

Farmacogenética de las enfermedades cardiovasculares.

Rogelio González Sarmiento, Jesús María Hernández Rivas.

Unidad de Medicina Molecular. Departamento de Medicina. Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Salamanca. Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer. Universidad de Salamanca-CSIC

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de morbilidad y mortalidad en el mundo. A pesar de que conocemos numerosos factores que modifican el riesgo de desarrollar estas enfermedades, existe una gran variabilidad interindividual que refleja una respuesta dispar a factores ambientales y endógenos; esta variabilidad está determinada en parte por la dotación genética del individuo.

Por otra parte, cuando se analiza la respuesta al tratamiento de los pacientes con enfermedades cardiovasculares, se observa también una importante diferencia entre los individuos tratados con los mismos fármacos. Hoy está ampliamente consensuado que la respuesta a un fármaco está determinada en parte por factores genéticos. Los efectos clínicos de la mayoría de los fármacos están influenciados por polimorfismos de genes que codifican proteínas implicadas en la absorción, metabolismo, disponibilidad e interacción con las dianas celulares.

SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

La insuficiencia cardiaca se caracteriza por una elevada variabilidad clínica que refleja la variabilidad genética. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona durante el desarrollo de la insuficiencia cardiaca da lugar a la remodelación del ventrículo izquierdo y a la progresión de la enfermedad, de manera que la mayoría de los tratamientos tratan de inhibir esta vía. Por otra parte, este sistema está también implicado en el establecimiento de la hipertensión arterial y se ha asociado con la respuesta a fármacos, aunque esta observación no ha podido ser confirmada en todos los estudios.

Las proteínas de este sistema están implicadas en la absorción de sodio, la remodelación cardiaca, la liberación de norepinefrina, así como en el control de elementos de la matriz extracelular. Diferentes polimorfismos de los genes que codifican el angiotensinógeno (AGT), el enzima convertidor de angiotensina (ACE), el receptor tipo 1 de la angiotensina II (AGTR1) y la

sintasa de aldosterona (CYP11B2) se han considerado como dianas farmacogenéticas (1).

El gen que codifica el **angiotensinógeno** (AGT; MIM 106150) se localiza en el cromosoma 1 y está formado por 5 exones. Estudios de asociación lo han relacionado con la susceptibilidad a padecer hipertensión esencial. El polimorfismo Met235Thr del gen AGT (rs699) se asocia con modificaciones en las concentraciones de angiotensinógeno, que son más elevadas en los individuos portadores del alelo 235Thr en homocigosis o heterocigosis que en los individuos portadores del alelo Met en homocigosis (2). Por otra parte, se ha demostrado que los pacientes portadores del alelo Thr requieren mayor número de fármacos para controlar la hipertensión (3) y, recientemente, se ha señalado que los pacientes portadores del alelo Thr en tratamiento con inhibidores de ACE presentan un mayor riesgo de infarto de miocardio y accidentes cardiovasculares (4).

El gen que codifica la **enzima convertidora de angiotensina** (ACE; MIM 1106180) no sólo desempeña un papel central en el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona, sino que actúa también en el sistema calicreína-cinina, promoviendo la formación de angiotensina II y la inactivación de bradicinina. El gen ACE está localizado en el cromosoma 17, está formado por 25 exones y contiene un polimorfismo inserción(I)/delección(D) en el intrón 16 del gen, consecuencia de la presencia o no de una secuencia "alu" de 287pb (pares de bases), que influye en los niveles circulantes de la proteína ACE funcional. Los individuos homocigotos para el alelo D (DD) presentan una concentración del enzima ACE en suero que es el doble de la que presentan los individuos homocigotos para el alelo I (II) (5). El genotipo DD se ha asociado con una mayor morbilidad en pacientes diagnosticados, entre otras entidades clínicas, de hipertrofia ventricular, infarto de miocardio e ictus, lo que sugiere que este polimorfismo es relevante en la fisiopatología cardiovascular (6). Además, este polimorfismo se ha encontrado asociado con el desarrollo de la hipertensión en hispanos (7). Algunos estudios sugieren que los pacientes hipertensos portadores del genotipo DD, en tratamiento con inhibidores de ACE, muestran una disminución significativa en las cifras de

tensión arterial y en los niveles circulantes de angiotensina II (8, 9), aunque estos resultados no han podido ser reproducidos en todas las series.

