

## BASES MOLECULARES DE LOS PRINCIPALES POLIMORFISMOS DEL GEN CYP2D6, DIFERENCIAS ÉTNICAS Y CONSECUENCIAS FARMACOLÓGICAS

### Molecular bases of the main CYP2D6 gene genetic polymorphisms, ethnic differences and pharmacological consequences

Paola M. Casas<sup>1</sup>, Amparo I. Zavaleta<sup>1</sup>, Víctor Izaguirre<sup>1</sup>, Marisol López<sup>2</sup>.

#### RESUMEN

El gen CYP2D6 metaboliza aproximadamente el 25% de fármacos de uso clínico y exhibe una marcada variación genética, por lo que como resultado de las variantes alélicas que porte cada individuo se pueden presentar tres tipos de metabolismo: lento (PM), rápido (EM) o ultrarrápido (UM). Dependiendo del origen étnico de la población se han observado diferencias en las frecuencias de individuos PM, EM y UM. El conocimiento individual del fenotipo CYP2D6 es clínica y económicamente importante, ya que disminuye el riesgo a reacciones adversas y proporciona las bases para una mejor prescripción farmacológica.

**Palabras clave:** Polimorfismo genético, CYP2D6, farmacogenética, genotipificación.

#### SUMMARY

The CYP2D6 gene metabolizes approximately 25 % of drugs of clinical use and exhibits a marked genetic variation, thus according to the allelic variants carried by each individual three types of metabolism can be observed: poor (PM), extensive (EM) or ultrarapid (UM). There is also interethnic variation in the frequencies of PM, EM and UM individuals. Knowledge of the individual CYP2D6 metabolic status may be clinically and economically important and could provide the basis for a rational approach to drug prescription.

**Key words:** Genetic polymorphism, CYP2D6, pharmacogenetics, genotyping.

#### INTRODUCCIÓN

Se denomina citocromos P450 (CYP) a un conjunto de isoenzimas localizadas principalmente en el retículo endoplasmático y en las mitocondrias de los hepatocitos y en menor cantidad en diversos tejidos de órganos tales como: cerebro, riñón, intestino y pulmón. En los mamíferos la mayoría de xenobioticos son metabolizados en el hígado en la fase I de la biotransformación, y en el humano más de 30 isoformas de enzimas CYP son responsables del metabolismo de diferentes compuestos<sup>1,2</sup>.

La super familia P450 está formada por familias y subfamilias de acuerdo al grado de similitud de la secuencia aminoacídica; las isoformas de una misma familia son homólogas en el 40% de la secuen-

cia aminoacídica, mientras que las subfamilias en más del 55%, con algunas excepciones<sup>3,4</sup>.

En humanos, de los más de 50 CYP conocidos, sólo tres familias de enzimas tienen una contribución relevante en el metabolismo de fármacos y xenobioticos: CYP1, CYP2 y CYP3. En la familia CYP2 las isoformas CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19 son las de mayor importancia clínica. La enzima CYP2D6 interviene en el metabolismo del 25% de los fármacos<sup>5,6</sup>, por lo que la presencia de variantes alélicas del gen CYP2D6 ha generado gran interés en farmacología clínica. A la fecha, se han identificado más de 30 alelos defectuosos de la enzima CYP2D6 los cuales originan un metabolismo lento. Las principales variantes alélicas asociadas al metabo-

<sup>1</sup> Lab. de Biología Molecular, de la Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Perú.

<sup>2</sup> Departamento de Sistemas Biológicos. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco. México, D.F. México.

lismo lento son: CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*5, CYP2D6\*7 y CYP2D6\*8.

Las principales variantes alélicas de CYP2D6 asociadas al metabolismo intermedio son: CYP2D6\*10, CYP2D6\*17, CYP2D6\*18 y CYP2D6\*36; mientras que alelos que se duplican o amplifican son responsables del metabolismo ultrarrápido, por ejemplo los alelos CYP2D6\*2N (N= 2, 3, 4, 5 ó 13 copias).

## NOMENCLATURA

Debido a la diversidad de la familia de enzimas CYP, se ha desarrollado un sistema de nomenclatura basado en la similitud de las secuencias aminoacídicas para unir los esfuerzos científicos en esta área y proporcionar una base para la clasificación de las isoenzimas nuevas. Por ejemplo: CYP2D6 es la isoforma 6 de la subfamilia D incluida en la familia 2 de la súper familia CYP<sup>7</sup>.

Anteriormente, los alelos CYP2D6 habían sido nombrados arbitrariamente, usando sólo una letra para el gen, pero a medida que el número de alelos se incrementó, este sistema resultó inadecuado. La recomendación general es que los genes y alelos se separen por un asterisco, los específicos son nombrados por números arábigos o en combinación de números arábigos seguidos por una letra mayúscula. No hay espacio entre gen y asterisco, el alelo completo se escribe en cursiva, por ejemplo: CYP2D6\*1<sup>8,9</sup>.

Ya que una parte de los alelos CYP2D6 comparten mutaciones comunes claves, pero se diferencian por el cambio de bases, éstos deberían llevar el mismo número arábigo que caracteriza el grupo alélico y una letra mayúscula que indica el subgrupo alélico. Por ejemplo, los alelos CYP2D6\*4A y CYP2D6\*4B; se diferencian por la sustitución silenciosa de una base<sup>9,10</sup>. Cuando se presentan copias extras del gen por duplicación o amplificación génica; por ejemplo, el alelo CYP2D6L2 contiene dos copias del CYP2D6L, en estos casos el arreglo del alelo debería llamarse CYP2D6\*2x2. Si la duplicación no es a nivel de subgrupos, éstos son separados con una coma, por ejemplo: CYP2D6\*10B, 10C<sup>9</sup>. La descripción de los nuevos alelos y la nomenclatura es continuamente actualizada en la web (<http://www.imm.ki.se/CYPalleles/>)<sup>9,10</sup>.

## CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA ENZIMA CYP2D6

La enzima CYP2D6 contiene 497 aminoácidos en su estructura y representa entre el 1.5 a 2.0% del total

de isoenzimas; sin embargo es una de las más importantes ya que participa en el metabolismo del 25% de los fármacos de uso clínico entre los que se encuentran antidepresivos, antihipertensivos, antiarrítmicos, inhibidores de recaptación selectiva de serotonina, opiáceos y neurolépticos. Los diferentes modelos de la enzima se basan en la estructura tridimensional del citocromo bacteriano P450 BM-3<sup>11</sup> de *Bacillus megaterium* o del CYP2C5<sup>12</sup> de conejo, ambos obtenidos por mutagénesis dirigida, por lo que difieren entre sí. A pesar de tener las isoenzimas cristalizadas de CYP2B4, CYP2C5, CYP2V9 y CYP3A1 de mamíferos; aún no se obtiene los de CYP2D6, estos son necesarios para conseguir un modelo tridimensional y predecir los fármacos que actuarían como sustratos de baja afinidad para el caso de los metabolizadores lentos<sup>13</sup>.

Aunque no se han desarrollado criterios para evaluar estructuralmente si un compuesto es metabolizado por esta enzima, se observa que la mayoría de sustratos de CYP2D6 son bases lipofílicas que tienen en su estructura un átomo de nitrógeno protonado. La reacción de hidroxilación se inicia a una distancia de 5 a 7 Å del átomo de nitrógeno. Diversos experimentos indican que el aminoácido Asp301 de carga negativa, es el responsable de la unión al sustrato; así como la Ser 304 y Val 370 han sido involucrados en la unión con el sustrato, sin embargo se requiere mayores estudios para su confirmación<sup>14</sup>.

La enzima CYP2D6 posee una elevada afinidad por los alcaloides, a diferencia de otras isoenzimas metabolizadoras de xenobióticos; no es regulada por agentes ambientales ni inducida por hormonas y no presenta alguna función endógena relevante. Estudios recientes han evidenciado que la isoenzima CYP2D6 presenta una acción específica sobre la 5-metoxindoletilamina y la 5-metoxihidroxitriptamina por lo que es probable también que la enzima tenga un papel principal en el metabolismo de alimentos de origen vegetal<sup>15</sup>.

## EVOLUCIÓN DEL LOCUS CYP2D6

La evolución del locus CYP2D humano ha implicado la inactivación de los genes CYP2D7 y CYP2D8, además existe una diferencia entre el número de genes activos de los roedores y de los humanos, ya que los primeros presentan nueve genes CYP2D6 activos, mientras que el humano presenta sólo uno, por lo que los ratones tienen más genes activos de CYP2D6 para detoxificar compuestos propios de su dieta.

La cactácea *Senita cactus* que crece en Arizona, Estados Unidos, secreta alcaloides tóxicos como la isoquinolina que sólo *Drosophila mettleri* puede metabolizar. Además, el mecanismo de resistencia de drosófila a los insecticidas como el DDT se debe a tres mutaciones en CYP6A2 denominadas R335S, L336V y V476L<sup>13</sup>. De manera similar, en el humano se ha propuesto que haya ocurrido una selección natural de los alelos que portan copias activas múltiples del gen CYP2D6 en la región noreste del África confiriendo una gran capacidad para detoxificación de alcaloides y el acceso a una mayor variedad de alimentos<sup>13</sup>.

## ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL POLIMORFISMO GENÉTICO DE CYP2D6

En 1975, en el transcurso del estudio farmacocinético de una preparación de esparteína de liberación lenta, dos sujetos desarrollaron efectos secundarios: diplopía, visión borrosa, vértigo y dolor de cabeza. Cuando se analizaron los niveles de esparteína en el plasma de estos sujetos, se encontró de 3 a 4 veces más elevados que los demás; a pesar de recibir las mismas dosis<sup>16</sup>.

En 1977, la debrisoquina y su metabolito primario el 4-hidroxidebrisoquina, fueron medidos en la orina de 94 voluntarios después de la administración oral de una sola dosis de 10 mg de debrisoquina. La proporción entre debrisoquina excretada y su metabolito mostró una distribución bimodal en la población estudiada. Durante el estudio farmacocinético de la debrisoquina, uno de los investigadores presentó una marcada hipotensión con dosis sub-terapéuticas de debrisoquina a diferencia de sus colegas<sup>17</sup>.

Las investigaciones en poblaciones y familias permitieron evidenciar deficiencias en la oxidación de estos fármacos y determinar que los metabolizadores lentos de esparteína también presentan el mismo fenotipo para la debrisoquina y viceversa; por ello fue acuñado el término polimorfismo debrisoquina/esparteína<sup>18</sup>.

## GENÉTICA MOLECULAR DEL GEN CYP2D6

El gen CYP2D6 está localizado en el cromosoma 22q13.1, adyacente a los dos pseudogenes CYP2D7P y CYP2D8P que fueron clonados y secuenciados por Kimura y col. en 1989 (Fig.1). La secuenciación del gen CYP2D6 incluyó las zonas no traducidas 5' y 3' que miden 1531 y 3522 pares de bases (pb) respectivamente, y los 4378 pb que

corresponden a la zona codificadora con nueve exones y ocho intrones. La caja TATA se encuentra en las posiciones 24 y 28 pb lugar donde se une la ARN polimerasa<sup>19</sup>.

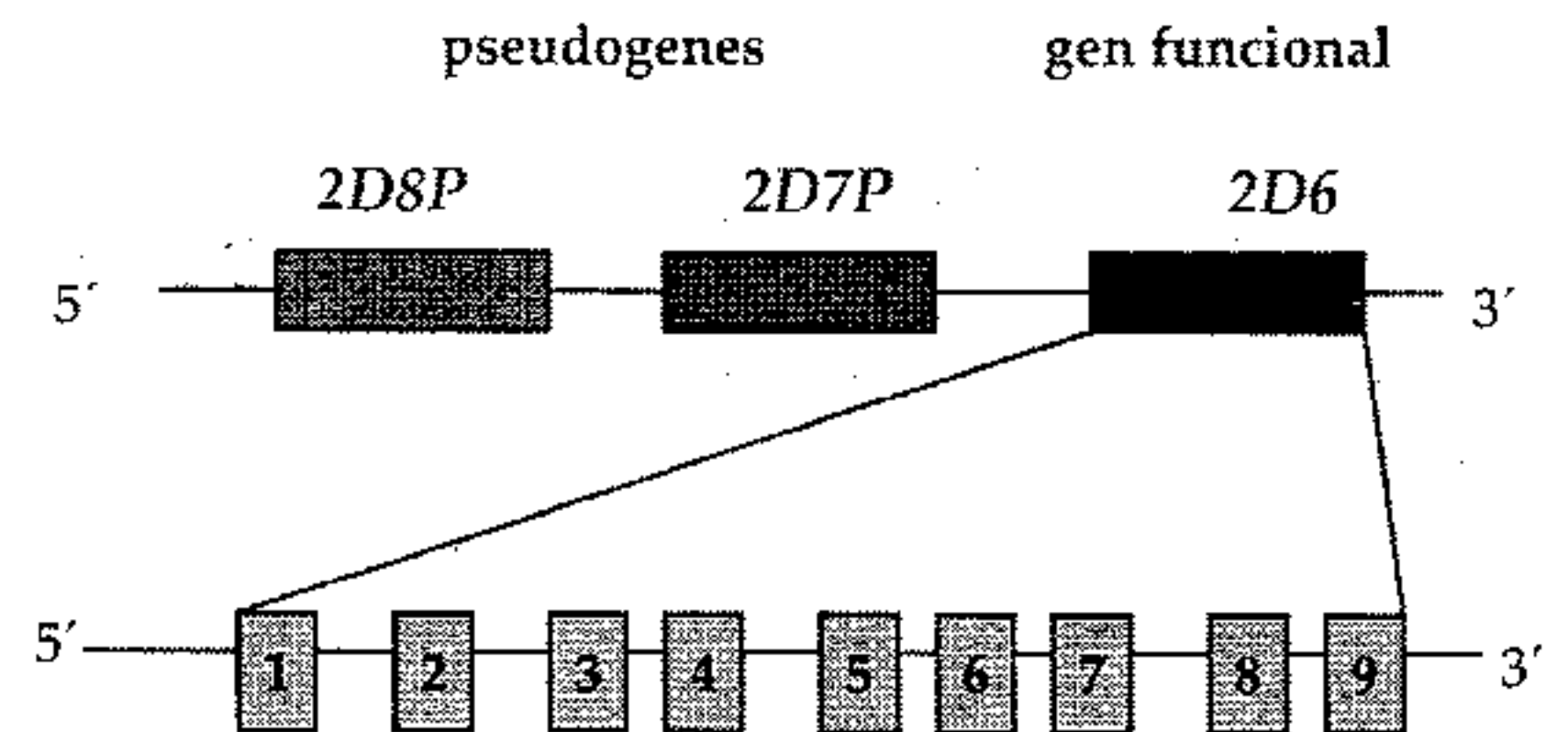


Figura 1. Estructura del gen CYP2D6.

La secuenciación de CYP2D7 reveló que es un gen aparentemente normal, excepto por la inserción de una T en la posición 226 en el exón 1, lo cual origina la interrupción de la lectura de la zona codificadora y una terminación prematura en las bases 2587 a 2589 en el exón 5 del gen CYP2D7, lo que probablemente podría originar un ARNm inestable. El pseudogen CYP2D8 presenta múltiples deleciones e inserciones en los exones originando la interrupción total del marco de lectura abierta; otra particularidad del pseudogen CYP2D8 es la presencia de una inserción Alu en el intrón 1; este tipo de elementos nucleares dispersos cortos (SINES) de aproximadamente 300 pb se encuentran distribuidos aleatoriamente en el genoma humano. Los pseudogenes CYP2D7P y CYP2D8P presentan una similitud de 92% y 97% con la secuencia del gen CYP2D6 respectivamente<sup>19</sup>.

## VARIANTES ALELICAS CYP2D6 NORMALES

CYP2D6\*1. Es uno de los alelos funcionales más comunes, codifica la enzima asociada con un índice metabólico normal; aquellos individuos que sean homocigotos o heterocigotos para estos alelos son clasificados como metabolizadores rápidos<sup>19</sup>. Existen cinco subtipos dentro de la variante: \*1A, \*1B, \*1C, \*1D y \*1E, que se diferencian en la posición de las mutaciones silenciosas.

CYP2D6\*2. Se caracteriza por presentar sustituciones de citosina por timina en el exón 6 y guanina por timina en el 9, originando el cambio de dos aminoácidos Arg296Cys y Ser486Thr en la estructura de la proteína; estos cambios aminoacídicos no alteran la actividad enzimática de CYP2D6. Existen 11 subtipos dentro de esta variante: \*2A, \*2B, \*2C,

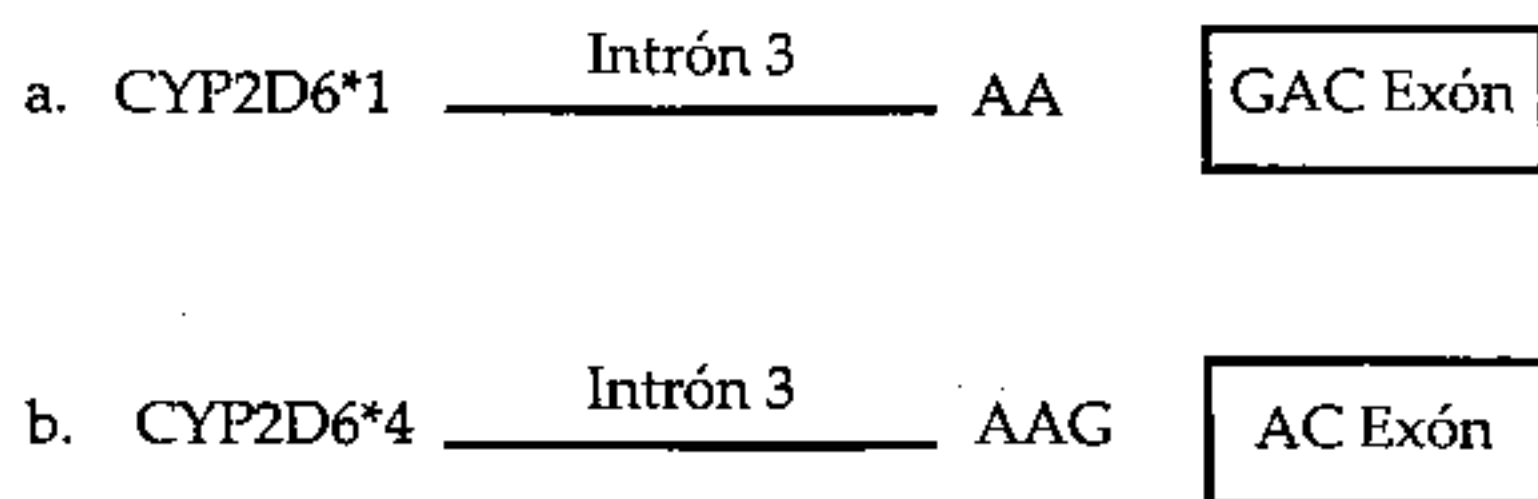
\*2D,\*2F,\*2G,\*2H,\*2I,\*2J,\*2K y \*2L que comparten las mismas sustituciones nucleotídicas a nivel de los exones 6 y 9; y que se diferencian en las mutaciones silenciosas presentes en la secuencia del gen<sup>20</sup>.

### ALELOS CYP2D6 ASOCIADOS A METABOLISMO LENTO

Se conocen alrededor de 30 alelos defectuosos de la enzima CYP2D6, los cuales tendrán como fenotipo un metabolismo lento. Siendo los alelos no funcionales más comunes: CYP2D6\*4, CYP2D6\*3, CYP2D6\*5, CYP2D6\*7 y CYP2D6\*8.

El CYP2D6\*4, fue la primera variante alélica asociada a metabolismo lento en ser identificada por Kimura y col. en 1989, presenta una sustitución de una guanina por una adenina en la posición 1934 entre los intrones 3 y 4; lo que origina una alteración en el procesamiento del ARNm (Fig. 2)<sup>21</sup>. Todas las variantes \*4 se caracterizan por presentar el defecto en el procesamiento de ARNm mientras que cada subtipo tendrá sus características propias.

Los subtipos \*4A y \*4B presentan un cambio nucleotídico de citosina por timina en la posición 100 del exón 1 originando Pro34Ser; la prolina es altamente conservada en su posición y arreglo Pro-Gly-Pro, lo cual enlaza la secuencia hidrofóbica de la membrana a la porción globular de la enzima. Además, presenta tres sustituciones nucleotídicas: de citosina por adenina en la posición 974, de adenina por guanina en la posición 984 en el exón 1 y un cambio de guanina por citosina en la posición 4180 del exón 9; produciendo cambios de aminoácidos en la estructura de la proteína Leu91Met, His94Arg y Ser486Thr respectivamente.



**Figura 2.** Alelos de CYP2D6. a) Alelo CYP2D6\*1; b) Alelo CYP2D6\*4 presenta un cambio de guanina por adenina en la posición 1934, lo cual origina una alteración en el procesamiento del ARNm.

El CYP2D6\*4C presenta una sustitución de timina por citosina en la posición 3887 del exon 8 produciendo un aminoácido diferente Leu421Pro; además de los cambios de Pro34Ser y Ser486Thr, el subtipo CYP2D6\*4M presenta los cambios de

Leu91Met y His94Arg en la estructura de la proteína.

CYP2D6\*3 presenta una delección de adenina en la posición 2549 en el exon 5 del gen; originando un desplazamiento del marco de lectura del ARNm y en consecuencia se produce una enzima inactiva; mientras que el subtipo \*3B además presenta un cambio de adenina por guanina en la posición 1749 en el exón 3 produciendo una cambio de Asn166Asp.

CYP2D6\*7, presenta un cambio de adenina por citosina en la posición 2935 en el exón 6 que produce el cambio de His324Pro; originando una enzima inactiva<sup>22</sup>.

CYP2D6\*8, presenta una sustitución de guanina por timina en la posición 1758 iniciando el exón 3, lo que origina el codón UGA de parada y una proteína truncada.

### ALELOS CYP2D6 ASOCIADOS A METABOLISMO INTERMEDIO

Las principales variantes alélicas de actividad reducida de la enzima CYP2D6 son: CYP2D6\*10, CYP2D6\*17, CYP2D6\*18 y CYP2D6\*36.

CYP2D6\*10, presenta sustituciones de citosina por timina en la posición 100 del exón 1 y de una guanina por citosina en la posición 4180 del exón 9; produciendo cambios de Pro34Ser y Ser486Thr en la estructura de la proteína respectivamente. Los subtipos \*10A, \*10B, \*10C y \*10D comparten las dos sustituciones de nucleótidos mencionados, y se diferencian en las mutaciones silenciosas presentes en la secuencia del gen<sup>23</sup>.

CYP2D6\*17, presenta tres sustituciones nucleotídicas: una citosina por timina en la posición 1023 del exón 2, una citosina por timina en la posición 2850 del exón 6 y un cambio de guanina por citosina en la posición 4180 del exón 9; produciendo cambios de Thr107Ile, Arg296Cys y Ser486Thr respectivamente en la estructura de la proteína<sup>24</sup>.

CYP2D6\*18, presenta una inserción de nueve nucleótidos GTGCCCACT en el exón 9 entre la posición 4125 y 4133<sup>25</sup>.

CYP2D6\*36, presenta múltiples cambios nucleotídicos en el gen CYP2D6, originando lo siguiente: Pro34Ser; Pro469Ala, Trh470Ala, His478Ser, Gly479Ala, Phe481Val, Ala482Ser y Ser486Thr; que conllevan a una enzima inactiva<sup>26</sup>.

### CYP2D6 Y METABOLISMO ULTRARRÁPIDO

Los individuos portadores de alelos que llevan duplicaciones del gen CYP2D6 presentan un metabolismo ultrarrápido. Inicialmente, el CYP2D6\*2 aparecía en la duplicación, pero estudios recientes han demostrado que los CYP2D6\*1, CYP2D6\*35X2 también están presentes en duplicaciones<sup>27</sup>.

### EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD INDIVIDUAL DEL CYP2D6

La actividad del CYP2D6 se puede determinar usando un fármaco trazador como sustrato cuyo metabolismo es conocido. La excreción del compuesto o metabolitos del marcador en la orina permiten calcular la concentración del fármaco metabolizado, de esta forma se mide indirectamente la actividad de la enzima CYP2D6. Los fármacos más usados para determinar esta actividad son la esparteína, el metoprolol, la codeína y el dextrometorfano<sup>28, 29</sup> (Fig. 3). Este último, es el más usado debido a su disponibilidad como medicamento OTC (over the counter, de venta sin prescripción) en la mayoría de los países.

El análisis metabólico de fármacos en pacientes presenta serias dificultades debido a que cuando se co-administran éstos, se confunde el efecto adverso con la enfermedad. Además, si los fármacos inhiben la actividad enzimática ocasionarían la disminución de metabolitos en la orina y aparentemente se trataría de un metabolismo lento. De esta forma, se evalúa la función de la enzima y se detectan las interacciones o los defectos en el metabolismo de fármacos.

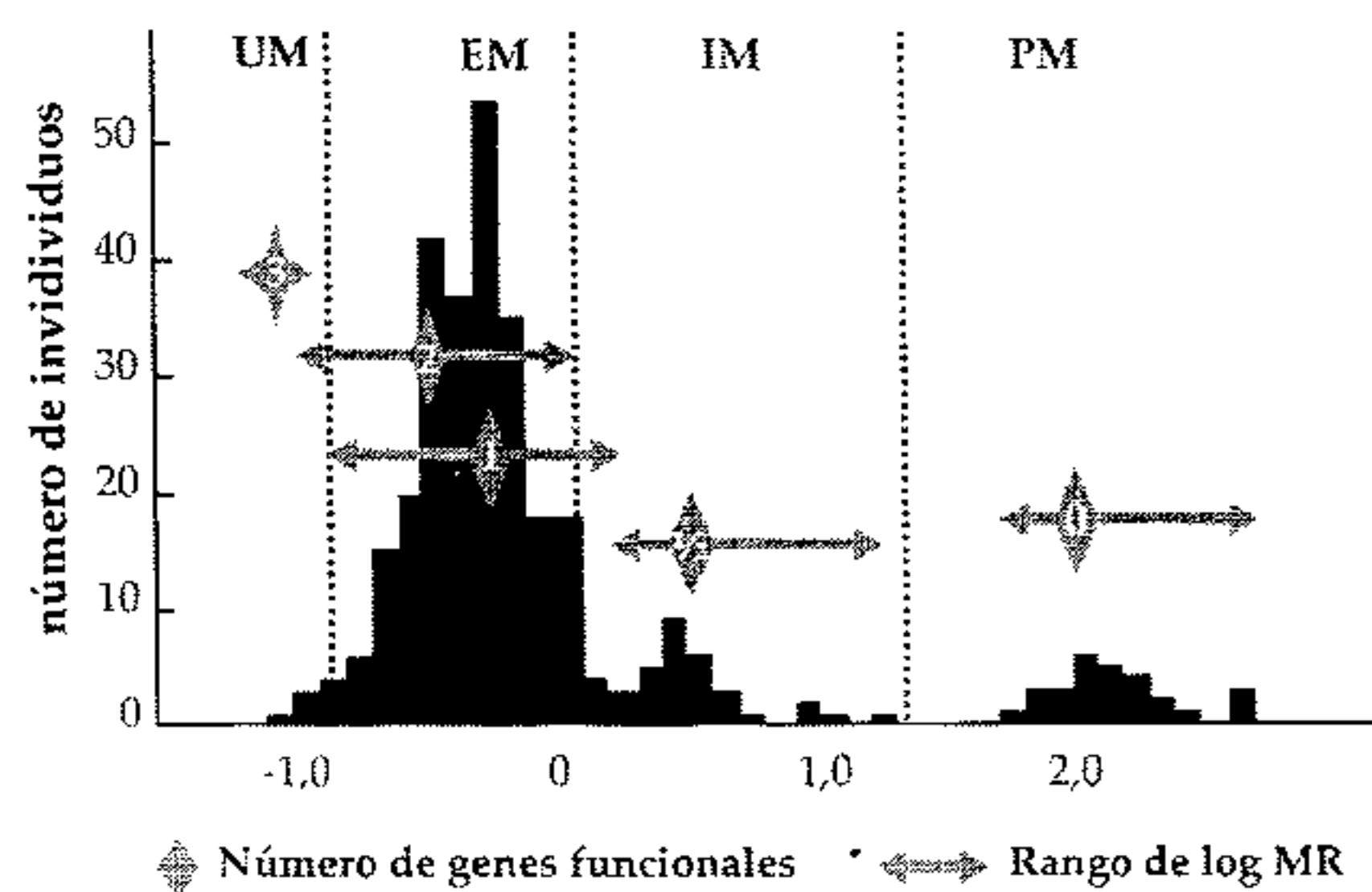


Figura 3. Histograma de frecuencias del logaritmo del coeficiente metabólico (CM) en una población evaluada con esparteína. Los genotipos con uno, dos o tres genes son indicados por las flechas<sup>30</sup>.

La genotipificación implica la identificación de mutaciones génicas específicas (Tabla 1), éstas incluyen alteraciones en la expresión por aumento (amplificación génica), ausencia (alelos nulos) o disminución de la actividad catalítica (alelos inactivos)<sup>7</sup>. Para llevar a cabo este tipo de análisis, se requiere de una pequeña muestra de sangre o tejido como fuente de ADN. Comúnmente, la PCR-RFLP (Reacción en Cadena de la Polimerasa-Polimorfismo en Longitud de los Fragmentos de Restricción) y otras variantes de la PCR son usadas para esta evaluación<sup>8</sup>. Las micromatrices también son útiles en la detección de la variación génica responsable del metabolismo y la respuesta diferenciada de los individuos a un mismo fármaco. La genotipificación clasifica a una población en estudio en cuatro grupos, en base a su capacidad de metabolización de los xenobióticos.

Tabla 1. Mutaciones más frecuentes detectadas en el gen CYP2D6

Alelo CYP2D6	Nucleótido cambiante	Actividad enzimática
*1	Alelo silvestre	Normal
*2	2850C/T	Normal
*3	2549A/ delección	Ninguna
*4	1934 G/A	Ninguna
*5	Delección del gen	Ninguna
*6	1707 T/ delección	Ninguna
*7	2935A/C	Ninguna
*8	1758 G/T	Ninguna
*9	2613-2615 del AGA	Intermedia
*10	100C/T	Intermedia
*11	883G/C	Ninguna
*12	124G/A	Ninguna
*17	1023C/T	Intermedia
Duplicación del gen	Multiplicación del gen	Incrementada (según número copias)

Los metabolizadores: a) rápidos (EM) tienen capacidad metabólica normal con dos alelos CYP2D6 activos, b) intermedios (IM) combinan un alelo activo y otro inactivo, c) lentos (PM) presentan dos alelos inactivos o uno parcialmente activo y d) ultrarrápidos (UM) incluyen tres o más alelos CYP2D6 activos debido a la amplificación génica. La ausencia de una mutación perceptible no excluye la posibilidad que un paciente tenga un metabolismo lento o intermedio.

## DOSIFICACIÓN SEGÚN FENOTIPO CYP2D6

Se recomienda que se realice el seguimiento del tratamiento en pacientes con variaciones alélicas de la enzima CYP2D6, debido a que disminuye o aumenta la capacidad de eliminar el fármaco.

Un factor limitante para correlacionar el genotipo con el fenotipo de CYP2D6 es que muchos fármacos pueden inducir o inhibir la actividad catalítica. Por consiguiente, en un individuo se puede cambiar la dosis en base al genotipo. Por ello, es importante la interpretación de los resultados en el contexto de la co-administración de otros fármacos.

Los pacientes con metabolismo rápido o intermedio pueden tener la actividad de enzima CYP2D6 inhibida por una variedad de fármacos o sus metabolitos, incluyendo muchos antagonistas del receptor de histamina H1, celecoxib, cimetidina, cocaína, quinidina, ritonavir, entre otros. El tratamiento con inhibidores de CYP2D6 puede cambiar el metabolismo rápido o intermedio a lento.

**Metabolizadores lentos.** Se deben evitar los fármacos que son modificados a su forma activa por CYP2D6, es decir, los profármacos como los opioides. Por ejemplo, el 10% de una dosis de codeína es transformado a morfina por demetilación en el hígado; mientras que se debe reducir la dosificación de los fármacos que son administrados en formas activas como por ejemplo los antidepresivos que son metabolizados por CYP2D6.

**Metabolizadores ultrarrápidos.** La dosificación para metabolizadores ultrarrápidos se debe aumentar, en el caso de fármacos que no necesiten activarse; mientras que la dosificación se debe disminuir en el caso de los profármacos como la codeína ya que causaría toxicidad con consecuencias serias.

**Metabolizadores intermedios.** Las personas de metabolismo intermedio deben empezar la terapia con la menor dosis eficaz. Los cambios de la capacidad metabólica de un individuo no cambian la acción farmacológica de la medicación, por lo tanto, los intervalos de concentración estándar del fármaco pueden ser usados para optimizar la dosificación. Un ejemplo en la práctica clínica es el metabolismo de la nortriptilina por CYP2D6 en una población que recibe la misma dosis de este fármaco se encontró que la mayoría de los pacientes requieren de 75 a 150 mg/día para obtener una

concentración plasmática terapéutica de 50 a 150 mg/L. Sin embargo, los metabolizadores lentos sólo necesitan de 10 a 20 mg/día, mientras que los ultrarrápidos de 300 a 500 mg/día.<sup>31</sup>

## VARIANTES ALELICAS CYP2D6 Y GRUPOS ÉTNICOS

Estudios en diversos grupos étnicos han descubierto la existencia de diferencias significativas en la distribución polimórfica de la enzima CYP2D6 en diversas poblaciones. Estos polimorfismos han sido ampliamente estudiados en caucásicos y orientales con resultados coherentes presentando una prevalencia de 5 a 10% de metabolizadores lentos en caucásicos (europeos y blancos norteamericanos) y 1% en orientales (chinos, japoneses y coreanos). En otro estudio se comparó la población oriental con la caucásica, y se evidenció la relación étnica y funcional de la enzima CYP2D6.<sup>32</sup>

Sin embargo, los resultados de estudios en poblaciones africanas fueron inconsistentes, ya que la prevalencia de metabolizadores lentos varía en un rango de 0 a 19%. La amplia variación del fenotipo CYP2D6 en negros africanos sugiere que esta población no es genéticamente homogénea.<sup>33</sup>

En el caso de los metabolizadores ultrarrápidos se han reportado una prevalencia de 1.5 a 29.0% en diferentes grupos étnicos. La frecuencia de la duplicación del gen CYP2D6 fue de 2 a 3% en la mayoría de poblaciones europeas y 12% en turcos. Las mayores frecuencias de metabolizadores ultrarrápidos se encuentran en Arabia Saudita y Etiopía con 21 y 29% respectivamente.<sup>33, 34</sup>

Una investigación reciente que usó debrisoquina en sujetos provenientes de Bombay en India reportó que el 2% eran metabolizadores lentos.<sup>35</sup> Estudios con dextrometorfano en una población del norte de la India presentó una frecuencia de 3% de metabolizadores lentos. En individuos de Kerala, Karnataka, Andhra Pradesh y Tamil Nadu se determinó metabolismos lentos para dextrometorfano y las frecuencias fueron de 4.8, 4.0, 1.8 y 3.6% respectivamente. La frecuencia de metabolizadores lentos al sur de la India es de 3.52%. En pobladores de la ciudad de Hyderabad se reportó una frecuencia observada de 3.2%.<sup>37-39</sup>

Se ha sugerido que las poblaciones indias y europeas tienen un ancestro común pero son genéticamente distintas de la oriental. Sin embargo, la actividad CYP2D6 en la población India demos-

tró ser un grupo separado de los caucásicos y orientales<sup>40</sup>.

**Población caucásica.** El 26% de esta población presentan alelos no funcionales, siendo el alelo\*4 el más representativo (20%), otros con menor frecuencia son: 2D6\*5 (2-7%), 2D6\*3 (1-2%) y 2D6\*6 (1%); estos alelos no funcionales están asociados con el 98% de metabolizadores caucásicos lentos. La prevalencia de los alelos CYP2D6\*9 y CYP2D6\*10 con actividad metabólica reducida presentan una frecuencia menor del 2% en la población caucásica<sup>33,34</sup>. Sin embargo, en California de Estados Unidos de Norteamérica, dos estudios realizados por Leathart y Wan encontraron frecuencias de 4 y 8% respectivamente; estos resultados justifican los estudios genéticos en diferentes poblaciones étnicas<sup>32,33</sup>.

En estudios donde se usó la esparteína como marcador metabólico, se identificó una distribución trimodal que sugiere la presencia de metabolizadores intermedios, se estimó que el 11 % de la población caucásica está relacionada a genotipos heterocigotos. El alelo CYP2D6\*41 representa del 40 al 60% de los metabolizadores intermedios<sup>33,34</sup>.

La duplicación del gen ocurre raramente en la población caucásica del 1 al 2%; sin embargo en la española, la frecuencia es de 7 a 10% de portadores de alelos duplicados o triplicados asociados con metabolismo ultrarrápido. En caucásicos, la duplicación es de aproximadamente un tercio de los ultrarrápidos dejando abierta la posibilidad de que se encuentre asociada a una variante nueva<sup>33,34</sup>.

**Población asiática.** A diferencia de la caucásica, los alelos CYP2D6\*1 y CYP2D6\*2 son dominantes, representando el 71% de todas las variantes alélicas que existen en esta población. La frecuencia de alelos no funcionales en la mayoría de poblaciones asiáticas fue de 6.4%. La frecuencia observada del alelo no funcional CYP2D6\*4, en asiáticos tiene una incidencia baja<sup>41</sup>.

El alelo CYP2D6\*5 presenta una frecuencia constante en las poblaciones asiáticas de aproximadamente 5%. El alelo CYP2D6\*10 es el más importante de actividad reducida y lo presenta más del 50% de la población. Sin embargo, existen diferencias significativas en las poblaciones, así en Malasia la frecuencia fue de 51.6% comparada con las asiáticas es menor, ya que en Guanddong, Hong Kong, Taiwán y Singapur las frecuencias detectadas del alelo CYP2D6\*10 fueron de 57.2, 64.7, 70.0 y 62.0% respectivamente<sup>42</sup>.

**Población africana.** En esta población la prevalencia de metabolizadores lentos varía de 0 a 19%, por ello ha sido agrupada en: este (Ghana y Gabón), sureste (Zimbabue, Tanzania y Venda) y norte (Etiopía). Esta última tiene una elevada frecuencia del alelo CYP2D6\*10, baja del CYP2D6\*17 y alta de genes duplicados. La frecuencia de alelos funcionales en la población africana es de 67.8% (CYP2D6\*1 y CYP2D6\*2). Los alelos no funcionales sólo lo presentan el 2%; a excepción de ghanianos que es de 7%. El alelo CYP2D6\*5 presenta una frecuencia de 3.9%; pero en la población ghaniana es del 1.0%<sup>33</sup>.

El alelo CYP2D6\*17 presenta actividad reducida del 50%; con excepción de Etiopía la frecuencia de este alelo es más elevada en etnias africanas, con una prevalencia de 24%. El alelo CYP2D6\*10 se presenta con una frecuencia de 3.0 a 8.6%; siendo Etiopía la región con mayor proporción<sup>33</sup>.

**Población latinoamericana.** En Latinoamérica existen estudios en cuatro países sobre la prevalencia de las variantes alélicas de CYP2D6. En Uruguay, se caracterizaron fenotípicamente a 302 voluntarios y se encontró una distribución trimodal con 13.9% de metabolizadores rápidos, 78.8% de intermedios y 7.3% de ultrarrápidos<sup>43</sup>. En Chile, se estudiaron a 84 voluntarios sanos de origen mapuche (pueblo indígena de la zona centro-sur de Chile); las frecuencias de CYP2D6\*1, CYP2D6\*2 y CYP2D6\*5 fueron similares a la mayoría de poblaciones, pero no se detectó CYP2D6\*3 y CYP2D6\*9<sup>44</sup>. En Colombia, se estudiaron a 121 voluntarios sanos, se detectaron los alelos funcionales CYP2D6\*2 y CYP2D6\*1 con las frecuencias de 38.8% y 37.0% respectivamente, además de los siete no funcionales que se analizaron, se detectaron los alelos \*4,\*17,\*3 y \*5 con las frecuencias de 19.4, 1.6, 1.2 y 0.8% respectivamente; mientras que los alelos \*6, \*7 y \*8 no se encontraron<sup>45</sup>. En México, se realizó la genotipificación de CYP2D6 en 243 voluntarios sanos (hijos y nietos de mexicanos) y se observó una frecuencia alélica de 19.34, 1.44, 11.21, 2.67, 12.45, 1.65 y 12.76% para CYP2D6\*2, CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, CYP2D6\*5 CYP2D6\*10, CYP2D6\*17 y CYP2D6\*XN respectivamente<sup>46</sup>.

## INHIBICIÓN E INDUCCIÓN DE LA ENZIMA CYP2D6

La quinidina es un potente inhibidor del CYP2D6 y la quinina, un diastereoisómero de la quinidina, es un inhibidor 100 veces más potente que la quinidina; sin embargo, la quinidina no es sustrato

de CYP2D6. Una dosis oral de 200 mg de sulfato de quinidina convierte al metabolizador rápido en lento. La fluoxetina, paroxetina y la propofenona son también potentes inhibidores de la enzima CYP2D6 a bajos rangos nanomolares<sup>46,47</sup>.

A diferencia de muchos miembros de la familia CYP, la enzima CYP2D6 no es afectada por el fenobarbital, clásico inductor de enzimas<sup>49</sup>. El tratamiento con rifampicina incrementa la eliminación de esparteína en un 30%, pero el índice metabólico no cambia de forma significativa. Sin embargo, disminuye en el 33% de mujeres con metabolismo rápido que usan anticonceptivos. