

FARMACOGENÉTICA: PRINCÍPIOS, APLICAÇÕES E PERSPECTIVAS*

PHARMACOGENETIC: PRINCIPLES, APPLICATIONS AND PERSPECTIVES

Ingrid F. Metzger¹, Débora C. Souza-Costa¹, José Eduardo Tanus-Santos²

¹Pós Graduandas. Doutorado. ²Docente. Departamento de Farmacologia. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – USP.

CORRESPONDÊNCIA: José Eduardo Tanus dos Santos. Departamento de Farmacologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo. Av. Bandeirantes, 3900, CEP: 14049-900. Ribeirão Preto, SP, Brazil. FAX: +55 16 3633 2301, Phone: +55 16 3602 3163, E-mail: tanus@fmrp.usp.br

Metzger IF, Souza-Costa DC, Tanus-Santos JE. Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas. Medicina (Ribeirão Preto) 2006; 39 (4): 515-21.

RESUMO: As respostas às drogas são influenciadas por múltiplos fatores, incluindo-se estado de saúde, influências ambientais e características genéticas. A farmacogenética é uma área da farmacologia clínica que estuda como diferenças genéticas entre indivíduos podem afetar as respostas às drogas. Neste sentido, polimorfismos genéticos em enzimas metabolizadoras, transportadores ou receptores contribuem para as variações nas respostas a medicamentos. Esta revisão objetiva introduzir alguns princípios, aplicações clínicas e perspectivas da farmacogenética, enfatizando alguns importantes achados clínicos e aplicações que podem contribuir para a melhoria da terapêutica.

Descritores: Farmacogenética. Farmacogenômica. Farmacologia Clínica. Polimorfismo Genético. Terapêutica.

1- INTRODUÇÃO

Há muito tempo se sabe que pacientes tratados com as mais diversas drogas apresentam variabilidade de resposta e de susceptibilidade a toxicidade a medicamentos. De fato, uma proporção considerável de pacientes tomando uma dose padronizada de determinado medicamento não responde, responde apenas parcialmente ou experimentam reações adversas ao medicamento. Sabe-se que nos Estados Unidos, mais de dois milhões de hospitalizações e 100.000 mortes por ano são decorrentes de reações adversas a medicamentos¹. Ainda, aproximadamente 4% de todos os novos medicamentos lançados são retirados do mercado devido às reações adversas², configurando uma situação desastrosa para a indústria farmacêutica,

que gasta milhões de dólares para desenvolver um novo produto. Dessa forma, se faz importante estudar os aspectos que podem influenciar as respostas aos medicamentos e os fatores que podem levar às reações adversas.

As variações na resposta ao tratamento podem ser decorrentes de vários fatores tais como doenças, diferenças na farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos, fatores ambientais e *fatores genéticos*³. Considerando que os fatores genéticos podem contribuir para a eficácia e a segurança de um medicamento, a *Farmacogenética* e/ou *Farmacogenômica* vem sendo fomentada recentemente. A Farmacogenética/Farmacogenômica estuda as influências genéticas sobre as respostas a medicamentos, estando a Farmacogenética focada em efeitos de genes isola-

*Apoio Financeiro: Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

dos, enquanto que a Farmacogenômica estuda simultaneamente vários genes e suas interações⁴. Estas áreas da Farmacologia Clínica objetivam otimizar o tratamento através da personalização terapêutica, conforme as diferenças nas características genéticas dos indivíduos³. Particularmente, buscam identificar genes que: (A) predisponham às doenças; (B) modulem respostas aos medicamentos; (C) afetem a farmacocinética e farmacodinâmica de medicamentos; e (D) estejam associados a reações adversas à medicamentos⁵.

Nesta revisão, abordaremos de forma geral alguns conceitos elementares relacionados à farmacogenética, bem como algumas implicações terapêuticas das diferenças genéticas e o potencial da farmacogenética para a melhoria dos tratamentos.

2- POLIMORFISMOS GENÉTICOS

Os genes são constituídos basicamente de DNA, que é uma molécula enorme, composta de seqüências complexas de nucleotídeos. Variações nessas seqüências que ocorrem na população geral de forma estável, sendo encontradas com frequência de 1% ou superior, são denominadas polimorfismos genéticos⁶. As formas mais comuns de polimorfismos genéticos são deleções, mutações, substituições de base única (em inglês: Single Nucleotide Polymorphisms, ou SNP), ou variações no número de seqüências repetidas (VNTR), micro e minisatélites⁷. O genoma humano possui cerca de 30.000 genes, com um total de 3,12 bilhões de nucleotídeos, os quais apresentam mais de dois milhões de polimorfismos ocorrendo com frequência de 1 a cada 1.250 pares de bases⁸.

As diferenças quanto às respostas terapêuticas entre os indivíduos geralmente estão associadas com polimorfismos genéticos presentes em genes que afetam a farmacocinética ou a farmacodinâmica⁴. Tais polimorfismos podem alterar a expressão e/ou a atividade de sítios de ligação de medicamentos⁹, por afetarem a estabilidade do RNA mensageiro correspondente, ou modificarem a estrutura conformacional da proteína correspondente. Como consequência, essas alterações podem levar à redução ou aumento da atividade da proteína codificada¹⁰. Um número considerável de evidências sugere que SNPs em genes que codificam transportadores de medicamentos, enzimas metabolizadoras de medicamentos ou envolvidas na biossíntese e reparo do DNA, poderiam determinar a eficácia dos medicamentos e sua toxicidade¹¹.

A seguir, apresentamos alguns polimorfismos que podem alterar o metabolismo, o transporte e ou os

receptores de medicamentos, juntamente com algumas implicações clínicas.

3- POLIMORFISMOS GENÉTICOS QUE AFETAM O METABOLISMO DE MEDICAMENTOS

Em geral, os medicamentos são convertidos em metabólitos mais solúveis em água, facilitando sua excreção¹². Polimorfismos nos genes de enzimas que participam do metabolismo podem afetar as reações de reações de Fase I (oxidação, redução e hidrólise) e as reações de Fase II (reações de conjugação, acetilação, glucoronidação, sulfatação e metilação)¹². Muitos medicamentos clinicamente utilizados são metabolizados por enzimas cujos genes exibem polimorfismos genéticos, particularmente as várias isoformas do citocromo P450^{6,13}. O perfil metabólico de cada indivíduo pode ser alterado por tais polimorfismos, assim caracterizando os seguintes fenótipos: metabolizadores lentos, intermediários e rápidos, o que está ilustrado na Figura 1. Os metabolizadores lentos, em geral, são indivíduos com diminuição ou ausência da enzima metabolizadora, o que pode decorrer de deleção do gene ou instabilidade do RNA mensageiro. Os metabolizadores intermediários são os que apresentam metabolismo “normal”, comum a maioria da população. Já o fenótipo de metabolizadores rápidos pode ser decorrente de um aumento na produção da enzima metabolizadora associado a uma ou múltiplas duplicações do gene que codifica a enzima. A seguir, estão apresentados exemplos clinicamente relevantes de polimorfismos e suas consequências no metabolismo de medicamentos.

3.1- O tratamento com varfarina pode ser afetado por um polimorfismo presente no citocromo P450 isoforma CYP2C9

A varfarina é um anticoagulante amplamente utilizado para a prevenção de eventos tromboembólicos. Devido à baixa faixa terapêutica e risco de complicações hemorrágicas, a terapia com varfarina é individualizada através do monitoramento do tempo de protrombina normalizado¹⁴. Sabe-se que muitos pacientes são extremamente sensíveis aos efeitos anticoagulantes, mesmo com baixas doses de varfarina, e que esses efeitos exacerbados podem resultar em episódios de sangramentos. Dessa forma, a terapia com varfarina tem que ser ajustada devido a grande variabilidade resposta dos pacientes a este medicamento. Esta variabilidade se deve a uma diversidade de fatores, incluindo-se adesão terapêutica, doenças sistê-

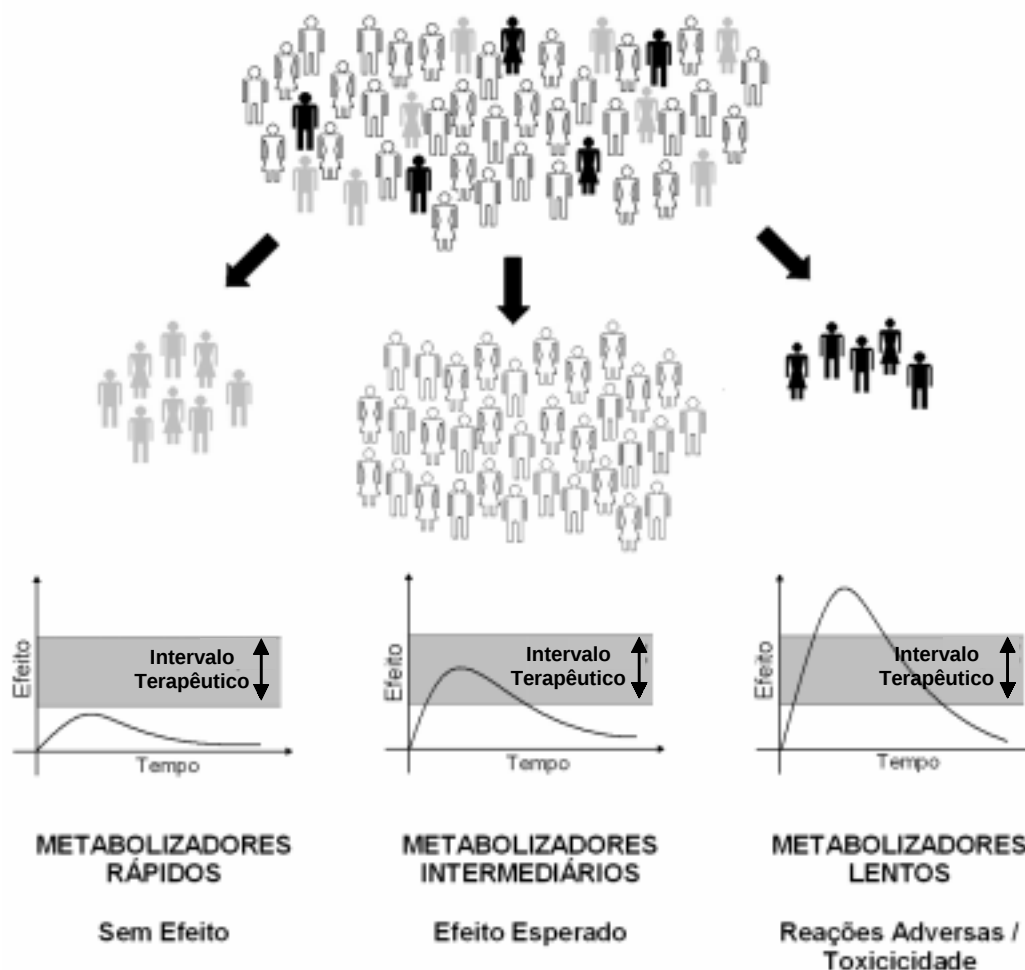


Figura 1 - Exemplo esquemático das possíveis alterações de perfil metabólico de indivíduos com diferentes características genéticas (polimorfismos) em enzimas metabolizadoras.

micas, interações medicamentosas, dieta, estágio da doença e variações genéticas¹⁵.

A varfarina é hidroxilada a um metabólito inativo, inicialmente, por uma enzima hepática do citocromo P450, a *CYP2C9*. Mais de 50 polimorfismos de nucleotídeos de base única (SNP) têm sido descritos nas regiões regulatórias e codificadoras do gene da *CYP2C9*¹⁶. Estudos têm demonstrado que polimorfismos na *CYP2C9* (alelos *2 e *3) têm sido relacionados a maior susceptibilidade a complicações hemorrágicas com o tratamento com varfarina e ambos os alelos levam a uma redução na atividade enzimática¹⁷. O alelo *2 (C430T) está associado a uma substituição do aminoácido arginina por uma cisteína na posição 144 da enzima, enquanto que o alelo *63 (A1075C) promove a substituição de uma isoleucina por uma leucina no aminoácido de número 359 da enzima¹⁷. Assim, pacientes portadores de pelo menos um des-

ses variantes do *CYP2C9* requerem menores doses de manutenção da varfarina. Caso contrário, correm risco significativamente aumentado de sangramento. Além do polimorfismo anteriormente citado, existem outros polimorfismos que podem contribuir para a variabilidade da resposta à varfarina¹⁷. Entretanto, há forte evidência de que a genotipagem para polimorfismos da *CYP2C9* antes do início da terapia com varfarina auxilia o ajuste de dose para pacientes com os alelos variantes, reduzindo assim as complicações severas associadas a esta droga.

3.2- Polimorfismos genéticos podem alterar a resposta ao tratamento com inibidores da bomba de prótons

A terapia com inibidores da bomba de prótons é utilizada para tratamento úlceras pépticas, refluxo gastroesofágico e em combinação com antibióticos para

erradicar *Helicobacter pylori*¹⁸. Esses medicamentos inibem a secreção gástrica do estômago e aumentam o pH intragástrico por 24-48 horas de uma forma dose dependente. O metabolismo hepático dos inibidores da bomba de prótons é catalizado pelo citocromo P450 isoforma *CYP2C19* e, em menor proporção, pela *CYP3A4*. Têm sido descritos na literatura, oito alelos que reduzem a função da *CYP2C19*, e que resultam em três diferentes fenótipos: metabolizadores lentos, metabolizadores extensivos heterozigóticos e metabolizadores extensivos. Os metabolizadores lentos possuem dois alelos não funcionais. Os metabolizadores extensivos heterozigóticos carregam um alelo “selvagem” e um alelo não-funcional. Já os metabolizadores extensivos são homozigóticos para os alelos “selvagens”. A mesma dose do inibidor da bomba de prótons produz uma maior exposição ao medicamento em metabolizadores lentos do que em metabolizadores extensivos, enquanto que metabolizadores extensivos heterozigóticos tem uma exposição intermediária entre os outros dois tipos de metabolizadores. Em termos práticos, após uma dose de 20 mg de omeprazol, por exemplo, o pH intragástrico dos metabolizadores lentos foi de 4,5, enquanto que o pH de metabolizadores extensivos heterozigóticos foi de 3,3, e o pH de metabolizadores extensivos foi de 2,1¹⁹. Além da variação no pH intragástrico, a erradicação de *Helicobacter pylori* está relacionada com os polimorfismos da *CYP2C19*, sendo que a cura da infecção foi significativamente menor em metabolizadores extensivos do que em metabolizadores extensivos heterozigóticos ou em metabolizadores lentos¹⁹. Comportamento similar foi observado quanto ao refluxo esofágico em japoneses²⁰.

Baseado nas informações acima, a genotipagem para da *CYP2C19* poderia auxiliar no tratamento com inibidores da bomba de prótons, principalmente em indivíduos com o fenótipo de metabolizadores extensivo, cuja dose deveria ser aumentada de duas a quatro vezes. Contudo, mais estudos clínicos são necessários para que a terapia individualizada através da genotipagem seja de fato utilizada.

3.3- Terapia antidepressiva pode ser modulada por polimorfismos no citocromo P450 isoforma *CYP2D6*

Aproximadamente 20 a 25% de todas as drogas de uso clínico são metabolizadas pelo menos parcialmente pela *CYP2D6*²¹. Essa enzima possui mais

de 51 alelos polimórficos, cujas conseqüências resultam em atividade catalítica abolida, reduzida, normal, aumentada ou qualitativamente alterada¹⁶. Indivíduos com múltiplas cópias ativas do gene metabolizam mais rapidamente os substratos desta enzima, enquanto que indivíduos com falta de alelos funcionais têm uma redução na taxa de metabolização e maiores chances de efeitos adversos¹⁶.