Los fármacos inhibidores de ACE son bien tolerados en general y mejoran la actividad cardiovascular; sin embargo, algunos de estos pacientes presentan tos como efecto secundario. El genotipo II del gen ACE se ha asociado con aumento de la susceptibilidad a toser (10), aunque polimorfismos en otros genes podrían estar también implicados (11)

El **receptor de la angiotensina** (AGTR1; MIM 1106165) media los efectos de la angiotensina tales como la vasoconstricción, remodelado cardíaco y secreción de aldosterona. El gen AGTR1 se localiza en el cromosoma 3 y está formado por 4 exones. El alelo 1166C del polimorfismo A1166C (rs388915) se ha asociado con una mejor respuesta al tratamiento con inhibidores de ACE aunque los resultados son contradictorios (12).

El gen CYP11B2 (MIM 124080), también conocido como **aldosterona sintasa**, se localiza en el cromosoma 8, está formado por 9 exones y codifica una proteína mitocondrial de la familia de los enzimas CYP450. Se han descrito varios polimorfismos en su región promotora entre los que destaca el -344C>T (rs1799998). El genotipo -344CC se ha asociado a niveles elevados de aldosterona, incremento de la masa del ventrículo izquierdo en individuos sanos y una mejor respuesta a inhibidores de la ACE (13)

BLOQUEANTES DE RECEPTORES BETA ADRENÉRGICOS

Los receptores adrenérgicos son miembros de la familia de siete dominios transmembrana ligada a proteínas G que desempeñan un papel central en la regulación de la tensión arterial y en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca.

En el caso del **receptor adrenérgico beta-1** (ADRB1; MIM 109630), localizado en cromosoma 10 y formado por un único exón, el polimorfismo Arg389Gly (g. 1165C>G) (rs11801253), localizado en la región intracelular e implicado en la transducción de la señal, se ha relacionado con la respuesta al tratamiento farmacológico con agonistas (14). El estudio BEST ("Beta blocker evaluation of survival trial") evaluó el empleo del bloqueador beta no selectivo bucindolol en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca grados 3 y 4

y mostró que los individuos homocigotos para el alelo Arg tenían mayor supervivencia y una disminución en los días de hospitalización (15). También se ha relacionado el polimorfismo Ser49Gly (rs1801252), localizado en la región extracelular, con el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca y con una mejor respuesta a los bloqueadores beta en los portadores del alelo Gly49 (16).

La secuencia del gen que codifica el **receptor adrenérgico beta-2** (ADRB2; 109690), localizado en el cromosoma 5 y con un único exón, es muy polimorfa, habiéndose descrito cuatro mutaciones de cambio de sentido (“missense”) de las que Arg16Gly (rs1042713) y Gln27Glu (1042714) tienen significado funcional en respuesta a agonistas. Así, el alelo Gly16 se asocia con una disminución en el número de receptores en respuesta a los agonistas. El polimorfismo Thr164Ile (rs1800888) también tiene efectos funcionales que incluyen una menor afinidad por los agonistas y deficiente acoplamiento del receptor a la adenilciclase (17). Los polimorfismos del gen ADRB2 se han asociado con la susceptibilidad a desarrollar hipertensión. Algunos estudios de asociación han mostrado que los individuos portadores de los alelos Gly16 y Glu27 tienen casi el doble de riesgo de padecer hipertensión (18), aunque no ha podido ser confirmado en otros estudios (19). Polimorfismos en los genes ADRB1 y ADRB2 se han asociado con insuficiencia cardíaca (20).

SISTEMA DEL CITOCROMO P450

Los citocromos son una familia de enzimas que desempeñan un papel central en el metabolismo oxidativo de fármacos. El 70% de los citocromos humanos están codificados por los genes CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C2, CYP2D6, CYP2E1 y CYP3A. CYP2D6 es uno de los más importantes desde el punto de vista clínico dado que muchos de los fármacos que se prescriben habitualmente son sustratos de esta enzima que presenta una importante variabilidad interétnica e interindividual que explica en parte las diferentes respuestas a numerosos fármacos. CYP2D6 está localizado en el cromosoma 22 y codifica un enzima muy polimorfo del que se han descrito más de 50

variantes alélicas. Una revisión detallada de la influencia de los polimorfismos de estos genes en la metabolización de los fármacos más ~~empleados~~ empleados en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares se escapa del objetivo de esta revisión (21)

TRANSPORTADORES DE MEMBRANA

Las variantes alélicas del gen MDR1/ABCB1 (MIM 1171050), localizado en el cromosoma 7, formado por 28 exones y que codifica la proteína transportadora glicoproteína P (gp-P), se asocian con variaciones en la absorción de numerosos fármacos asociados con el sistema cardiovascular, entre ellos la digoxina, fármaco que es poco metabolizado en el organismo, por lo que su absorción intestinal es el factor limitante de su efecto (22). Además la gp-P determina la eliminación renal de este digitálico. Los portadores homocigotos del alelo T del polimorfismo 3435T>C, Ile1145Ile (rs 1045642) presentan una peor distribución del fármaco; es más, el ser portador del haplotipo TTT/TTT de los polimorfismos C1236T (Gly412Gly) (rs1128503), G2677T/A (Ser893Ala/Thr) (rs2032582) and C3435T se asocia con variaciones en la farmacocinética de la digoxina (23, 24).

OTROS GENES

El gen ADD1 (MIM 102680) se localiza en el cromosoma 4, está formado por 16 exones y codifica una proteína, la aduccina, que está asociada con el citoesqueleto de la membrana de los hematíes que, además, está implicada en el manejo renal del sodio. El polimorfismo Gly460Trp (rs4961) se ha asociado con la respuesta al tratamiento antihipertensivo con tiazidas (25).

Recientemente se ha sugerido que la respuesta a las tiazidas está asociada a la combinación de alelos de los genes ADD1 y NEDD4L (MIM 606384) (26, 27) que también se ha asociado por sí sólo con el desarrollo de hipertensión (28). NEDD4L participa en la vía de las kinasas WNK implicada en la

regulación del transporte iónico a nivel renal, y se ha convertido en una diana para el desarrollo de nuevos fármacos que regulen la tensión arterial (29)

El gen **KCNMB1** (MIM 603951) se localiza en el cromosoma 5, está formado por 4 exones y codifica una subunidad de un canal transportador de iones potasio. El polimorfismo E65K (rs 11739136) se asocia con niveles más bajos de tensión arterial (30) y se ha mostrado modificador de la respuesta al tratamiento con bloqueadores beta (31).

METABOLISMO LIPÍDICO

Los cambios en la concentración plasmática de lipoproteínas, en particular el incremento de las LDL (lipoproteínas de baja densidad), VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), quilomicrones y la disminución de las HDL (lipoproteínas de alta densidad) están implicados en la formación de la placa ateromatosa que progresivamente ocluye la luz de los vasos. Las estatinas (simvastatina, pravastatina, atorvastatina, etc), fármacos que inhiben competitivamente a la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasa constituyen uno de los grupos de drogas hipolipemiantes más efectivas disponibles hasta el momento

No obstante, la terapia con hipolipemiantes muestra una elevada variación interindividual de la respuesta a estos fármacos, presentando un rango de eficiencia en la disminución plasmática de las LDL entre 10 y 70%. Hasta el momento se han identificado numerosos polimorfismos genéticos que pueden influir en la respuesta a estos fármacos, siendo los más relevantes los de los genes CETP y MMP3.

La **proteína transportadora de éster de colesterol** (CETP) extrae ésteres de colesterol de las HDL y disminuye su concentración en el plasma. La presencia de polimorfismos en el primer intrón del gen (rs708272) que codifica la CETP, (MIM 118470) localizado en el cromosoma 16 y que consta de 16 exones, determina la existencia de variaciones en la expresión de esta enzima. Los portadores del genotipo B1B1 tienen mayores niveles de CETP, menores concentraciones de HDL y una rápida progresión de la placa

ateromatosa, mientras que la actividad enzimática de la CETP disminuye en los portadores del genotipo B2B2. Por otro lado, los portadores del genotipo B1B2 expresarían una actividad intermedia de la enzima. Mas aún, pacientes homocigotos para el alelo B2 no responden a la terapia con pravastatina y esto se correlaciona con una disminución en la progresión de la enfermedad. (32, 33)

La **estromelina-1** es una metaloproteasa de la matriz extracelular que cumple importantes funciones en el remodelado del tejido conectivo, la migración celular y la angiogénesis. Niveles bajos de esta metaloproteasa se han relacionado con el desarrollo de aterosclerosis. El polimorfismo más frecuente en el gen que codifica la estromelina-1 (MMP3; MIM 185250), localizado en el cromosoma 11 y que está formado por 10 exones, se encuentra en su promotor, existiendo un alelo con cinco adenosinas (5A) y otro alelo con seis adenosinas (6A). Los genotipos con el alelo 5A expresan una mayor actividad de estromelina-1 que genotipos con el alelo 6A y, en general, los pacientes portadores de este último genotipo presentan mayor predisposición para desarrollar aterosclerosis y mejor respuesta al tratamiento con pravastatina (34).

ANTICOAGULANTES

Entre el 1 y el 2% de la población de los países desarrollados recibe tratamiento crónico con anticoagulantes orales. Los dicumarínicos son los fármacos que se emplean con más frecuencia en el tratamiento preventivo de las complicaciones asociadas a la fibrilación auricular. Estos fármacos presentan unos márgenes terapéuticos muy estrechos y su sobredosificación puede favorecer las hemorragias, mientras que la administración de dosis bajas no impide el desarrollo de enfermedad tromboembólica, por lo que es necesaria una estrecha monitorización. El acenocumarol (Sintrom®) es el fármaco anticoagulante más prescrito en nuestro país para la profilaxis y tratamiento de la enfermedad tromboembólica. La efectividad y seguridad del

tratamiento depende del mantenimiento del tiempo de protrombina expresado como el cociente normalizado internacional (INR).

La sensibilidad del fármaco depende, entre otros factores, de la edad, la función hepática, la presencia de hipertiroidismo y la administración de otros fármacos que interactúan con ellos además de variantes genéticas (35). La warfarina es una mezcla racémica de enantiómeros R y S, siendo este último tres veces más potente que el primero. Los citocromos son una familia de enzimas metabolizadores hepáticos entre los que se encuentra CYP2C9 (MIM 601130) que desempeña un papel determinante en el metabolismo de la S-warfarina. Se han descrito numerosos polimorfismos en el gen que codifica este citocromo que se asocian con modificaciones en su actividad. Así, el alelo más frecuente se denomina CYP2C9*1 (Arg144/Tyr356/Gly417), mientras que los alelos CYP2C9*2 (que cambia la Arg144 por Cys144) (430C>T) y CYP2C9*3 (que cambia la Ile359 por Leu) se asocian con menos actividad. Entre el 8-20% de la población caucásica es heterocigota *1/*2 y un 2% es homocigota *2/*2, mientras que un porcentaje menor es homocigota *3/*3. Entre el 3-17% de la población caucásica es heterocigota para *1/*3. El alelo *2 se asocia a una disminución de la actividad de aproximadamente el 30%, prolongado la semivida de eliminación del fármaco y por consiguiente requiriendo mayor tiempo para alcanzar el estado de equilibrio estacionario. El alelo *3 reduce aproximadamente un 80% el metabolismo de la warfarina, siendo los portadores homocigotos del alelo *3 los que presentan la menor actividad. Los individuos portadores del genotipo CYP2C9*1/*2 necesitan por término medio una dosis 20% inferior para mantener el INR entre 2 y 4, siendo inferior para los individuos homocigotos para el alelo *2. Se ha demostrado que estos individuos son más propensos a sufrir complicaciones hemorrágicas que el grupo general (36, 37).

