobenzoico, el ácido *p*-aminosalicílico así como el metabolito del folato *p*-aminobenzoilglutamato. *NAT2* acetila la isoniazida, procainamida, hidralazina, aminoglutetimida, dapsona, y las sulfonamidas. Tanto *NAT1* como *NAT2* son altamente polimórficos con más de 25 formas alélicas diferentes, aunque los alelos nulos de *NAT2* presentan una frecuencia mayor y son responsables de las formas polimórficas alteradas de la acetilación. La frecuencia de los alelos nulos de *NAT2* difiere entre los diferentes grupos étnicos. Así, un 50% de Caucásicos y en menor medida un 10% de Asiáticos son acetiladores lentos. Entre los alelos deficientes de *NAT2* se encuentran el *NAT2**5, *6, *7, *10, 14* y 17*, mientras que los alelos *4 y *18 codifican enzimas activas [98] (Tabla 4). Al igual que ocurre con la isoniazida, la presencia de acetiladores lentos se ha asociado a otras reacciones adversas como son el lupus eritematoso inducido por hidralazina o procainamida, así como la anemia hemolítica y la enfermedad inflamatoria intestinal inducidas por sulfasalazina [99], aunque su evidencia clínica es todavía limitada.

2.2. UGTs

Los enzimas de la familia *UGT* representan la mayoría de reacciones de biotransformación del organismo. Sin embargo, a pesar de su importancia, los estudios farmacogenéticos centrados en ellos son relativamente escasos. Hasta el momento existen pocas variantes genéticas de la familia *UGT* que se hayan relacionado con variaciones en la farmacoterapia. Estas enzimas presentan una gran versatilidad por lo que un mismo fármaco puede ser glucuronidado por varias enzimas de forma alterna. De esta forma, el efecto de un alelo nulo *UGT* concreto puede ser compensado por otras enzimas de la misma familia, por lo que el impacto final puede resultar minimizado.

La familia *UGT* se compone por 9 subfamilias codificadas por el *locus UGT1*, y 15 subfamilias codificadas por el *locus UGT2* [100]. Para más información a cerca de la

nomenclatura, de los diferentes alelos así como de su efecto sobre la funcionalidad enzimática se recomienda consultar la página web [http://www.pharmacogenomics.pha.ulaval.ca/sgc/ugt_alleles/].

UGT1A1 se encuentra en el cromosoma 2 y contiene al menos 9 zonas promotoras y primeros exones que pueden ser empalmados con cuatro exones comunes (exones 2-5) para producir las variantes genéticas *UGT1A1-UGT1A9*. La subfamilia *UGT2* se encuentra en el cromosoma 4 y se divide en las variantes *UGT2A* (tres genes) y *UGT2B* (siete genes y cinco pseudogenes). *UGT1A1* presenta actividad en la glucuronidación de numerosos fármacos como son el irinotecán, etopósido y epirubicina, así como de sustancias endógenas como la bilirrubina [101]. El antineoplásico irinotecan (o camptotecina-11, CPT-11), sufre su bioactivación por medio de las carboxilasas tisulares para así producir el metabolito activo citotóxico SN-38, el cual es glucuronizado por el polimórfico *UGT1A1*. La respuesta terapéutica a irinotecan presenta una alta variabilidad debido en parte a que los alelos deficientes de *UGT1A1* glucuronidan de forma defectuosa el SN-38, dando lugar a su acumulación y toxicidad asociada, como son la diarrea y la leucopenia [102]. Los individuos portadores de la variante alélica *UGT1A1*28*, los cuales presentan una inserción TA en la zona promotora (para dar lugar a la secuencia (TA)₇TAA en lugar de la tipo salvaje (TA)₆TAA), presentan una actividad reducida para glucuronidar SN-38. Se estima que más del 33% de caucásicos son portadores del alelo *UGT1A1*28* [102] por lo que la FDA recomienda una reducción de dosis en aquellos individuos homocigotos para el alelo *UGT1A1*28* [<http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>]. A parte de *UGT1A1*28*, existen otras variantes con repeticiones TA en zona promotora que dan lugar a efectos adversos de irinotecan [102]. En población asiática la variante *UGT1A1*6* es más frecuente, y junto a la variante *UGT1A1*28* podría determinar aquellos pacientes susceptibles de reducción de dosis de irinotecan. Por otra parte, *UGT1A1*28* se ha asociado con un metabolismo disminuido de acetaminofeno, lamotrigina y lorazepam, sin embargo las consecuencias farmacocinéticas y farmacodinámicas permanecen hoy día sin esclarecer [101].

Otra de las características asociadas a los alelos defectuosos de *UGT* es la aparente predisposición de desarrollar hiperbilirrubinemia inducida por ciertos fármacos. En este sentido el fármaco anti-VIH inhibidor de la proteasa atazanavir, disminuye la actividad hepática de *UGT* pudiendo producir hiperbilirrubinemia en aquellos pacientes susceptibles. Así, determinados estudios muestran que las concentraciones plasmáticas

de atazanavir se correlacionan directamente con las concentraciones plasmáticas de bilirrubina. En concreto, dos tercios de los individuos portadores de la variante *UGT1A1*28* en tratamiento con atazanavir o indinavir mostraron hiperbilirrubinemia, la cual produjo en alguno de los casos ictericia [103]. Sin embargo parece ser que la asociación haplotípica del *UGT1A1*28* en combinación con otros SNPs del *UGT1A3* y *UGT1A7* podría mostrar una mayor información sobre la posibilidad de sufrir hiperbilirrubinemia inducida por atazanavir [104]. Así pues se puede decir que la determinación de la variante alélicas *UGT1A1*28* podría identificar a aquellos pacientes susceptibles de desarrollar hiperbilirrubinemia asociada a atazanavir.

Recientemente se ha observado que la farmacocinética del inmunosupresor micofenolato está alterada en aquellos pacientes con diferentes SNPs en los genes *UGT1A9* y *UGT2B7* [105]. En este sentido, y según el creciente número de estudios centrados en la farmacogenética de micofenolato, se puede afirmar que existe suficiente evidencia clínica del efecto de las variantes alélicas *UGT1A9* y *UGT2B7* sobre la farmacocinética de micofenolato. Sin embargo, la falta de estudios prospectivos hace que la utilidad de dichos marcadores esté todavía lejos de establecer protocolos clínicos de dosificación.

2.3. GLUTATION S-TRANSFERASA

La glutatión *S*-transferasa (*GST*) cataliza la conjugación de glutatión con metabolitos electrofílicos, siendo una importante vía de detoxificación. Los productos de conjugación de la *GST* sufrirán a continuación una fase de metabolización hepática y renal para formar ácidos mercaptopurínicos, los cuales son los productos finales conjugados que serán excretados. Existen siete familias citosólicas de *GST* en el ser humano que se identifican como alfa (A), mu (M), teta (T), pi (P), sigma (S), omega (O) y zeta (Z) las cuales presentan un número de formas alélicas determinado [106]. Diversos estudios muestran que algunas de las variantes alélicas de *GTS* juegan un papel importante en diferentes tipos de cáncer así como en la conjugación deficiente de diversas sustancias tóxicas [106]. El impacto de *GST* y sus variantes en la terapia farmacológica no es todavía bien conocido, sin embargo existe una evidencia creciente de su papel en la resistencia a fármacos antineoplásicos debido a la capacidad de expulsión de éstos fuera del interior celular [106]. Así, los alelos que codifican para formas activas de *GSTs* podrían contribuir a la resistencia a fármacos antineoplásicos, mientras que las variantes no funcionales podrían disminuir este tipo de resistencias.

Hasta el momento se han descrito cuatro formas de *GSTP1* las cuales se sitúan en el cromosoma 11 (*GSTP1*A-D*). Numeroso anticancerígenos son sustratos de la *GSTP1*, entre los que se encuentran el etopósido, doxorubicina, cisplatino, oxaliplatino y carboplatino [107]. El alelo más común *GSTP1*A*, presenta un residuo de isoleucina en la posición 104 de la cadena polipeptídica, presentando una frecuencia de aparición del 66-89% dependiendo del grupo étnico. Los individuos portadores de la variante *GSTP1*B* presentan un residuo de valina en la posición 104, el cual presenta una elevada prevalencia en la leucemia aguda mieloide inducida por la terapia combinada con fármacos citotóxicos y radioterapia [108]. Así pues, la expresión de al menos una copia de esta variante alélica, supone un factor de riesgo a sufrir reacciones adversas inducidas por agentes alquilantes, inhibidores de la topoisomerasa, antimetabolitos e inhibidores de la tubulina. Estos datos sugieren que la variante *GSTP1*A* es citoprotectiva frente a los efectos tóxicos de la quimioterapia y que la toxicidad es mayor en portadores de aquellas variantes alélicas disfuncionales. Sin embargo, dado que la citotoxicidad de los antineoplásicos es inherente a su eficacia clínica, algunos estudios aportan datos sobre una mayor eficacia clínica en aquellos pacientes portadores de variantes disfuncionales y en tratamiento con ciclofosfamida y adriamicina [109]. La variante alélica I105V se ha asociado en algunos estudios con una mejor evolución clínica en pacientes con cáncer colorrectal en tratamiento con oxaliplatino. Sin embargo, también se puede observar datos contradictorios en otros estudios similares, lo cual elimina por el momento su utilidad [110-112].

La variante *GSTAI* participa en la biotransformación de ciclofosfamida. En concreto, el alelo no funcional *GSTAI*B* se ha asociado con un incremento de la supervivencia de pacientes con cáncer de mama en tratamiento con ciclofosfamida [113]. Sin embargo, todavía faltan estudios clínicos con el suficiente número de pacientes para poder establecer conclusiones.

Azatioprina es usada como inmunosupresor en el tratamiento de enfermedades inflamatorias así como en el trasplante de órganos. Su acción está basada en la liberación de 6-mercaptopurina por medio de la sustitución nucleofílica del sistema S-imidazolil mediada por glutatión, la cual es catalizada por medio de *GSTs AI-1, A2-2 y MI-1* [114]. Así pues la activación de azatioprina podría estar afectada en aquellos pacientes con variantes alélicas disfuncionales de estas *GSTs*. Sin embargo, no existe evidencia clínica al respecto.