A *CYP2D6* metaboliza a maioria dos antidepressivos tricíclicos e tem sido mostrado que a resposta a esses medicamentos dependem genotipicamente e fenotipicamente da *CYP2D6*²². O ajuste das doses desses medicamentos podem variar de 28 a 60% da dose normal para metabolizadores lentos e de 140% a 180% da dosagem normal para metabolizadores ultra-rápidos. Uma associação importante existe entre a falta de resposta terapêutica e o fenótipo de metabolizadores ultra-rápidos. Por exemplo, o número de cópias ativas da *CYP2D6* tem um importante impacto na farmacocinética da nortriptilina (um antidepressivo tricíclico), havendo um aumento de 5 a 10 vezes na incidência de metabolizadores ultra-rápidos em indivíduos não responsivos a esta droga²³.

Os polimorfismos na *CYP2D6*, assim como a maioria dos polimorfismos, exibem diferentes frequências de acordo com a etnicidade. Por exemplo, aproximadamente 10% das populações de Portugal, Espanha e Itália são metabolizadores ultra-rápidos. Assim, a genotipagem da *CYP2D6* em pacientes descendentes de europeus, antes do início do tratamento com antidepressivos, poderia identificar indivíduos metabolizadores ultra-rápidos e não responsivos, levando à modificações da terapia desses indivíduos.

3.4- Importância de polimorfismos genéticos no gene da TPMT (Tiopurina metiltransferase) nos tratamentos farmacológicos

A tiopurina metiltransferase (TPMT) é uma enzima que apresenta importante papel no tratamento quimioterápico de leucemias, doenças reumáticas, transplante de órgãos e doenças inflamatórias da bexiga. A TPMT catalisa a S-metilação (inativação) de uma classe de medicamentos chamada tiopurinas onde os principais representantes são a mercaptopurina, azatioprina e a tioguanina²⁴. A TPMT é a via predominante da inativação de tiopurinas em tecidos hematopoiéticos. Pacientes com alterações genéticas que levam a deficiência da TPMT acumulam níveis excessivos do nucleotídeo tioguanina após receberem do-

ses padrões de tiopurinas. Como resultado, os pacientes têm suas concentrações plasmáticas de tiopurinas aumentadas a níveis tóxicos, pois a forma inativa de TMPT não é capaz de metabolizar o medicamento. Alguns polimorfismos genéticos no gene da TPMT afetam a atividade da enzima, onde aproximadamente 90% de indivíduos apresentam alta atividade, 10% com atividade intermediária devido a heterozigose e 0,3% de indivíduos com baixa ou nenhuma atividade devido a dois alelos não funcionais²⁵. Três variantes alélicas (TPMT*2, TPMT*3A e TPMT*3C) contribuem com mais de 95% das deficiências nos pacientes²⁵. Vários estudos têm mostrado que pacientes com deficiência na atividade da TPMT tem alto risco de toxicidade hematológica, podendo muitas vezes ser fatal²⁵. Conhecendo o papel da TPMT no metabolismo das tiopurinas e os fatores genéticos envolvidos na inativação desses medicamentos, aconselha-se que pacientes que possuem dois alelos não funcionais devam receber de 6 a 10% da dose padrão de tiopurinas, enquanto que os heterozigotos podem começar com a dose padrão, podendo a dose ser ajustada ao longo do tratamento. Atualmente, dispõe-se de um teste genético para verificar se os pacientes apresentam esta deficiência, e assim a atividade da TMPT é monitorada para determinar as dosagens adequadas de tiopurinas²⁶.

4- POLIMORFISMOS GENÉTICOS QUE AFETAM TRANSPORTADORES DE MEDICAMENTOS

Transportadores ativos na membrana celular importam e exportam compostos endógenos e assim, mantêm a homeostase celular. Os transportadores se localizam principalmente nas células intestinais, nas células hepáticas e no epitélio renal, sendo responsáveis pela absorção, biodisponibilidade e eliminação de vários medicamentos. Polimorfismos genéticos podem alterar a expressão ou a conformação desses transportadores afetando a afinidade do mesmo pelo substrato, o que pode resultar em alterações na absorção e eliminação de medicamentos.

A glicoproteína-P (GpP), produto do gene ABC1, tem sido bastante estudada por ser um transportador de vários medicamentos²⁷. Já foram identificados mais de 28 variantes genéticas no gene ABC1, onde um SNP no exon 21 (G2677T) e um SNP no exon 26 (C3435T) são de interesse particular porque eles afetam a expressão e a função do transporta-

dor²⁵. Alguns estudos mostraram que os genótipos homozigotos do polimorfismo C3435T no exon 26 exibem diferenças na expressão da glicoproteína-P no duodeno, placenta, leucócitos periféricos e rins. Além disso, os polimorfismos no exon 21 e no exon 26 têm sido associados com diferenças de 25 a 35% na biodisponibilidade e na depuração renal da digoxina, um medicamento utilizado para insuficiência cardíaca²⁵.

Todos os inibidores de protease utilizados no tratamento do HIV são substratos da glicoproteína-P. Vários estudos têm avaliado o perfil genético dos pacientes e o aumento de CD4 nos pacientes HIV positivos. Por exemplo, um estudo mostrou que, após seis meses de tratamento do HIV com inibidores de protease, os pacientes responderam de forma diferente conforme o genótipos para o polimorfismo do exon 26 da ABC1. Pacientes com genótipo 3435TT apresentaram um aumento das células CD4 com uma maior redução na carga viral do que indivíduos portadores dos genótipos 3435TC e 3435CC²⁸. Contudo, novos estudos são necessários para a confirmação desses resultados.

O OATP-C (SCP1B1) é um transportador de grande relevância para o transporte de medicamentos que facilitam a captação de substratos de medicamentos do sangue para dentro dos hepatócitos. Um variante genético do OATP-C denominado OATP-C*5 está associado com uma redução pronunciada no transporte de medicamentos. Os indivíduos que carregam o alelo *5 apresentam altos níveis plasmáticos de substratos da OATP-C, como a pravastatina (um tipo de estatina), sugerindo um prejuízo na captação da pravastatina pelos hepatócitos. Além disso, as concentrações de pravastatina nos hepatócitos apresentam-se reduzidas resultando em uma alteração no efeito do medicamento no organismo²⁵. Contudo, mais estudos são necessários para predizer se o tratamento a longo prazo com estatinas é prejudicado em indivíduos portadores do alelo *5. Além disto, o alelo *5 do polimorfismo OATP-C também foi associado com variações nas concentrações plasmáticas de um antidiabético, a repaglinida²⁹.

5- POLIMORFISMOS GENÉTICOS QUE AFETAM RECEPTORES

Os genes que codificam os receptores também apresentam polimorfismos que podem alterar a função e a expressão dessas moléculas em relação às respostas medicamentosas. Os canais de sódio SCN1

e os receptores adrenérgicos- β_2 são dois exemplos de receptores que apresentam uma importância potencial em relação a polimorfismos genéticos e resposta a medicamentos.

Polimorfismos em íntrons dos canais de sódio SCN1 podem alterar o receptor e estão relacionados com diferentes respostas à carbamazepina, um anti-convulsivamente usado em pacientes epiléticos³⁰.

Os receptores β_2 -adrenérgicos interagem com catecolaminas endógenas e vários medicamentos. Tais receptores apresentam uma série de SNPs associados com alterações funcionais e do acoplamento destes receptores³¹. Dois SNPs no gene do receptor β_2 -adrenérgico que resultam na alteração do aminoácido Arg para Gli no códon 16, e Gln para Glu no códon 27, são comuns na população. Mostrou-se que pacientes homozigotos para o 16Arg apresentam maior dessensibilização dos receptores β_2 -adrenérgicos após infusão contínua de isoproterenol. Além disso, pacientes homozigotos para o códon 16Arg e 27Glu apresentaram reduções na venodilatação após 90 min de infusão do medicamento, enquanto que, pacientes homozigotos 16Gli e 27Gln não apresentaram tais respostas³¹. Também foi observado que o polimorfismo Arg/Gli no códon 16 modula a resposta ao albuterol (um broncodilatador agonista de receptores β_2 -adrenérgicos) em pacientes asmáticos³².

6- PERSPECTIVAS FUTURAS E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora a individualização terapêutica permaneça como um desafio para o futuro, a farmacoge-

nética poderá ser uma ferramenta útil no desenvolvimento de novos medicamentos pelas indústrias farmacêuticas. O processo de aprovação de um medicamento poderá ser facilitado ao realizar testes com populações caracterizadas geneticamente. Isso traria um maior sucesso no teste de novos medicamentos e reduziria os custos e riscos, reduzindo o tempo gasto para aprovação de um novo medicamento. Além disso, há a possibilidade de se reavaliar medicamentos rejeitados, utilizando-se para tanto uma parcela população que responda a estes, talvez viabilizando a entrada destes medicamentos no mercado para atender a parcelas específicas da população.

A farmacogenética poderá trazer muitos benefícios à saúde pública, por exemplo, ao evitar reações adversas a medicamentos em subgrupos de pacientes geneticamente distintos. Para isto, será necessário traçar o perfil genético de cada paciente com exames que poderão se tornar de rotina. Neste sentido, já existem técnicas rápidas para identificação de variantes nas enzimas *CYP 2D6* e *CYP 2C19* aprovadas pelo FDA nos Estados Unidos em janeiro de 2005²².

A farmacogenética é um campo de pesquisa ainda em desenvolvimento, apesar dos inúmeros benefícios que esta pode trazer. É fundamental notar que muitos genes podem influenciar as respostas aos medicamentos, o que torna bastante complexa a tarefa de identificar quais variações genéticas são mais relevantes. Validar clinicamente os marcadores genéticos de maior relevância clínica talvez seja o mais importante fator limitante do uso da informação genética ao se tomar decisões terapêuticas.

Metzger IF, Souza-Costa DC, Tanus-Santos JE. Pharmacogenetic: principles, applications and perspectives. *Medicina (Ribeirão Preto)* 2006; 39 (4): 515-21.

ABSTRACT: Multiple factors may affect drug responses. These factors include disease state, environmental factors and genetic background. Pharmacogenetics is a new branch within the field of Clinical Pharmacology with a main focus on how intersubject genetic differences may affect drug responses. In this regard, many polymorphisms in the genes involved in drug metabolism, transport or receptors may contribute to variability in drug responses. This review will focus on the basic principles, clinical implications and new perspectives for this new discipline. Clinically relevant new findings will be used as examples of important contributions resulting from translational research potentially leading to improved therapeutics.

Keywords: Pharmacogenetics. Pharmacogenomics . Pharmacology, Clinical. Polymorphism, Genetic. Therapeutics.

REFERÊNCIAS

- 1 - Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998;279(15):1200-5.
- 2 - Jefferys DB, Leakey D, Lewis JA, Payne S, Rawlins MD. New active substances authorized in the United Kingdom between 1972 and 1994. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45(2):151-6.
- 3 - Shastry BS. Pharmacogenetics and the concept of individualized medicine. *Pharmacogenomics J* 2006;6(1):16-21.
- 4 - Chowbay B, Zhou S, Lee EJ. An interethnic comparison of polymorphisms of the genes encoding drug-metabolizing enzymes and drug transporters: experience in Singapore. *Drug Metab Rev* 2005;37(2):327-78.
- 5 - Mukherjee D, Topol EJ. Pharmacogenomics in cardiovascular diseases. *Curr Probl Cardiol* 2003;28(5):317-47.
- 6 - Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999;286(5439):487-91.
- 7 - Griffiths AJF, Miller JH, Suzuki DT, Lewontin RC, Gelbart WM. *Introdução à Genética*. 7a. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002.
- 8 - Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001;291(5507):1304-51.
- 9 - Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003;348(6):529-37.
- 10 - Thorisson GA, Stein LD. The SNP Consortium website: past, present and future. *Nucleic Acids Res* 2003;31(1):124-7.
- 11 - Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med* 2001;250(3):186-200.
- 12 - Wilkinson GR. Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In: Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10^o ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3-29.
- 13 - Kirchheiner J, Heesch C, Bauer S, Meisel C, Seringer A, Goldammer M, et al. Impact of the ultrarapid metabolizer genotype of cytochrome P450 2D6 on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76(4):302-12.
- 14 - Joffe HV, Xu R, Johnson FB, Longtine J, Kucher N, Goldhaber SZ. Warfarin dosing and cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Thromb Haemost* 2004;91(6):1123-8.
- 15 - Herman D, Locatelli I, Grabnar I, Peternel P, Stegnar M, Mrhar A, et al. Influence of CYP2C9 polymorphisms, demographic factors and concomitant drug therapy on warfarin metabolism and maintenance dose. *Pharmacogenomics J* 2005;5(3):193-202.
- 16 - Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, Daly AK, Garte S, Nebert DW. Human cytochrome P-450 (CYP) genes: a web page for the nomenclature of alleles. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(12):1307-8.
- 17 - Sanderson S, Emery J, Higgins J. CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGENet systematic review and meta-analysis. *Genet Med* 2005;7(2):97-104.
- 18 - Klok RM, Postma MJ, van Hout BA, Brouwers JR. Meta-analysis: comparing the efficacy of proton pump inhibitors in short-term use. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(10):1237-45.
- 19 - Klotz U, Schwab M, Treiber G. CYP2C19 polymorphism and proton pump inhibitors. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2004;95(1):2-8.
- 20 - Kawamura M, Ohara S, Koike T, Iijima K, Suzuki J, Kayaba S, et al. The effects of lansoprazole on erosive reflux oesophagitis are influenced by CYP2C19 polymorphism. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17(7):965-73.
- 21 - Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends Pharmacol Sci* 2004;25(4):193-200.
- 22 - Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, et al. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004;9(5):442-73.
- 23 - Dalen P, Dahl ML, Bernal Ruiz ML, Nordin J, Bertilsson L. 10-Hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2, 3, and 13 functional CYP2D6 genes. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63(4):444-52.
- 24 - Krynetski EY, Evans WE. Pharmacogenetics of cancer therapy: getting personal. *Am J Hum Genet* 1998;63(1):11-6.
- 25 - Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med* 2006;57:119-37.
- 26 - Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA* 2001;286(18):2270-9.
- 27 - Schinkel AH, Wagenaar E, van Deemter L, Mol CA, Borst P. Absence of the mdr1a P-Glycoprotein in mice affects tissue distribution and pharmacokinetics of dexamethasone, digoxin, and cyclosporin A. *J Clin Invest* 1995;96(4):1698-705.
- 28 - Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, Back DJ, Buclin T, Chave JP, et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet* 2002;359(9300):30-6.
- 29 - Niemi M, Backman JT, Kajosaari LI, Leathart JB, Neuvonen M, Daly AK, et al. Polymorphic organic anion transporting polypeptide 1B1 is a major determinant of repaglinide pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77(6):468-78.
- 30 - Tate SK, Depondt C, Sisodiya SM, Cavalleri GL, Schorge S, Soranzo N, et al. Genetic predictors of the maximum doses patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(15):5507-12.
- 31 - Liggett SB. beta(2)-adrenergic receptor pharmacogenetics. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(3 Pt 2):S197-201.
- 32 - Israel E, Drazen JM, Liggett SB, Boushey HA, Cherniack RM, Chinchilli VM, et al. Effect of polymorphism of the beta(2)-adrenergic receptor on response to regular use of albuterol in asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;124(1-3):183-6.