Los individuos con genotipo CYP2C9*1/*3 requieren aproximadamente un 37% menos de dosis de warfarina.

Aunque estos son los dos polimorfismos con mayor repercusión clínica del CYP2C9 no son los únicos y así en la siguiente tabla se muestran otros alelos identificados y su efecto sobre el metabolismo de la enzima.

Tabla I. Mutaciones detectadas en el CYP2C9

Alelo CYP2C9	Cambio de nucleótido	Efecto en el metabolismo de la enzima
*1	Salvaje	Normal
*2	430C>T	Disminución
*3	1075A>C	Disminución
*4	1076T>C	Disminución
*5	1080C>G	Disminución
*6	818delA	Ninguno
*8	449G>A	Disminución
*11	1003C>T	Disminución
*13	269T>C	Disminución

Ya se ha comentado anteriormente que el genotipo CYP2C9 condiciona el tiempo requerido para que las concentraciones séricas de warfarina alcancen el estado de equilibrio estacionario cinético. En la siguiente tabla se muestra en detalle esta información.

Tabla II. Tiempo requerido para alcanzar el estado de equilibrio estacionario (Tss) de warfarina en función del genotipo CYP2C9

Genotipo CYP2C9	Tss para Warfarina
*1/*1	4-5 días
*1/*2	8-10 días
*1/*3, *2/*2, *3/*3	>2-4 semanas

Por otra parte, la vitamina K se metaboliza por la enzima vitamina K epóxido reductasa (VKOR; MIM 608547). Los dicumarínicos y la warfarina ejercen su acción inhibiendo a la VKOR, que es la responsable de la regeneración de

vitamina K hidroquinona, a partir de la vitamina K 2-3 epóxido, en el ciclo de la vitamina K. La vitamina K hidroquinona es un cofactor esencial para la activación postranslacional de las proteínas de la coagulación dependientes de la vitamina K (II, VII, IX y X) así como de las proteínas anticoagulantes C, S y Z; a través de la gammacarboxilación de los residuos de ácido glutámico del extremo N terminal.

Algunos SNP del gen VKORC1, localizado en el cromosoma 16 y formado por tres exones que codifican VKOR, se han asociado con variaciones en la actividad de la enzima. El polimorfismo Arg36Tyr del gen VKORC1 se ha asociado con un mayor requerimiento de warfarina y se están desarrollando modelos predictivos incorporando diferentes polimorfismos entre los que se incluyen los de CYP2C9 y VKORC1 (38)

El polimorfismo de VKORC1 C1173T (rs9934438) afecta a la dosis de warfarina, ya que los requerimientos de dosis para los portadores homocigotos del alelo salvaje (C/C) es de 7 mg/día, mientras que para los heterocigotos C/T y homocigotos T/T los requerimientos de dosis son, respectivamente, de 5,1 mg/día y 3,7 mg/día.

Otro de los polimorfismos más estudiados del gen VKORC1 es la variante rs9923231 (-1639 G>A), de hecho la combinación de esta mutación junto a las del gen CYP2C9 puede llegar a explicar el 75% de la variabilidad en la dosificación de warfarina. En la tabla que se muestra a continuación se indica el algoritmo posológico para warfarina aprobado por la FDA en los prospectos de este anticoagulante y que combina la información genética del CYP2C9 y el polimorfismo (-1639 G>A) del gen VKORC1.

Tabla III. Algoritmo de dosificación aprobado por la FDA para Warfarina basado en el genotipo de CYP2C9 y VKORC1 para alcanzar un INR terapéutico.

VKORC1 Genotype
(-1639G>A, [rs9923231](#)) CYP2C9*1/*1 CYP2C9*1/*2 CYP2C9*1/*3 CYP2C9*2/*2 CYP2C9*2/*3 CYP2C9*3/*3

GG	5-7	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2
GA	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2
AA	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2	0.5-2	0.5-2

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

La Aspirina (ácido acetilsalicílico) es uno de los más importantes agentes terapéuticos empleados en la prevención de la enfermedad tromboembólica. Sin embargo, el efecto inhibitor de la agregación plaquetaria no es completo en todos los pacientes y algunos pacientes pueden desarrollar eventos tromboembólicos a pesar del tratamiento con aspirina. A estos pacientes se les ha denominado resistentes a la aspirina o no respondedores.

La aspirina realiza su efecto acetilando de manera irreversible un residuo de serina localizado en la posición 529 de la sintetasa de prostaglandina plaquetaria evitando que las plaquetas regeneren ciclooxigenasa (COX). El efecto antiagregante de la aspirina se determina estudiando el tiempo de hemorragia, el tiempo de coagulación, la agregación plaquetaria. Actualmente, el método más empleado para determinar el efecto antiagregante de la aspirina es el PFA-100 (analizador de la función plaquetaria-100)

Entre las diferentes causas de la resistencia a la aspirina podemos citar la mala utilización por parte del paciente, la administración de dosis inadecuadas, así como aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos como la coadministración de otros antiinflamatorios no esteroideos, o la inadecuada absorción del fármaco. El tabaco también tiene un efecto que incrementa la reactividad de las plaquetas aumentando el riesgo de eventos cardiovasculares, etc. (39). Desde un punto de vista farmacogenético, se ha sugerido que polimorfismos de la glicoproteína IIIa (P1A) podrían asociarse

con resistencia a la aspirina aunque no ha podido ser confirmado en otros estudios (40, 41). En un estudio en el que se compararon polimorfismos de los genes P1A, COX-1, COX-1 y el receptor purinérgico P2Y1 (MIM 601167) se observó asociación entre la resistencia a la aspirina con polimorfismos de este último gen, que codifica el receptor de membrana del ADP (42)

Los nuevos fármacos antiagregantes como las thienopyridinas actúan sobre los receptores de ADP plaquetarios P2Y12 a través de una inhibición no competitiva con el receptor, impidiendo la liberación de mediadores protrombóticos. Entre los fármacos de este grupo podemos citar la ticlopidina, el clopidogrel y el prasugrel

Algunas variantes genéticas implicadas en el metabolismo hepático, como los citocromos P-450, están implicadas en la conversión del clopidogrel y con una mayor incidencia de eventos cardiovasculares recurrentes, lo que sugiere que el efecto de este fármaco puede estar modificado a nivel genético. Específicamente, los alelos *2 y *3 del gen CYP2C19, se asocian con una menor función de la proteína codificada por el gen (43, 44)

Referencias

1. Jeunemaitre X. Genetics of the human renin angiotensin system. *J Mol Med.* 2008; 86: 637-41.
2. Sethi AA, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A. Angiotensinogen gene polymorphism, plasma angiotensinogen, and risk of hypertension and ischemic heart disease: a meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 1269-75.
3. Tiret L, Ricard S, Poirier O, et al. Genetic variation at the angiotensinogen locus in relation to high blood pressure and myocardial infarction: the ECTIM Study. *J Hypertens.* 1995; 13: 311-7.
4. Schelleman H, Klungel OH, Witteman JC, et al. Angiotensinogen M235T polymorphism and the risk of myocardial infarction and stroke among hypertensive patients on ACE-inhibitors or beta-blockers. *Eur J Hum Genet.* 2007; 15: 478-84.
5. Rigat B, Hubert C, Alhenc-Gelas F, et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.* 1990, 86: 1343-6.
6. Rudnicki M, Mayer G. Significance of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in cardiovascular and renal disease. *Pharmacogenomics.* 2009; 10: 463-76.
7. Bautista LE, Vargas CI, Oróstegui M, Gamarra G. Population-based case-control study of renin-angiotensin system genes polymorphisms and hypertension among Hispanics. *Hypertens Res.* 2008; 31: 401-8.
8. Nordestgaard BG, Kontula K, Benn M, et al. Effect of ACE insertion/deletion and 12 other polymorphisms on clinical outcomes and response to treatment in the LIFE study. *Pharmacogenet Genomics.* 2010; 20: 77-85.
9. Brugts JJ, de Maat MP, Boersma E, et al.; EUROPA-PERGENE investigators. The rationale and design of the PERindopril GENetic

association study (PERGENE): a pharmacogenetic analysis of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with stable coronary artery disease. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2009; 23: 171-81.

10. Mukae S, Itoh S, Aoki S, et al. Association of polymorphisms of the renin-angiotensin system and bradykinin B2 receptor with ACE-inhibitor-related cough. *J Hum Hypertens.* 2002; 16: 857-63.

11. Kim TB, Oh SY, Park HK, et al. Polymorphisms in the neurokinin-2 receptor gene are associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. *J Clin Pharm Ther.* 2009; 34: 457-64.

12. Mottl AK, Shoham DA, North KE. Angiotensin II type 1 receptor polymorphisms and susceptibility to hypertension: a HuGE review. *Genet Med.* 2008; 10: 560-74.

13. Niu WQ, Guo SJ, Zhang Y, et al. Genetic and functional analyses of aldosterone synthase gene C-344T polymorphism with essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2010; 24: 427-9.

14. McNamara DM, MacGowan GA, London B. Clinical importance of beta receptor polymorphism in cardiovascular disease. *Am. J. Pharmacogenomics.* 2001; 2: 73-78.

15. Liggett SB, Mialet-Perez J, Thaneemit-Chen S, et al. A polymorphism within a conserved b1-adrenergic receptor motif alters cardiac function and b-blocker response in human heart failure. *PNAS* 2006; 103: 11288-11293.

16. Magnusson Y, Levin MC, Eggertsen R, et al. Ser49Gly of b1 adrenergic receptor is associated with effective b-blocker dose in dilated cardiomyopathy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005; 78: 221-231..

17. Leineweber K, Heusch G. Beta 1- and beta 2-adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases. *Br J Pharmacol.* 2009; 158: 61-9.

18. Bray MS, Krushkal J, Li L, et al. Positional genomic analysis identifies the beta(2)-adrenergic receptor gene as a susceptibility locus for human hypertension. *Circulation.* 2000; 101: 2877-82.

19. Herrmann SM, Nicaud V, Tiret L, et al. Polymorphisms of the beta2 -adrenoceptor (ADRB2) gene and essential hypertension: the ECTIM and PEGASE studies. *J Hypertens*. 2002; 20: 229-35.
20. Mialet Perez J, Rathz DA, Petrashevskaya NN, et al. Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure. *Nat Med*. 2003; 9: 1300-5
21. Chaudhary KR, Batchu SN, Seubert JM. Cytochrome P450 enzymes and the heart. *IUBMB Life*. 2009; 61: 954-60.
22. Comets E, Verstuyft C, Lavielle M, et al. Modelling the influence of MDR1 polymorphism on digoxin pharmacokinetic parameters. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007; 63: 437-49.
23. Aarnoudse AJ, Dieleman JP, Visser LE, et al. Common ATP-binding cassette B1 variants are associated with increased digoxin serum concentration. *Pharmacogenet Genomics*. 2008; 18: 299-305.
24. Xu P, Jiang ZP, Zhang BK, et al. Impact of MDR1 haplotypes derived from C1236T, G2677T/A and C3435T on the pharmacokinetics of single-dose oral digoxin in healthy Chinese volunteers. *Pharmacology*. 2008; 82: 221-227.
25. Manunta P, Citterio L, Lanzani C, Ferrandi M. Adducin polymorphisms and the treatment of hypertension. *Pharmacogenomics*. 2007; 8: 465-472.
26. Manunta P, Lavery G, Lanzani C, et al. Physiological interaction between alpha-adducin and WNK1-NEDD4L pathways on sodium-related blood pressure regulation. *Hypertension*. 2008; 52: 366-72.
27. Svensson-Färbom P, Wahlstrand B, Almgren P, et al. A functional variant of the NEDD4L gene is associated with beneficial treatment response with β -blockers and diuretics in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2010 Nov 3. [Epub ahead of print]

28. Luo F, Wang Y, Wang X, et al . A functional variant of NEDD4L is associated with hypertension, antihypertensive response, and orthostatic hypotension. *Hypertension*. 2009; 54: 796-801.
29. Newhouse S, Farrall M, Wallace C, et al. Polymorphisms in the WNK1 gene are associated with blood pressure variation and urinary potassium excretion. *PLoS One*. 2009;4(4):e5003)
30. Kelley-Hedgepeth A, Peter I, Montefusco MC, et al. The KCNMB1 E65K variant is associated with reduced central pulse pressure in the community-based Framingham Offspring Cohort. *J Hypertens*. 2009; 27: 55-60
31. Kelley-Hedgepeth A, Peter I, Kip K, et al. The protective effect of KCNMB1 E65K against hypertension is restricted to blood pressure treatment with beta-blockade. *J Hum Hypertens*. 2008; 22: 512-5.
32. Regieli JJ, Jukema JW, Grobbee DE, et al. CETP genotype predicts increased mortality in statin-treated men with proven cardiovascular disease: an adverse pharmacogenetic interaction. *Eur Heart J*. 2008; 29: 2792-9.
33. Thompson A, Di Angelantonio E, Sarwar N, et al. Association of cholesteryl ester transfer protein genotypes with CETP mass and activity, lipid levels, and coronary risk. *JAMA*. 2008; 299: 2777-88.
34. Beilby JP, Chapman CM, Palmer et al. Stromelysin-1 (MMP-3) gene 5A/6A promoter polymorphism is associated with blood pressure in a community population. *J Hypertens*. 2005; 23:537-542.
35. Kamali F., Wynne H. Pharmacogenetics of Warfarin. *Annu. Rev. Med*. 2010; 61: 63-75.
36. Scordo MG, Pengo V, Spina E, et al. Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on warfarin maintenance dose and metabolic clearance. *Clin Pharmacol Ther*. 2002; 72: 702-10.
37. Uno T, Sugimoto K, Sugawara K, Tateishi T. The effect of CYP2C19 genotypes on the pharmacokinetics of warfarin enantiomers. *J Clin Pharm Ther*. 2008; 33: 67-73.

38. Tan GM, Wu E, Lam YY, Yan BP. Role of warfarin pharmacogenetic testing in clinical practice. *Pharmacogenomics*. 2010; 11: 439-48.
39. Pamukcu, B. A review of aspirin resistance; definition, possible mechanisms, detection with platelet function test, and its clinical outcomes. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2007; 23: 213-222.
40. Michelson AD, Furman MI, Goldschmidt-Clermont P, et al., Platelet GP IIIa PI(A) polymorphisms display different sensitivities to agonists. *Circulation* 2000; 101: 1013-11018.
41. Pamukcu B, Oflaz H, Nisanci Y. The role of platelet glycoprotein IIIa polymorphism in the high prevalence of in vitro aspirin resistance in patients with intracoronary stent restenosis. *Am Heart J*. 2005; 149: 675-680.
42. Jefferson BK, Foster JH, McCarthy JJ. et al. Aspirin resistance and a single gene. *Am J Cardiol*. 2005; 95: 805-808.
43. Collet JP, Hulot JS, Pena A et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet* 2009; 37: 309-317.
44. Pare G, Mehta SR, Yusuf S, et al., Effects of CYP2C19 genotype on outcomes of clopidogrel treatment. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363: 1704-1714.