2.4. SULFOTRANSFERASAS

Las sulfotransferasas citosólicas (*SULTs*) son también importantes en la detoxificación y activación de compuestos exógenos y endógenos. Las *SULTs* median la transferencia de un grupo sulfonato desde el compuesto 3'-fosfoadenosina 5'-fosfosulfato a un sustrato aceptor para formar sulfato y el correspondiente conjugado sulfato. Existen alrededor de 12 *SULTs* diferentes que se agrupan en dos familias, la *SULT1* y la *SULT2*. Las variantes detectadas hasta el momento comprenden la *SULT1A1* y la *SULT1A2* [115]. La *SULT1A1* cataliza la sulfonación del metabolito 4-hidroxitamoxifeno, uno de los metabolitos activos del tamoxifeno. La variante alélica *SULT1A1*2* presenta una funcionalidad disminuida en comparación a la tipo salvaje *SULT1A1*1*. En este sentido se ha observado que los portadores de la variante *SULT1A1*2* presentan un mayor riesgo de muerte en aquellos pacientes con cáncer de mama tratados con tamoxifeno [116]. Sin embargo, recientes estudios contradicen estos resultados por lo que la determinación de *SULT1A1* como marcador de la evolución del tratamiento del cancer de mama con tamoxifeno no es todavía válido [117].

2.5. TIOPURINA METILTRANSFERASAS

El polimorfismo genético de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) constituye uno de los ejemplos mejor desarrollados de la farmacogenética clínica. Es una enzima citosólica que cataliza la metilación de los compuestos sulfidrilos heterocíclicos y aromáticos, incluyendo agentes tiopurínicos azatioprina, mecaptopurina y tioguanina. Estas drogas, se usan como antineoplásicos e inmunosupresores en el tratamiento de enfermedades como la leucemia linfoblástica aguda, enfermedades reumáticas y en el transplante de órganos sólidos. La actividad de esta enzima es variable y polimórfica, ya que según estudios recientes, cerca del 90% tienen alta actividad, el 10% actividad intermedia, y aproximadamente un 0,3% una baja o nula actividad enzimática, en los cuales se han observado toxicidad severa e incluso la muerte en pacientes que fueron tratados con drogas tiopurínicas. Tres alelos *TPMT*2* (A80P, frecuencia menor al 1%), *TPMT*3A* (A154T y Y240C, frecuencia aproximada del 5%) y *TPMT*3C* (T149C, frecuencia aproximada del 2%) están involucrados en el 95% de los casos de actividad enzimática baja o intermedia. Un análisis en el uso de la mercaptopurina en la leucemia linfoblástica aguda encontró que los pacientes homocigóticos para variantes alélicas mutadas toleraban dosis completas de la droga por solo el 7% de las semanas previstas en el tratamiento, mientras que los heterocigotos toleraban el 65% y los pacientes

homozigotos para el alelo salvaje el 84%. Por otro lado, el porcentaje de semanas que hubo que disminuir el tratamiento con mercaptopurina para evitar la toxicidad fue del 2, 16 y 76% en los individuos con ambos alelos salvajes, heterozigotos y homocigóticos mutados respectivamente. Debido a la baja frecuencia alélica de TPMT, su determinación como marcador en la práctica clínica es poco habitual.

3. FARMACOGENÉTICA DE LAS PROTEÍNAS TRANSPORTADORAS

La importancia de las proteínas transportadoras de fármacos está incrementando en los últimos tiempos en diversas áreas de la farmacología, debido a su papel en diversos procesos reguladores de la farmacocinética (absorción, distribución y eliminación) así como en el desarrollo de resistencia a fármacos a través de la disminución de la captación intracelular o bien a través de la expulsión al espacio extracelular. De las proteínas transportadoras más estudiadas destacan las pertenecientes al grupo de los transportadores ABC (por ATP Binding Cassette) así como los transportadores de solutos. Entre estas dos clases de proteínas transportadoras existen al menos 400 proteínas identificadas hasta el momento. Su amplia distribución en el organismo y su papel en la captación y expulsión celular tanto de compuestos endógenos como de compuestos exógenos hace pensar que dichas proteína juegan un papel importante en la farmacocinética de los fármacos usados en la clínica diaria. Sin embargo, solo hace relativamente poco tiempo desde que se ha comenzado a estudiar su efecto *in vivo*, y desafortunadamente, la farmacogenética de los transportadores no está en este momento consolidada. A continuación se describirán las principales características farmacogenéticas de los transportadores ABC y de los transportadores de solutos.

3.1. TRANSPORTADORES ABC

Entre los 48 genes que forman la familia de los transportadores ABC, la mayoría de los estudios se han centrado sobre el *ABCB1* (también llamado P-glicoproteína, *MDR1* o *PGY1*) y sobre el *ABCG2* (también llamado *BCRP*, *MXR* o *ABCP*). Los genes de esta familia, incluidos *ABCB1* y *ABCG2* codifican proteínas transmembrana que se unen e hidrolizan ATP, usando la energía generada para transportar diferentes moléculas a través de la membrana. La secuenciación de varios de estos transportadores ABC muestra la existencia de un gran número de SNPs y variantes alélicas generadas de forma natural, las cuales parece que alteran la funcionalidad proteica *in vivo* [118].

ABCB1: el gen *ABCB1* fue el primero de su familia en ser identificado y caracterizado por su habilidad de dotar a las células cancerígenas de resistencia a un gran número de fármacos desarrollándose así la resistencia a la quimioterapia. *ABCB1* es capaz de transportar sustratos hidrofóbicos de diferentes clases, entre los que se encuentran diversos antineoplásicos [119]. Esta proteína presenta una concentración elevada en la barrera hematoencefálica jugando un papel importante en el transporte de sustancias tóxicas fuera del cerebro. También se expresa en diferentes tipos de células secretoras renales, hepáticas, intestinales y de la glándula adrenal [120]. La expresión de *ABCB1* en la parte apical de las células epiteliales intestinales del tracto gastrointestinal inferior (yeyuno, íleo y colon) disminuye la absorción y la biodisponibilidad oral de una gran cantidad de fármacos. Hasta la fecha se han identificado alrededor de 100 polimorfismos que presentan una frecuencia mayor al 5% en población Caucásica [121]. Numerosas variantes alélicas de *ABCB1* se relacionan con una funcionalidad alterada. En este sentido, las tres variantes exónicas más estudiadas son 1236C>T, 2677G>A/T y 3435C>T. Sin embargo, las diferencias en la funcionalidad observadas para cada uno de estos SNPs, puede ser producida por otras variantes co-expresadas en el mismo gen *ABCB1*. Así pues, la combinación de estos SNPs, también llamada haplotipo, podría dar una mayor información del fenotipo real. También es importante saber que muchos de estos SNPs se encuentran en desequilibrio de ligamiento (“linkage disequilibrium”), por lo que la aparición de uno de ellos determina la aparición del otro, es decir, se co-expresan juntos [121], así la detección de uno de ellos bastaría para determinar el fenotipo final.

Los posibles efectos de estos polimorfismos sobre la farmacocinética de diferentes fármacos es actualmente objeto de gran controversia. En este sentido el SNP 3435C>T, el cual se relaciona con una baja expresión duodenal de *ABCB1* para el alelo homocigoto TT, se ha relacionado con concentraciones plasmáticas elevadas de digoxina tras su administración oral [122]. Del mismo modo, mientras que el área bajo la curva de la digoxina oral es mayor en aquellos sujetos homocigotos TT, no se ha encontrado diferencias en el área bajo la curva cuando la digoxina es administrada vía intravenosa, por lo que el efecto de la variante 3435TT del *ABCB1* sobre la digoxina se ve restringido a nivel intestinal [123]. Sin embargo, aunque existe un gran número de trabajos que demuestran el efecto *in vivo* del SNP 3435TT sobre el incremento en la concentración plasmática de digoxina no se han establecido hasta el momento

protocolos de dosificación, por lo que la determinación de las concentraciones plasmáticas sigue siendo hoy día el método de elección en el ajuste de dosis.

Por otra parte, otros estudios han mostrado la influencia de los SNPs 1236C>T y 2677G>T/A sobre la farmacología de la morfina. En este caso dichos polimorfismos se han correlacionado con una alta incidencia de efectos adversos a nivel central como confusión y alucinaciones [124]. Sin embargo, el genotipo de *ABCB1* no se ha correlacionado con el requerimiento de dosis de morfina ni con las concentraciones plasmáticas de morfina o sus metabolitos, dificultando así, aun más, el entendimiento del papel de *ABCB1* en la disposición de los fármacos. Así pues el papel del *ABCB1* en la eliminación de fármacos puede ser dependiente del fármaco o del grupo étnico del individuo, pudiendo afectar potencialmente al aclaramiento total o a la distribución tisular. En el caso del efecto de las variantes alélicas de *ABCB1* sobre la farmacocinética de antineoplásicos existen algunos estudios que muestran una reducción del aclaramiento de docetaxel en portadores del alelo 1236C>T [125], mientras que otros estudios desmienten estos resultados [126].

En el caso de irinotecan existen numerosos estudios que apuntan a un efecto de las variantes alélicas deficientes de *ABCB1* sobre la disminución de su aclaramiento. Sin embargo, dada la evidencia clínica al respecto, todavía es pronto para establecer ningún tipo de pauta de dosificación al respecto [127]. Es posible que el estudio de los haplotipos de *ABCB1* pueda darnos en un futuro una mayor información. En este sentido, trabajos recientes indican que el estudio de los haplotipos de *ABCB1* es superior al estudio individual de cada uno de sus SNPs para predecir la farmacocinética de digoxina [128], ciclosporina [129] y fexofenadina [130]. Sin embargo, al igual que con el análisis individual de SNPs, también se han observado un gran número de resultados inconsistentes cuando se analizan los haplotipos de *ABCB1*, principalmente debido al bajo número de sujetos participantes en los estudios.

En cuanto a la nomenclatura de los haplotipos de *ABCB1*, estudios relativamente recientes han definido 33 posibles haplotipos basados en la secuenciación de 247 muestras de ADN de diversa etnicidad (tabla 5) [121]. Entre estas combinaciones, las más frecuentes corresponden al haplotipo *ABCB1**1 que se corresponde con los alelos de referencia y el haplotipo *ABCB1**13 que contiene tres de los alelos mutados más comunes como son 1236C>T, 2677G>T y 3435C>T. En este sentido, se puede observar como el análisis del haplotipo TTT (1236T, 2677T y 3435T) se ha correlacionado mejor con el aclaramiento disminuido de irinotecan [131], así como el genotipo 2677GG y el

haplotipo 2677G-3435C puede relacionarse con una mejor respuesta antineoplásica [132]. Dado el gran número de discrepancias que existen en la literatura acerca del efecto de las variantes genéticas de *ABCB1* sobre la farmacocinética, es esencial no considerar por separado el efecto de las proteínas transportadoras y de los enzimas metabolizadores de fármacos. Así por ejemplo, digoxina y ciclosporina son ambos transportados por *ABCB1*, sin embargo solo ciclosporina es metabolizada por *CYP3A4*. En el caso de ciclosporina la falta de funcionalidad de *ABCB1* por causa genética puede ser compensada por la actividad inducible de *CYP3A4*. En este sentido, todo hace pensar que solo el estudio conjunto de haplotipos de *ABCB1* junto con otras variables tanto genéticas como ambientales podrá dar resultados fiables y reproducibles sobre la farmacocinética clínica.

ABCG2: La subfamilia *ABCG* esta formada por moléculas que forman homo- o heterodímeros para crear la forma activa del transportador. El gen *ABCG2* codifica una proteína de 655 aminoácidos también conocida como MXR, BCRP o ABCP, la cual presenta una región de unión a diferentes moléculas y otra región transmembrana. Al igual que otros transportadores ABC, la proteína *ABCG2* media el transporte unidireccional de diferentes sustratos desde el citoplasma hacia el exterior celular. Entre las sustancias transportadas por *ABCG2* se encuentran un largo número de fármacos hidrofóbicos. Al igual que *ABCB1*, *ABCG2* se encuentra expresado en la membrana apical de numerosos órganos como el hígado, riñón, intestino y cerebro, siendo uno de sus principales papeles la detoxificación y la absorción de diversas sustancias, impidiendo así su acumulación en el organismo. La expresión de *ABCG2* se induce durante la lactancia en las glándulas mamarias permitiendo la secreción de nutrientes como es el caso de la riboflavina [133]. En cuanto a las variantes genéticas de *ABCG2*, recientes estudios muestran que los sujetos portadores de la variante alélica Q141K de actividad disminuida, presenta un riesgo elevado de sufrir diarrea inducida por gefitinib [134], así como una farmacocinética alterada de 9-aminocamptotecina, diflomotecan, irinotecan, rosuvastatina, sulfasalazina y topotecan [135]. Sin embargo, también existen datos contradictorios al respecto para los fármacos doxorubicina, imatinib y nelfinavir entre otros [135]. Al igual que sucede con *ABCB1*, la mayoría de estudios centrados en la farmacogenética de *ABCG2* incluyen un número pequeño de participantes en relación con las frecuencias alélicas estudiadas. Si a esto se suman los numerosos factores ambientales y fisiológicos como factores de confusión es difícil extraer conclusiones

claras. Es por ello que la farmacogenética de *ABCG2* se encuentra todavía en fases incipientes.

Otros muchos transportadores ABC se han relacionado con otro tipo de respuestas a fármacos. Así por ejemplo, mutaciones en la zona promotora 5'UTR del gen *ABCC2* (posición -24C>T) se han relacionado en diversos estudios con la disfunción tubular renal inducida por tenofovir, mientras que otras variantes génicas *ABCB1* y *ABCC4* no mostraron ningún efecto [136, 137]. Así pues es de esperar que en un futuro próximo y con la ayuda de estudios con un tamaño muestral mayor se pueda disponer de marcadores genéticos de los transportadores ABC fiables.

3.2. TRANSPORTADORES DE SOLUTOS

El estudio farmacogenético de los transportadores de solutos (*SLCs*) es todavía muy reciente. En el ser humano existen 300 proteínas pertenecientes a 47 familias de *SLCs*. La familia de los *SLCs* codifican proteínas de membrana que se identifican como transportadores pasivos, transportadores iónicos e intercambiadores. En concreto, la farmacogenética de los *SLCs* se ha centrado sobre los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos, también conocidos por las siglas OATP o por el nombre de la familia genética que los codifica *SLCO*. Las principales características farmacogenéticas de los OATPs se describen a continuación.

OATP1B1 (SLCO1B1): la proteína OATP1B1 (también llamada OATP2, OATP-C o LST-1) se expresa fundamentalmente en la membrana basolateral de los hepatocitos de hígado humano. Debido a su localización, la principal función de OATP1B1 es la de transportar sustancias de la sangre al hígado, presumiblemente para ser posteriormente eliminadas. Existe un gran número de fármacos que son sustrato de la OATP1B1 entre los que se encuentran la pravastatina, rosuvastatina, atorvastatina, pitavastatina, cerivastatina, fluvastatina, atrasentan, bosentan, bencilpenicilina, rifampicina, caspofungina, enalapril, olmesartan, valsartan, SN-38, metotrexate, y troglitazona. OATP1B1 presenta fenómenos de competición e interacciones entre fármacos, así como variaciones farmacocinéticas debido a la diversidad de variantes alélicas del gen *SLCO1B1* que codifica la proteína OATP1B1. Hasta la fecha se conocen 17 SNPs en el gen *SLCO1B1* [138]. En los seres humanos, el SNP localizado en la posición 521T>C da lugar a una disminución de la actividad tal y como se ha observado en diversos estudios *in vitro* con los sustratos pravastatina, atorvastatina, cerivastatina, rifampicina y SN-38 [139, 140]. Esta variante es bastante común en poblaciones no Africanas,

mostrando una frecuencia del 8-20% en Caucásicos, 9-16% en chinos, y entre un 10-16% en población Japonesa. Estos estudios han mostrado también otra variante alélica en la posición 288A>G la cual esta en desequilibrio de ligamiento con 521T>C. La nomenclatura actual define una variedad de haplotipos tradicionalmente nombrados como *SLCO1B1*1A*, *SLCO1B1*1B*, *SLCO1B1*5* y *SLCO1B1*15* (tabla 6). Además, los individuos de ancestro Europeo presentan dos haplotipos adicionales basados en dos SNPs de la zona promotora -11187G>A y -10499A>C. Así, aproximadamente el 7,9% de Europeos presentan la variante -11187G>A clasificada como **16*, mientras que aproximadamente el 6,9% presenta la variante -10499A>C clasificada como **17*.

La farmacogenética de *SLCO1B1* ha sido intensamente estudiada en el grupo de las estatinas. Así se ha observado que los portadores del SNP 521T>C, particularmente el homocigoto CC, presentan concentraciones plasmáticas máximas del orden del 274%, 221%, 144% y 65% respecto al genotipo tipo salvaje para pravastatina, simvastatina, atorvastatina y rosuvastatina respectivamente [141-143]. Debido a que el mecanismo de acción de las estatinas se centra en la inhibición de la HMG-CoA reductasa en hepatocitos, cualquier disminución en la captación de estos fármacos por el hígado podría reducir su eficacia así como incrementar el riesgo de toxicidad sistémica como la miopatía [144]. En este sentido, el estudio de haplotipos también ha aportado información. En concreto el haplotipo *SLCO1B1*17* se ha correlacionado con concentraciones elevadas de pravastatina en diferentes estudios [138, 145]. Por tanto, se puede decir que las variantes alélicas de *SLCO1B1* afectan la farmacocinética de las estatinas, en particular de la pravastatina, por lo que su determinación farmacogenética podría identificar, en un futuro cercano, a aquellos pacientes respondedores y no respondedores.

Particularmente interesante es el reciente estudio centrado en la farmacogenética de metotrexato. El metotrexato es un análogo estructural del ácido fólico que bloquea la actividad enzimática de la dihidrofolato reductasa, inhibiendo el metabolismo de las purinas así como la síntesis proteica. En su ciclo de actuación, la forma poliglutamada de metotrexato puede interferir con la metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), causando niveles elevados de homocisteína y toxicidad. En este sentido, se han identificado diversas variantes alélicas de MTHFR 677C>T y MTHFR 1298A>C que podrían dar lugar a una toxicidad elevada de metotrexato como son la mielosupresión, alteraciones gastrointestinales y hepáticas, mucositis, disfunción renal, y toxicidad a nivel del sistema nervioso central. Sin embargo aunque existen evidencias de esta

relación, otros trabajos no han encontrado ningún tipo de asociación. Es más, varios metanálisis recientes descartan la asociación de los polimorfismos 677C>T y 1298A>C con las reacciones adversas así como con la eficacia de metotrexato [146-148]. Sin embargo las diferencias interindividuales tanto en la eficacia como en la toxicidad de metotrexato siguen existiendo.

Recientemente y con la ayuda de nuevas tecnologías de análisis, como es el caso de los chips de polimorfismos utilizados en los estudios genéticos de gran asociación (“Genome-wide association studies”) [149], se ha identificado una estrecha relación entre diferentes polimorfismos de la *SLCO1B1* y la farmacocinética y toxicidad de metotrexato. Dicha asociación se encontró en una cohorte de 434 niños diagnosticados de leucemia linfoblástica aguda tratados con metotrexato a dosis de entre 2-5g/m², siendo posteriormente confirmada en otra cohorte independiente de 206 pacientes. Dichos polimorfismos están situados en la zona funcional 521T>C así como en zona no codificadora rs11045879 y rs4149081 de *SLCO1B1*, estando todos ellos en desequilibrio de ligamiento [150]. Aunque previamente no se había considerado al gen *SLCO1B1* como un diana farmacogenética del tratamiento con metotrexato, los datos aportados en este estudio ponen de manifiesto su utilidad como marcador. Es importante hacer hincapié, del peso de este tipo de estudios de polimorfismos masivo, el cual está cambiando la perspectiva de la farmacogenética [149].

OATP1B3 (*SLCO1B3*): al igual que ocurre con OATP1B1, OATP1B3 se expresa fundamentalmente en la membrana basolateral de los hepatocitos compartiendo el transporte de numerosos sustratos con OATP1B1. Hasta el momento, parece ser que OATP1B3 presenta una exclusividad en el transporte de digoxina, docetaxel y paclitaxel [151-153]. Entre los polimorfismos que disminuyen la funcionalidad del gen *SLCO1B3* se encuentran aquellos localizados en las posiciones 334T>G (*SLCO1B3**2), 439A>G (*SLCO1B3**3), 699G>A (*SLCO1B3**4), 767G>C (*SLCO1B3**5), 1559A>C (*SLCO1B3**6), 1679T>C (*SLCO1B3**7) así como las dos deleciones situadas en la zona promotora (de -28 a -11 y de -7 a -4). La combinación de dichos polimorfismos da lugar a 12 haplotipos. Aunque algunos estudios indican que las variantes alélicas de *SLCO1B3* se correlacionado con la farmacocinética así como la toxicidad de digoxina, docetaxel y paclitaxel, el pequeño tamaño muestral y la existencia de resultados opuestos de otros trabajos hace que no se puedan sacar conclusiones claras de su repercusión clínica [153-156].

Existen muchas otras variantes de proteínas transportadoras de solutos de la familia OATP que presentan un gran número de polimorfismos genéticos. Sin embargo, desde el punto de vista farmacogenético, todavía no hay resultados disponibles que sugieran su implicación en la modulación farmacocinética de fármacos.

4. CONCLUSIONES

Dentro del proceso global ADME, la mayoría de estudios farmacogenéticos se centran en el impacto de las distintas variantes alélicas de las enzimas de fase I CYPs. Actualmente existe una información creciente sobre el efecto funcional de las variantes alélicas de los diferentes CYPs sobre la farmacocinética de numerosos fármacos *in vivo*. Sin embargo, cuando lo que se evalúa es el efecto de dichas variantes alélicas sobre parámetros farmacodinámicos, la correlación entre las observaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas no suele coincidir. Este hecho suele coincidir con la información deficiente que actualmente existe sobre la farmacodinamia de numerosos fármacos. Además, el conocimiento del efecto de las variantes alélicas de los genes pertenecientes a las familias FMOs, así como a las enzimas de fase II todavía es escaso. No cabe duda, que el estudio global de las variantes que afectan tanto a enzimas de fase I como a los de fase II dará una mayor información del proceso ADME como fenómeno global. Si a esto le sumamos el desconocimiento actual del efecto funcional de las variantes genéticas de las numerosas proteínas participantes en los fenómenos de absorción y eliminación, llegaremos a la conclusión de que la farmacogenética de los procesos ADME es todavía incipiente. Sin embargo, la aplicación clínica de la farmacogenética es ya una realidad para algunos de los fármacos usados en la clínica diaria (tabla 7), además, los avances en las técnicas de genotipado prevén, en un futuro cercano, próximas aplicaciones.

5. LINKS Y PÁGINAS WEB DE INTERÉS

1) Home Page of the Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee:
[<http://www.cypalleles.ki.se/>]

2) David Flockhart's Cytochrome P450 Drug Interaction Table:
[<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/>]

3) PharmGKB: información a cerca de farmacogenética clínica
[<http://www.pharmgkb.org/>]

- 4) Tests farmacogenómicos disponibles:
[http://www.pharmgkb.org/resources/forScientificUsers/pharmacogenomic_tests.jsp]

- 5) The JSNP database: información de los SNPs de los genes involucrados en los procesos de metabolización y transporte de fármacos: [http://snp.ims.u-tokyo.ac.jp/cgi-bin/Search.cgi?r_srch=riken&type=list]

- 6) NCI's SNP500Cancer site: información a cerca de los SNPs relacionados con procesos cancerígenos:
[http://snp500cancer.nci.nih.gov/home_1.cfm?CFID=3750320&CFTOKEN=43987130]

- 7) Genome-Wide Association Studies: información y listado de los estudios genéticos de gran asociación realizados con chips de polimorfismos:
[<http://www.genome.gov/gwastudies/>]

- 8) UGT alleles Nomenclature Home Page: información de los alelos y haplotipos así como de sus efectos: [http://www.pharmacogenomics.pha.ulaval.ca/sgc/ugt_alleles/]

TABLAS

Tabla 1. Principales variantes alélicas de los enzimas metabolizadores de fase I con repercusión farmacogenética.

CYP	Alelo	SNP	Efecto sobre la proteína	Efecto sobre la actividad
1A2	*1C	-3860G>A		Actividad reducida <i>in vivo</i>
	*1F	-163C>A		Aumento de la inducción
2B6	*4 ^a	785A>G	K262R	Actividad incrementada
	*6 ^a	516G>T, 785A>G	Q172H, K262R	Actividad y expresión disminuidas
	*9	516G>T	Q172H	Actividad disminuida
	*16	785A>G, 983T>C	I328T, K262R	Actividad y expresión disminuidas
2C8	*18	983T>C	I328T	expresión disminuida
	*2	805A>T	I269F	Km incrementada para la 6 α -hidroxilación de paclitaxel
	*3	416G>A, 1196A>G	R139K, K399R	Disminución del "turnover" de paclitaxel
2C9	*2 ^a	430C>T	R144C	Actividad disminuida <i>in vitro</i>
	*3 ^a	1075A>C	I359L	Actividad disminuida <i>in vitro e in vivo</i>
	*5	1080C>G	D360E	Actividad disminuida <i>in vivo</i>
	*6	818delA	Cambio de lectura, proteína truncada	Sin actividad
2C19	*2 ^a	681G>A, 990C>T, 991A>G	Defecto de empalme (Splice)	Sin actividad
	*3 ^a	636G>A, 991A>G, 1251A>C	W212X, I331V	Sin actividad
	*4	1A>G, 99C>T, 991A>G	Codón de inicio, I331V	Sin actividad
	*17	99C>T, 991A>G	I331V	Actividad incrementada, incremento de transcripción
2D6	*3 ^a	2549delA	Cambio de lectura, proteína truncada	Ausencia de actividad
	*4 ^a	1846G>A	Defecto de empalme (Splice)	Ausencia de actividad
	*5	Supresión del gen	Ninguno	
	*6 ^a	1707delT	Cambio de lectura, proteína truncada	Ausencia de actividad
	*10 ^a	100C>T, 1661G>C, 4180G>C	P34S, S486T	Actividad disminuida
	*17	Múltiples defectos	T107I, R296C, S486T	Actividad disminuida
	*41	Múltiples defectos	R296C, defecto de empalme, S486T	Actividad disminuida
3A4	*20	1461/1462insA	Cambio de lectura, proteína truncada	Sin actividad
3A5	*3 ^a	6986A>G	Defecto de empalme (splice)	Actividad muy disminuida
	*6		Defecto de empalme (splice)	Actividad muy disminuida
	*7	27131/27132insT	Cambio de lectura, proteína truncada	Sin actividad
3A7	*1B	-314C>T		Incrementada
	*1C	múltiples SNPs		Incrementada
FMO3	^b	472G>A	E158K	Actividad <i>in vitro</i> disminuida
		923A>G	E308G	Actividad <i>in vitro</i> disminuida
		472G>A, 923A>G	E158K, E308G	Actividad <i>in vitro</i> disminuida
		1079T>C	L360P	Actividad <i>in vitro</i> incrementada

La numeración de cada uno de los nucleótidos en la columna de los SNPs se refiere a la posición nucleotídica del cADN complementario al ARNm de referencia para cada uno de los genes. ^aLos SNPs referidos en esta tabla coexisten con muchos otros formando haplotipos. Únicamente los SNPs de mayor frecuencia en las diferentes combinaciones se incluyen en esta tabla (ver nomenclatura oficial [<http://www.cypalleles.ki.se/>]). ^bLa nomenclatura sistemática para los diferentes alelos de FMO no se ha desarrollado por completo

Tabla 2. Combinaciones de alelos de CYP2C19 que definen fenotipo farmacocinético para clopidogrel

Frecuencia del Genotipo y Fenotipo del CYP2C19 (%)			
	Blancos (n=1356)	Negros (n=966)	Chinos (n=573)
Metabolismo extensivo: CYP2C19*1*1	74	66	38
Metabolismo intermedio: CYP2C19*1*2 o *1*3	26	29	50
Metabolismo lento: CYP2C19*2*2, *2*3 o *3*3	2	4	14

Tabla extraída de la ficha técnica actualizada de copidogrel (Agencia Española del Medicamento)

Tabla 3. Combinación de alelos de CYP2D6 y sus efectos sobre la actividad enzimática.

Alelo CYP2D6	Tipo de alelo	Actividad enzimática	Abreviación del alelo
*1, *2, *33, *35	Normal o tipo salvaje	Normal	EM
*3, *4, *5-*8, *11-*16, *18-*21, *36, *38, *40, *42, *44, *56, *62	Nulo	Sin proteína, inactivo	PM
*9, *10, *17, *29, *41, *59	Actividad reducida	Disminuida	IM
*22-*28, *30-*32, *34, *37, *39, *43, *45-*55	Actividad desconocida	Desconocida	No aplicable
Duplicación de alelos			
*1×N, *2×N, *35×N	Multiplicación de alelos normales	Incrementada	UM
*10×N, *17×N, *29×N, *41×N	Multiplicación de alelos de actividad reducida	Disminuida	IM
*4×N, *6×N, *36×N	Multiplicación de alelos de actividad nula	inactivo	PM
*43×N, *45×N	Multiplicación de alelos de actividad desconocida	Desconocida	No aplicable

EM: metabolizador extensivo; IM: metabolizador intermedio; PM: metabolizador lento; UM: metabolizador ultrarrápido.

Tabla 4. Variantes alélicas de los enzimas metabolizadores de fase II más representativas en la farmacogenética.

Gen de fase II	Alelo	Efecto sobre la proteína	Efecto sobre la actividad
NAT1	*14	R187Q	Acetilación disminuida
	*17	R64W	Acetilación disminuida
NAT2	*5 ^a	I114T	Acetilación disminuida
	*6 ^a	R197Q	Acetilación disminuida
	*7 ^a	G286E	Acetilación disminuida dependiente de sustrato
	*10	E167K	Acetilación disminuida dependiente de sustrato
	*14 ^a	R64Q	Acetilación disminuida
UGT1A1	*6	G71R	Disminuida
	*28	TA inserción en zona promotora	Disminuida
	*33	I294T	Disminuida al 40%-55%
	*34	M310V	Disminuida al 26%-51%
GSTA1	*B	-567T>G, -69C>T, -52G>A	Conjugación de glutatión disminuida
GSTP1	*B	I104V	Conjugación con glutatión disminuida dependiente de sustrato
	*C	I104V, A113V	Conjugación con glutatión disminuida dependiente de sustrato
SULT1A1	*2	R213H	Sulfonación disminuida

^aLos SNPs referidos en esta tabla coexisten con muchos otros formando haplotipos. Únicamente los SNPs de mayor frecuencia en las diferentes combinaciones se incluyen en esta tabla (ver nomenclatura oficial [http://www.pharmacogenomics.pha.ulaval.ca/sgc/ugt_alleles/]).

Tabla 5. Haplotipos mayoritarios del gen ABCB1

Nomenclatura	SNPs exónicos (contaje según posición nucleotídica del cADN)				SNPs intrónicos (posición relativa al exón más cercano)				
	61	1236	2677	3435	5.1 ^a	10.1 ^b	13.1 ^c	14.2 ^d	20.2 ^e
ABCB1*1	A	C	G	C	G	A	C	A	G
ABCB1*2	A	C	G	T		A	C	A	G
ABCB1*13	A	T	T	T	G	G	T	G	G
ABCB1*15	A	T	T	C	G	G	T	G	G
ABCB1*11	A	T	G	C		G	T	G	G
ABCB1*14	G	T	T	T	G	G	T	G	G
ABCB1*12	A	T	G	T	G	G	T	G	G
ABCB1*24	A	C	A	C	G	A	C	A	G
ABCB1*26	A	C	G	C	T	A	C	A	A
ABCB1*21	A	T	G	C	T	A	T	G	G

^a Intrón 4, posición -25 bases del exón 5. ^b Intrón 9, posición -44 bases del exón 10. ^c Intrón 13, posición +24 bases del exón 13. ^d Intrón 14, posición + 38 bases del exón 14. ^e Intrón 20, posición + 24 bases del exón 20. Tabla extraída del artículo original [121].

Tabla 6. Haplotipos mayoritarios del gen *SLCO1B1*

	SNPs (contaje según posición nucleotídica del cADN)			
Nomenclatura	-11187	-10499	388	521
<i>SLCO1B1</i> *1A	G	A	A	T
<i>SLCO1B1</i> *1B	G	A	G	T
<i>SLCO1B1</i> *5	G	A	A	C
<i>SLCO1B1</i> *15	G	A	G	C
<i>SLCO1B1</i> *16	G	C	G	C
<i>SLCO1B1</i> *17	A	A	G	C

Tabla 7. Determinaciones farmacogenéticas clínicas recomendadas por la FDA en relación con los procesos ADME

Biomarcador	Descripción	Ejemplo de fármacos asociados con este biomarcador	Nivel de recomendación del test
Variantes CYP2C19	Disminución efecto antiagregante	Clopidogrel	Test recomendado
Variantes CYP2C19	Variación de la farmacocinética	voriconazol, inhibidores de la bomba de protones, diazepam, nelfinavir, antidepresivos y anipsicóticos metabolizados por esta vía	Informativo
CYP2C9	Riesgo de sangrado	warfarina, acenocumarol	Test recomendado
CYP2C9	Variación de la farmacocinética	celecoxib	Informativo
CYP2D6	Ajuste de dosis de fármaco por variación en la exposición en subgrupos metabolizadores	Atomoxetina, venlafaxina, risperidona, bromuro de tiotropio, tamoxifeno, timolol	Informativo
CYP2D6	Cambios en la exposición de fármacos con riesgo derivado. Recomendaciones de guías por estrecho margen terapéutico en metabolizadores lentos	Fluoxetina, olanzapina, tolterodina, terbinafina, tramadol + acetaminofeno, clozapina, aripiprazol, metoprolol, carvedilol, propafenona, tioridazina, antidepresivos tricíclicos	Informativo
CYP2D6	metabolizadores ultrarrápidos, riesgo de toxicidad	Codeína	Test recomendado en poblaciones especiales
Variantes NAT	Alteración de concentraciones plasmáticas con riesgo de toxicidad	Rifampicina, isoniazida, pirazinamida, isosorbida, hidralazina	Informativo
Variantes TPMT	Riesgo de toxicidad incrementado	Azatioprina, tioguanina, mercaptopurina	Test recomendado
Variantes UGT1A1	Exposición del fármaco alterada, riesgo de toxicidad	Irinotecan	Test recomendado

Preguntas Test: (10 preguntas)

1. Cual de los siguientes polimorfismos da lugar al riesgo más elevado de presentar neurotoxicidad asociada a efavirenz? (respuesta: b)

- a) CYP2B6*1*6 en sujetos Africanos
- b) Polimorfismos del gen CYP2B6 en las posiciones 785GG y 516TT en sujetos Africanos.
- c) Homocigoto CYP2C19*3 en pacientes Africanos
- d) Homocigoto CYP2B6*18 en pacientes Asiáticos

2. Un paciente portador de los alelos CYP2C8*3 y CYP2C9*2 presentaría riesgo clínico de: (respuesta d)

- a) No presentar respuesta clínica a bupropion por presentar concentraciones plasmáticas subterapéuticas
- b) Riesgo de sangrado inducido por acenocumarol
- c) Riesgo de sangrado gastrointestinal agudo asociado al tratamiento con ibuprofeno
- d) Las respuestas b y c son correctas

3. Un metabolizador extensivo del gen CYP2C19 presenta riesgo de: (respuesta d)

- a) sufrir fracaso terapéutico en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal con inhibidores de la bomba de protones
- b) riesgo de toxicidad asociada a imipramina que podría minimizarse reduciendo la dosis en un 50%.
- c) trombosis asociada al fallo de tratamiento con clopidogrel
- d) los pacientes metabolizadores extensivos del gen CYP2C19 no presentan riesgo de toxicidad asociada al tratamiento farmacológico

4. El estado alélico del gen CYP2D6 metabolizador intermedio podría explicar las siguientes situaciones: (respuesta a)

- a) Paciente con reacciones extrapiramidal tras el tratamiento con risperidona
- b) Aumento del 25% de dosis de sertralina
- c) Toxicidad asociada a codeína en lactantes de madres en tratamiento con codeína
- d) la respuesta b y c son correctas.

5. El alelo CYP3A5*1*3 presente en un paciente justificaría la acción clínica siguiente: (respuesta b)

- a) Comienzo de dosis de 0.15mg/kg/día de tacrólimus en pacientes sometidos a trasplante hepático
- b) Comienzo de dosis de 0.15mg/kg/día de tacrólimus en aquellos pacientes sometidos a trasplante renal
- c) Comienzo de dosis de 0.30mg/kg/día de tacrólimus en aquellos pacientes sometidos a trasplante renal
- d) las respuestas a y b son correctas.

6. La farmacocinética de tamoxifeno puede verse afectada en las siguientes situaciones: (respuesta c)

- a) en aquellos pacientes portadores del alelo SULT1A1*1
- b) en aquellos pacientes portadores del alelo CYP2C8*2 metabolizador lento
- c) en aquellos pacientes del sur de Europa metabolizadores ultrarrápidos CYP2C9
- c) en aquellos pacientes en tratamiento con fluoxetina

7. Cual de las siguientes afirmaciones es falsa para el alelo UGT1A1*28. (respuesta d)

- a) Inserción de una TA en la zona promotora del gen UGT1A1
- b) funcionalidad reducida en la enzima UGT1A1
- c) Actividad reducida para glucuronidar el metabolito SN-38 de irinotecan
- d) Actividad reducida para metabolizar ritonavir

8. Cual de las siguientes variantes alélicas esta relacionada con un aumento de la absorción oral de digoxina? (respuesta d)

- a) El polimorfismo CC de la posición 3435 del ARN del gen ABCB1
- b) El polimorfismo CT de la posición 1236 del ARN del gen ABCB1
- c) El polimorfismo GG de la posición 2677 del ARN del gen ABCB1
- d) El haplotipo TT/TT/TT de las posiciones 3435, 1236 y 2677 del ARN del gen ABCB1.

9. La farmacogenética de metotrexato está afectada por los siguientes polimorfismos: (respuesta d)

- a) polimorfismo 677C>T del gen MTHFR
- b) polimorfismo 521T>C del gen SLCO1B1
- c) polimorfismos rs11045879 y rs4149081 del gen SLCO1B1
- d) todas las respuestas son correctas

10. Cual de las siguientes páginas web puede informarnos de los resultados de ensayos clínicos de estudios farmacogenómicos de gran asociación? (respuesta b)

- a) http://www.pharmacogenomics.pha.ulaval.ca/sgc/ugt_alleles/
- b) <http://www.genome.gov/gwastudies/>
- c) http://www.pharmgkb.org/resources/forScientificUsers/pharmacogenomic_tests.jsp
- d) <http://www.pharmgkb.org/>

Bibliografía

1. Guengerich FP. Cytochrome P450s and other enzymes in drug metabolism and toxicity. *AAPS J* 2006; 8(1): E101-111.
2. Ghotbi R, Christensen M, Roh HK, Ingelman-Sundberg M, Aklillu E, Bertilsson L. Comparisons of CYP1A2 genetic polymorphisms, enzyme activity and the genotype-phenotype relationship in Swedes and Koreans. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63(6): 537-546.
3. Mihara K, Kondo T, Suzuki A, Yasui-Furukori N, Ono S, Otani K, Kaneko S. Effects of genetic polymorphism of CYP1A2 inducibility on the steady-state plasma concentrations of trazodone and its active metabolite m-chlorophenylpiperazine in depressed Japanese patients. *Pharmacol Toxicol* 2001; 88(5): 267-270.
4. Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I. Functional significance of a C-->A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 47(4): 445-449.
5. Shimoda K, Someya T, Morita S, Hirokane G, Yokono A, Takahashi S, Okawa M. Lack of impact of CYP1A2 genetic polymorphism (C/A polymorphism at position 734 in intron 1 and G/A polymorphism at position -2964 in the 5'-flanking region of CYP1A2) on the plasma concentration of haloperidol in smoking male Japanese with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26(2): 261-265.
6. van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ. The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. *Pharmacogenetics* 2003; 13(3): 169-172.
7. Turpeinen M, Raunio H, Pelkonen O. The functional role of CYP2B6 in human drug metabolism: substrates and inhibitors in vitro, in vivo and in silico. *Curr Drug Metab* 2006; 7(7): 705-714.
8. Zanger UM, Klein K, Saussele T, Bliedernicht J, Hofmann MH, Schwab M. Polymorphic CYP2B6: molecular mechanisms and emerging clinical significance. *Pharmacogenomics* 2007; 8(7): 743-759.
9. Hofmann MH, Bliedernicht JK, Klein K, Saussele T, Schaeffeler E, Schwab M, Zanger UM. Aberrant splicing caused by single nucleotide polymorphism c.516G>T [Q172H], a marker of CYP2B6*6, is responsible for decreased expression and activity of CYP2B6 in liver. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 325(1): 284-292.

10. Desta Z, Saussele T, Ward B, Blievernicht J, Li L, Klein K, Flockhart DA, Zanger UM. Impact of CYP2B6 polymorphism on hepatic efavirenz metabolism in vitro. *Pharmacogenomics* 2007; 8(6): 547-558.
11. Haas DW, Ribaud H, Kim RB, Tierney C, Wilkinson GR, Gulick RM, Clifford DB, Hulgand T, Marzolini C, Acosta EP. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS* 2004; 18(18): 2391-2400.
12. Rodriguez-Novoa S, Barreiro P, Rendon A, Jimenez-Nacher I, Gonzalez-Lahoz J, Soriano V. Influence of 516G>T polymorphisms at the gene encoding the CYP450-2B6 isoenzyme on efavirenz plasma concentrations in HIV-infected subjects. *Clin Infect Dis* 2005; 40(9): 1358-1361.
13. Tozzi V. Pharmacogenetics of antiretrovirals. *Antiviral Res*; 85(1): 190-200.
14. Arab-Alameddine M, Di Iulio J, Buclin T, Rotger M, Lubomirov R, Cavassini M, Fayet A, Decosterd LA, Eap CB, Biollaz J, Telenti A, Csajka C. Pharmacogenetics-based population pharmacokinetic analysis of efavirenz in HIV-1-infected individuals. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85(5): 485-494.
15. Cabrera SE, Santos D, Valverde MP, Dominguez-Gil A, Gonzalez F, Luna G, Garcia MJ. Influence of the cytochrome P450 2B6 genotype on population pharmacokinetics of efavirenz in human immunodeficiency virus patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(7): 2791-2798.
16. Nyakutira C, Roshammar D, Chigutsa E, Chonzi P, Ashton M, Nhachi C, Masimirembwa C. High prevalence of the CYP2B6 516G-->T(*6) variant and effect on the population pharmacokinetics of efavirenz in HIV/AIDS outpatients in Zimbabwe. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(4): 357-365.
17. Crettol S, Deglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Gothuey I, Hammig R, Monnat M, Huttemann H, Baumann P, Eap CB. Methadone enantiomer plasma levels, CYP2B6, CYP2C19, and CYP2C9 genotypes, and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78(6): 593-604.
18. Eap CB, Crettol S, Rougier JS, Schlapfer J, Sintra Grilo L, Deglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Carrupt PA, Abriel H. Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81(5): 719-728.
19. David SP, Brown RA, Papandonatos GD, Kahler CW, Lloyd-Richardson EE, Munafo MR, Shields PG, Lerman C, Strong D, McCaffery J, Niaura R.

- Pharmacogenetic clinical trial of sustained-release bupropion for smoking cessation. *Nicotine Tob Res* 2007; 9(8): 821-833.
20. Lee AM, Jepson C, Hoffmann E, Epstein L, Hawk LW, Lerman C, Tyndale RF. CYP2B6 genotype alters abstinence rates in a bupropion smoking cessation trial. *Biol Psychiatry* 2007; 62(6): 635-641.
 21. Nakajima M, Komagata S, Fujiki Y, Kanada Y, Ebi H, Itoh K, Mukai H, Yokoi T, Minami H. Genetic polymorphisms of CYP2B6 affect the pharmacokinetics/pharmacodynamics of cyclophosphamide in Japanese cancer patients. *Pharmacogenet Genomics* 2007; 17(6): 431-445.
 22. Xie H, Griskevicius L, Stahle L, Hassan Z, Yasar U, Rane A, Broberg U, Kimby E, Hassan M. Pharmacogenetics of cyclophosphamide in patients with hematological malignancies. *Eur J Pharm Sci* 2006; 27(1): 54-61.
 23. Pinto N, Ludeman SM, Dolan ME. Drug focus: Pharmacogenetic studies related to cyclophosphamide-based therapy. *Pharmacogenomics* 2009; 10(12): 1897-1903.
 24. Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52(4): 349-355.
 25. Lapple F, von Richter O, Fromm MF, Richter T, Thon KP, Wisser H, Griese EU, Eichelbaum M, Kivisto KT. Differential expression and function of CYP2C isoforms in human intestine and liver. *Pharmacogenetics* 2003; 13(9): 565-575.
 26. Totah RA, Rettie AE. Cytochrome P450 2C8: substrates, inhibitors, pharmacogenetics, and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77(5): 341-352.
 27. Dai D, Zeldin DC, Blaisdell JA, Chanas B, Coulter SJ, Ghanayem BI, Goldstein JA. Polymorphisms in human CYP2C8 decrease metabolism of the anticancer drug paclitaxel and arachidonic acid. *Pharmacogenetics* 2001; 11(7): 597-607.
 28. Daily EB, Aquilante CL. Cytochrome P450 2C8 pharmacogenetics: a review of clinical studies. *Pharmacogenomics* 2009; 10(9): 1489-1510.
 29. Parikh S, Ouedraogo JB, Goldstein JA, Rosenthal PJ, Kroetz DL. Amodiaquine metabolism is impaired by common polymorphisms in CYP2C8: implications for malaria treatment in Africa. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82(2): 197-203.
 30. Aquilante CL, Bushman LR, Knutsen SD, Burt LE, Rome LC, Kosmiski LA. Influence of SLCO1B1 and CYP2C8 gene polymorphisms on rosiglitazone pharmacokinetics in healthy volunteers. *Hum Genomics* 2008; 3(1): 7-16.

31. Hruska MW, Amico JA, Langaee TY, Ferrell RE, Fitzgerald SM, Frye RF. The effect of trimethoprim on CYP2C8 mediated rosiglitazone metabolism in human liver microsomes and healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59(1): 70-79.
32. Kirchheiner J, Thomas S, Bauer S, Tomalik-Scharte D, Hering U, Doroshenko O, Jetter A, Stehle S, Tsahuridu M, Meineke I, Brockmoller J, Fuhr U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rosiglitazone in relation to CYP2C8 genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80(6): 657-667.
33. Pedersen RS, Damkier P, Brosen K. The effects of human CYP2C8 genotype and fluvoxamine on the pharmacokinetics of rosiglitazone in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62(6): 682-689.
34. Tornio A, Niemi M, Neuvonen PJ, Backman JT. Trimethoprim and the CYP2C8*3 allele have opposite effects on the pharmacokinetics of pioglitazone. *Drug Metab Dispos* 2008; 36(1): 73-80.
35. Niemi M, Backman JT, Kajosaari LI, Leathart JB, Neuvonen M, Daly AK, Eichelbaum M, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Polymorphic organic anion transporting polypeptide 1B1 is a major determinant of repaglinide pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77(6): 468-478.
36. Niemi M, Leathart JB, Neuvonen M, Backman JT, Daly AK, Neuvonen PJ. Polymorphism in CYP2C8 is associated with reduced plasma concentrations of repaglinide. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74(4): 380-387.
37. Garcia-Martin E, Martinez C, Tabares B, Frias J, Agundez JA. Interindividual variability in ibuprofen pharmacokinetics is related to interaction of cytochrome P450 2C8 and 2C9 amino acid polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76(2): 119-127.
38. Lopez-Rodriguez R, Novalbos J, Gallego-Sandin S, Roman-Martinez M, Torrado J, Gisbert JP, Abad-Santos F. Influence of CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters of racemic and enantiomeric forms of ibuprofen in healthy volunteers. *Pharmacol Res* 2008; 58(1): 77-84.
39. Martinez C, Garcia-Martin E, Blanco G, Gamito FJ, Ladero JM, Agundez JA. The effect of the cytochrome P450 CYP2C8 polymorphism on the disposition of (R)-ibuprofen enantiomer in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59(1): 62-69.
40. Kirchheiner J, Brockmoller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77(1): 1-16.

41. Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics* 2002; 12(3): 251-263.
42. Yin T, Miyata T. Warfarin dose and the pharmacogenomics of CYP2C9 and VKORC1 - rationale and perspectives. *Thromb Res* 2007; 120(1): 1-10.
43. Anderson JL, Horne BD, Stevens SM, Grove AS, Barton S, Nicholas ZP, Kahn SF, May HT, Samuelson KM, Muhlestein JB, Carlquist JF. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. *Circulation* 2007; 116(22): 2563-2570.
44. Lima MV, Ribeiro GS, Mesquita ET, Victor PR, Vianna-Jorge R. CYP2C9 genotypes and the quality of anticoagulation control with warfarin therapy among Brazilian patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(1): 9-15.
45. Momary KM, Shapiro NL, Viana MA, Nutescu EA, Helgason CM, Cavallari LH. Factors influencing warfarin dose requirements in African-Americans. *Pharmacogenomics* 2007; 8(11): 1535-1544.
46. Stehle S, Kirchheiner J, Lazar A, Fuhr U. Pharmacogenetics of oral anticoagulants: a basis for dose individualization. *Clin Pharmacokinet* 2008; 47(9): 565-594.
47. Holstein A, Plaschke A, Ptak M, Egberts EH, El-Din J, Brockmoller J, Kirchheiner J. Association between CYP2C9 slow metabolizer genotypes and severe hypoglycaemia on medication with sulphonylurea hypoglycaemic agents. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60(1): 103-106.
48. Suzuki K, Yanagawa T, Shibasaki T, Kaniwa N, Hasegawa R, Tohkin M. Effect of CYP2C9 genetic polymorphisms on the efficacy and pharmacokinetics of glimepiride in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2006; 72(2): 148-154.
49. Martinez C, Blanco G, Ladero JM, Garcia-Martin E, Taxonera C, Gamito FG, Diaz-Rubio M, Agundez JA. Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. *Br J Pharmacol* 2004; 141(2): 205-208.
50. Pilotto A, Seripa D, Franceschi M, Scarcelli C, Colaizzo D, Grandone E, Niro V, Andriulli A, Leandro G, Di Mario F, Dallapiccola B. Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology* 2007; 133(2): 465-471.

51. Martin JH, Begg EJ, Kennedy MA, Roberts R, Barclay ML. Is cytochrome P450 2C9 genotype associated with NSAID gastric ulceration? *Br J Clin Pharmacol* 2001; 51(6): 627-630.
52. Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41(12): 913-958.
53. Sim SC, Risinger C, Dahl ML, Aklillu E, Christensen M, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79(1): 103-113.
54. Klotz U. Clinical impact of CYP2C19 polymorphism on the action of proton pump inhibitors: a review of a special problem. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006; 44(7): 297-302.
55. Furuta T, Shirai N, Kodaira M, Sugimoto M, Nogaki A, Kuriyama S, Iwaizumi M, Yamade M, Terakawa I, Ohashi K, Ishizaki T, Hishida A. Pharmacogenomics-based tailored versus standard therapeutic regimen for eradication of *H. pylori*. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81(4): 521-528.
56. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Brockmoller J. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004; 9(5): 442-473.
57. Peters EJ, Slager SL, Kraft JB, Jenkins GD, Reinalda MS, McGrath PJ, Hamilton SP. Pharmacokinetic genes do not influence response or tolerance to citalopram in the STAR*D sample. *PLoS One* 2008; 3(4): e1872.
58. Chen BL, Zhang W, Li Q, Li YL, He YJ, Fan L, Wang LS, Liu ZQ, Zhou HH. Inhibition of ADP-induced platelet aggregation by clopidogrel is related to CYP2C19 genetic polymorphisms. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008; 35(8): 904-908.
59. Kim KA, Park PW, Hong SJ, Park JY. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: a possible mechanism for clopidogrel resistance. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 84(2): 236-242.
60. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, Payot L, Brugier D, Cayla G, Beygui F, Bensimon G, Funck-Brentano C, Montalescot G. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009; 373(9660): 309-317.

61. Giusti B, Gori AM, Marcucci R, Saracini C, Sestini I, Paniccia R, Buonamici P, Antonucci D, Abbate R, Gensini GF. Relation of cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism to occurrence of drug-eluting coronary stent thrombosis. *Am J Cardiol* 2009; 103(6): 806-811.
62. Gladding P, Webster M, Zeng I, Farrell H, Stewart J, Ruygrok P, Ormiston J, El-Jack S, Armstrong G, Kay P, Scott D, Gunes A, Dahl ML. The pharmacogenetics and pharmacodynamics of clopidogrel response: an analysis from the PRINC (Plavix Response in Coronary Intervention) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1(6): 620-627.
63. Lee JM, Park S, Shin DJ, Choi D, Shim CY, Ko YG, Kim JS, Shin ES, Chang CW, Lee JE, Jang Y. Relation of genetic polymorphisms in the cytochrome P450 gene with clopidogrel resistance after drug-eluting stent implantation in Koreans. *Am J Cardiol* 2009; 104(1): 46-51.
64. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360(4): 354-362.
65. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias WL, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation* 2009; 119(19): 2553-2560.
66. Miao J, Liu R, Li Z. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 2009; 360(21): 2250-2251.
67. Petersen KU. Relevance of metabolic activation pathways: the example of clopidogrel and prasugrel. *Arzneimittelforschung* 2009; 59(5): 213-227.
68. Sibbing D, Stegherr J, Latz W, Koch W, Mehilli J, Dorrlor K, Morath T, Schomig A, Kastrati A, von Beckerath N. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J* 2009; 30(8): 916-922.
69. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Meneveau N, Steg PG, Ferrieres J, Danchin N, Becquemont L. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2009; 360(4): 363-375.
70. Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, Stratz C, Schmiebusch P, Bestehorn HP, Buttner HJ, Neumann FJ. Cytochrome P450 2C19 681G>A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with

- adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(20): 1925-1934.
71. Varenhorst C, James S, Erlinge D, Brandt JT, Braun OO, Man M, Siegbahn A, Walker J, Wallentin L, Winters KJ, Close SL. Genetic variation of CYP2C19 affects both pharmacokinetic and pharmacodynamic responses to clopidogrel but not prasugrel in aspirin-treated patients with coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009; 30(14): 1744-1752.
 72. Matsumoto K, Ikawa K, Abematsu K, Fukunaga N, Nishida K, Fukamizu T, Shimodozono Y, Morikawa N, Takeda Y, Yamada K. Correlation between voriconazole trough plasma concentration and hepatotoxicity in patients with different CYP2C19 genotypes. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34(1): 91-94.
 73. Levin MD, den Hollander JG, van der Holt B, Rijnders BJ, van Vliet M, Sonneveld P, van Schaik RH. Hepatotoxicity of oral and intravenous voriconazole in relation to cytochrome P450 polymorphisms. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60(5): 1104-1107.
 74. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J* 2005; 5(1): 6-13.
 75. Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2004; 369(1): 23-37.
 76. de Leon J, Susce MT, Johnson M, Hardin M, Maw L, Shao A, Allen AC, Chiafari FA, Hillman G, Nikoloff DM. DNA microarray technology in the clinical environment: the AmpliChip CYP450 test for CYP2D6 and CYP2C19 genotyping. *CNS Spectr* 2009; 14(1): 19-34.
 77. Chou WH, Yan FX, de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Cronin M, Pho M, Xiao V, Ryder TB, Liu WW, Teiling C, Wedlund PJ. Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphism on outcome and costs associated with severe mental illness. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20(2): 246-251.
 78. 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(27): 2827-2831.
 79. Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, Keulen JT, Lotsch J, Roots I, Brockmoller J. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid

- metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J* 2007; 7(4): 257-265.
80. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* 2006; 368(9536): 704.
81. Madadi P, Ross CJ, Hayden MR, Carleton BC, Gaedigk A, Leeder JS, Koren G. Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breastfeeding: a case-control study. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85(1): 31-35.
82. Hoskins JM, Carey LA, McLeod HL. CYP2D6 and tamoxifen: DNA matters in breast cancer. *Nat Rev Cancer* 2009; 9(8): 576-586.
83. Dezentje VO, Guchelaar HJ, Nortier JW, van de Velde CJ, Gelderblom H. Clinical implications of CYP2D6 genotyping in tamoxifen treatment for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15(1): 15-21.
84. Wojnowski L. Genetics of the variable expression of CYP3A in humans. *Ther Drug Monit* 2004; 26(2): 192-199.
85. Liu YT, Hao HP, Liu CX, Wang GJ, Xie HG. Drugs as CYP3A probes, inducers, and inhibitors. *Drug Metab Rev* 2007; 39(4): 699-721.
86. Westlind-Johnsson A, Hermann R, Huennemeyer A, Hauns B, Lahu G, Nassr N, Zech K, Ingelman-Sundberg M, von Richter O. Identification and characterization of CYP3A4*20, a novel rare CYP3A4 allele without functional activity. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79(4): 339-349.
87. Daly AK. Significance of the minor cytochrome P450 3A isoforms. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45(1): 13-31.
88. Kuehl P, Zhang J, Lin Y, Lamba J, Assem M, Schuetz J, Watkins PB, Daly A, Wrighton SA, Hall SD, Maurel P, Relling M, Brimer C, Yasuda K, Venkataramanan R, Strom S, Thummel K, Boguski MS, Schuetz E. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* 2001; 27(4): 383-391.
89. Venkataramanan R, Swaminathan A, Prasad T, Jain A, Zuckerman S, Warty V, McMichael J, Lever J, Burckart G, Starzl T. Clinical pharmacokinetics of tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29(6): 404-430.
90. Uesugi M, Masuda S, Katsura T, Oike F, Takada Y, Inui K. Effect of intestinal CYP3A5 on postoperative tacrolimus trough levels in living-donor liver transplant recipients. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16(2): 119-127.

91. MacPhee IA, Fredericks S, Tai T, Syrris P, Carter ND, Johnston A, Goldberg L, Holt DW. The influence of pharmacogenetics on the time to achieve target tacrolimus concentrations after kidney transplantation. *Am J Transplant* 2004; 4(6): 914-919.
92. Haufroid V, Wallemacq P, VanKerckhove V, Elens L, De Meyer M, Eddour DC, Malaise J, Lison D, Mourad M. CYP3A5 and ABCB1 polymorphisms and tacrolimus pharmacokinetics in renal transplant candidates: guidelines from an experimental study. *Am J Transplant* 2006; 6(11): 2706-2713.
93. Thervet E, Lorient MA, Barbier S, Buchler M, Ficheux M, Choukroun G, Toupance O, Touchard G, Alberti C, Le Pogamp P, Moulin B, Le Meur Y, Heng AE, Subra JF, Beaune P, Legendre C. Optimization of initial tacrolimus dose using pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther*: 87(6): 721-726.
94. Bacsi K, Kosa JP, Borgulya G, Balla B, Lazary A, Nagy Z, Horvath C, Speer G, Lakatos P. CYP3A7*1C polymorphism, serum dehydroepiandrosterone sulfate level, and bone mineral density in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2007; 80(3): 154-159.
95. Goodarzi MO, Xu N, Azziz R. Association of CYP3A7*1C and serum dehydroepiandrosterone sulfate levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(7): 2909-2912.
96. Smit P, van Schaik RH, van der Werf M, van den Beld AW, Koper JW, Lindemans J, Pols HA, Brinkmann AO, de Jong FH, Lamberts SW. A common polymorphism in the CYP3A7 gene is associated with a nearly 50% reduction in serum dehydroepiandrosterone sulfate levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(9): 5313-5316.
97. Phillips IR, Shephard EA. Flavin-containing monooxygenases: mutations, disease and drug response. *Trends Pharmacol Sci* 2008; 29(6): 294-301.
98. Minchin RF, Hanna PE, Dupret JM, Wagner CR, Rodrigues-Lima F, Butcher NJ. Arylamine N-acetyltransferase I. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39(11): 1999-2005.
99. Chen M, Xia B, Chen B, Guo Q, Li J, Ye M, Hu Z. N-acetyltransferase 2 slow acetylator genotype associated with adverse effects of sulphasalazine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 2007; 21(3): 155-158.
100. Mackenzie PI, Bock KW, Burchell B, Guillemette C, Ikushiro S, Iyanagi T, Miners JO, Owens IS, Nebert DW. Nomenclature update for the mammalian UDP

- glycosyltransferase (UGT) gene superfamily. *Pharmacogenet Genomics* 2005: 15(10): 677-685.
101. Kiang TK, Ensom MH, Chang TK. UDP-glucuronosyltransferases and clinical drug-drug interactions. *Pharmacol Ther* 2005: 106(1): 97-132.
 102. Marques SC, Ikediobi ON. The clinical application of UGT1A1 pharmacogenetic testing: gene-environment interactions. *Hum Genomics*: 4(4): 238-249.
 103. Rotger M, Taffe P, Bleiber G, Gunthard HF, Furrer H, Vernazza P, Drechsler H, Bernasconi E, Rickenbach M, Telenti A. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. *J Infect Dis* 2005: 192(8): 1381-1386.
 104. Lankisch TO, Moebius U, Wehmeier M, Behrens G, Manns MP, Schmidt RE, Strassburg CP. Gilbert's disease and atazanavir: from phenotype to UDP-glucuronosyltransferase haplotype. *Hepatology* 2006: 44(5): 1324-1332.
 105. Levesque E, Delage R, Benoit-Biancamano MO, Caron P, Bernard O, Couture F, Guillemette C. The impact of UGT1A8, UGT1A9, and UGT2B7 genetic polymorphisms on the pharmacokinetic profile of mycophenolic acid after a single oral dose in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2007: 81(3): 392-400.
 106. Iyer L, Ratain MJ. Pharmacogenetics and cancer chemotherapy. *Eur J Cancer* 1998: 34(10): 1493-1499.
 107. Kishi S, Yang W, Boureau B, Morand S, Das S, Chen P, Cook EH, Rosner GL, Schuetz E, Pui CH, Relling MV. Effects of prednisone and genetic polymorphisms on etoposide disposition in children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2004: 103(1): 67-72.
 108. Allan JM, Wild CP, Rollinson S, Willett EV, Moorman AV, Dovey GJ, Roddam PL, Roman E, Cartwright RA, Morgan GJ. Polymorphism in glutathione S-transferase P1 is associated with susceptibility to chemotherapy-induced leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001: 98(20): 11592-11597.
 109. Sweeney C, McClure GY, Fares MY, Stone A, Coles BF, Thompson PA, Korourian S, Hutchins LF, Kadlubar FF, Ambrosone CB. Association between survival after treatment for breast cancer and glutathione S-transferase P1 Ile105Val polymorphism. *Cancer Res* 2000: 60(20): 5621-5624.
 110. Chen YC, Tzeng CH, Chen PM, Lin JK, Lin TC, Chen WS, Jiang JK, Wang HS, Wang WS. Influence of GSTP1 I105V polymorphism on cumulative neuropathy

- and outcome of FOLFOX-4 treatment in Asian patients with colorectal carcinoma. *Cancer Sci*: 101(2): 530-535.
111. Lecomte T, Landi B, Beaune P, Laurent-Puig P, Lloria MA. Glutathione S-transferase P1 polymorphism (Ile105Val) predicts cumulative neuropathy in patients receiving oxaliplatin-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2006; 12(10): 3050-3056.
 112. McLeod HL. Pharmacogenetic analysis of clinically relevant genetic polymorphisms. *Clin Infect Dis* 2005; 41 Suppl 7: S449-452.
 113. Sweeney C, Ambrosone CB, Joseph L, Stone A, Hutchins LF, Kadlubar FF, Coles BF. Association between a glutathione S-transferase A1 promoter polymorphism and survival after breast cancer treatment. *Int J Cancer* 2003; 103(6): 810-814.
 114. Eklund BI, Moberg M, Bergquist J, Mannervik B. Divergent activities of human glutathione transferases in the bioactivation of azathioprine. *Mol Pharmacol* 2006; 70(2): 747-754.
 115. Thomae BA, Eckloff BW, Freimuth RR, Wieben ED, Weinshilboum RM. Human sulfotransferase SULT2A1 pharmacogenetics: genotype-to-phenotype studies. *Pharmacogenomics J* 2002; 2(1): 48-56.
 116. Nowell S, Sweeney C, Winters M, Stone A, Lang NP, Hutchins LF, Kadlubar FF, Ambrosone CB. Association between sulfotransferase 1A1 genotype and survival of breast cancer patients receiving tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(21): 1635-1640.
 117. Wegman P, Elingarami S, Carstensen J, Stal O, Nordenskjold B, Wingren S. Genetic variants of CYP3A5, CYP2D6, SULT1A1, UGT2B15 and tamoxifen response in postmenopausal patients with breast cancer. *Breast Cancer Res* 2007; 9(1): R7.
 118. Marzolini C, Paus E, Buclin T, Kim RB. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75(1): 13-33.
 119. Ambudkar SV, Dey S, Hrycyna CA, Ramachandra M, Pastan I, Gottesman MM. Biochemical, cellular, and pharmacological aspects of the multidrug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39: 361-398.
 120. Van Asperen J, Van Tellingen O, Beijnen JH. The pharmacological role of P-glycoprotein in the intestinal epithelium. *Pharmacol Res* 1998; 37(6): 429-435.

121. Kroetz DL, Pauli-Magnus C, Hodges LM, Huang CC, Kawamoto M, Johns SJ, Stryke D, Ferrin TE, DeYoung J, Taylor T, Carlson EJ, Herskowitz I, Giacomini KM, Clark AG. Sequence diversity and haplotype structure in the human ABCB1 (MDR1, multidrug resistance transporter) gene. *Pharmacogenetics* 2003; 13(8): 481-494.
122. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmoller J, Johne A, Cascorbi I, Gerloff T, Roots I, Eichelbaum M, Brinkmann U. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97(7): 3473-3478.
123. Kurata Y, Ieiri I, Kimura M, Morita T, Irie S, Urae A, Ohdo S, Ohtani H, Sawada Y, Higuchi S, Otsubo K. Role of human MDR1 gene polymorphism in bioavailability and interaction of digoxin, a substrate of P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72(2): 209-219.
124. Ross JR, Riley J, Taegetmeyer AB, Sato H, Gretton S, du Bois RM, Welsh KI. Genetic variation and response to morphine in cancer patients: catechol-O-methyltransferase and multidrug resistance-1 gene polymorphisms are associated with central side effects. *Cancer* 2008; 112(6): 1390-1403.
125. Bosch TM, Huitema AD, Doodeman VD, Jansen R, Witteveen E, Smit WM, Jansen RL, van Herpen CM, Soesan M, Beijnen JH, Schellens JH. Pharmacogenetic screening of CYP3A and ABCB1 in relation to population pharmacokinetics of docetaxel. *Clin Cancer Res* 2006; 12(19): 5786-5793.
126. Goh BC, Lee SC, Wang LZ, Fan L, Guo JY, Lamba J, Schuetz E, Lim R, Lim HL, Ong AB, Lee HS. Explaining interindividual variability of docetaxel pharmacokinetics and pharmacodynamics in Asians through phenotyping and genotyping strategies. *J Clin Oncol* 2002; 20(17): 3683-3690.
127. Hamidovic A, Hahn K, Kolesar J. Clinical significance of ABCB1 genotyping in oncology. *J Oncol Pharm Pract*; 16(1): 39-44.
128. Johne A, Kopke K, Gerloff T, Mai I, Rietbrock S, Meisel C, Hoffmeyer S, Kerb R, Fromm MF, Brinkmann U, Eichelbaum M, Brockmoller J, Cascorbi I, Roots I. Modulation of steady-state kinetics of digoxin by haplotypes of the P-glycoprotein MDR1 gene. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72(5): 584-594.
129. Chowbay B, Kumaraswamy S, Cheung YB, Zhou Q, Lee EJ. Genetic polymorphisms in MDR1 and CYP3A4 genes in Asians and the influence of MDR1

- haplotypes on cyclosporin disposition in heart transplant recipients. *Pharmacogenetics* 2003; 13(2): 89-95.
130. Yi SY, Hong KS, Lim HS, Chung JY, Oh DS, Kim JR, Jung HR, Cho JY, Yu KS, Jang IJ, Shin SG. A variant 2677A allele of the MDR1 gene affects fexofenadine disposition. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76(5): 418-427.
131. Sai K, Kaniwa N, Itoda M, Saito Y, Hasegawa R, Komamura K, Ueno K, Kamakura S, Kitakaze M, Shirao K, Minami H, Ohtsu A, Yoshida T, Saijo N, Kitamura Y, Kamatani N, Ozawa S, Sawada J. Haplotype analysis of ABCB1/MDR1 blocks in a Japanese population reveals genotype-dependent renal clearance of irinotecan. *Pharmacogenetics* 2003; 13(12): 741-757.
132. Pan JH, Han JX, Wu JM, Huang HN, Yu QZ, Sheng LJ. MDR1 single nucleotide polymorphism G2677T/A and haplotype are correlated with response to docetaxel-cisplatin chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Respiration* 2009; 78(1): 49-55.
133. van Herwaarden AE, Wagenaar E, Merino G, Jonker JW, Rosing H, Beijnen JH, Schinkel AH. Multidrug transporter ABCG2/breast cancer resistance protein secretes riboflavin (vitamin B2) into milk. *Mol Cell Biol* 2007; 27(4): 1247-1253.
134. Li J, Karlsson MO, Brahmer J, Spitz A, Zhao M, Hidalgo M, Baker SD. CYP3A phenotyping approach to predict systemic exposure to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(23): 1714-1723.
135. Cusatis G, Sparreboom A. Pharmacogenomic importance of ABCG2. *Pharmacogenomics* 2008; 9(8): 1005-1009.
136. Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V. Pharmacogenetics of tenofovir treatment. *Pharmacogenomics* 2009; 10(10): 1675-1685.
137. Rodriguez-Novoa S, Labarga P, Soriano V, Egan D, Albalater M, Morello J, Cuenca L, Gonzalez-Pardo G, Khoo S, Back D, Owen A. Predictors of kidney tubular dysfunction in HIV-infected patients treated with tenofovir: a pharmacogenetic study. *Clin Infect Dis* 2009; 48(11): e108-116.
138. Niemi M, Schaeffeler E, Lang T, Fromm MF, Neuvonen M, Kyrklund C, Backman JT, Kerb R, Schwab M, Neuvonen PJ, Eichelbaum M, Kivisto KT. High plasma pravastatin concentrations are associated with single nucleotide polymorphisms and haplotypes of organic anion transporting polypeptide-C (OATP-C, SLCO1B1). *Pharmacogenetics* 2004; 14(7): 429-440.

139. Iwai M, Suzuki H, Ieiri I, Otsubo K, Sugiyama Y. Functional analysis of single nucleotide polymorphisms of hepatic organic anion transporter OATP1B1 (OATP-C). *Pharmacogenetics* 2004; 14(11): 749-757.
140. Tirona RG, Leake BF, Merino G, Kim RB. Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans. *J Biol Chem* 2001; 276(38): 35669-35675.
141. Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. SLCO1B1 polymorphism and sex affect the pharmacokinetics of pravastatin but not fluvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80(4): 356-366.
142. Pasanen MK, Fredrikson H, Neuvonen PJ, Niemi M. Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82(6): 726-733.
143. Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Niemi M. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16(12): 873-879.
144. Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genome-wide study. *N Engl J Med* 2008; 359(8): 789-799.
145. Niemi M, Neuvonen PJ, Hofmann U, Backman JT, Schwab M, Lutjohann D, von Bergmann K, Eichelbaum M, Kivisto KT. Acute effects of pravastatin on cholesterol synthesis are associated with SLCO1B1 (encoding OATP1B1) haplotype *17. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15(5): 303-309.
146. Fisher MC, Cronstein BN. Metaanalysis of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms affecting methotrexate toxicity. *J Rheumatol* 2009; 36(3): 539-545.
147. Lee YH, Song GG. Associations between the C677T and A1298C polymorphisms of MTHFR and the efficacy and toxicity of methotrexate in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Clin Drug Investig*; 30(2): 101-108.
148. Toffoli G, De Mattia E. Pharmacogenetic relevance of MTHFR polymorphisms. *Pharmacogenomics* 2008; 9(9): 1195-1206.
149. Daly AK. Genome-wide association studies in pharmacogenomics. *Nat Rev Genet*; 11(4): 241-246.

150. Trevino LR, Shimasaki N, Yang W, Panetta JC, Cheng C, Pei D, Chan D, Sparreboom A, Giacomini KM, Pui CH, Evans WE, Relling MV. Germline genetic variation in an organic anion transporter polypeptide associated with methotrexate pharmacokinetics and clinical effects. *J Clin Oncol* 2009; 27(35): 5972-5978.
151. Kullak-Ublick GA, Ismair MG, Stieger B, Landmann L, Huber R, Pizzagalli F, Fattinger K, Meier PJ, Hagenbuch B. Organic anion-transporting polypeptide B (OATP-B) and its functional comparison with three other OATPs of human liver. *Gastroenterology* 2001; 120(2): 525-533.
152. Smith NF, Acharya MR, Desai N, Figg WD, Sparreboom A. Identification of OATP1B3 as a high-affinity hepatocellular transporter of paclitaxel. *Cancer Biol Ther* 2005; 4(8): 815-818.
153. Smith NF, Marsh S, Scott-Horton TJ, Hamada A, Mielke S, Mross K, Figg WD, Verweij J, McLeod HL, Sparreboom A. Variants in the SLCO1B3 gene: interethnic distribution and association with paclitaxel pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81(1): 76-82.
154. Baker SD, Verweij J, Cusatis GA, van Schaik RH, Marsh S, Orwick SJ, Franke RM, Hu S, Schuetz EG, Lamba V, Messersmith WA, Wolff AC, Carducci MA, Sparreboom A. Pharmacogenetic pathway analysis of docetaxel elimination. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85(2): 155-163.
155. Kiyotani K, Mushiroda T, Kubo M, Zembutsu H, Sugiyama Y, Nakamura Y. Association of genetic polymorphisms in SLCO1B3 and ABCC2 with docetaxel-induced leukopenia. *Cancer Sci* 2008; 99(5): 967-972.
156. Tsujimoto M, Dan Y, Hirata S, Ohtani H, Sawada Y. Influence of SLCO1B3 gene polymorphism on the pharmacokinetics of digoxin in terminal renal failure. *Drug Metab Pharmacokinet* 2008; 23(6): 406-411.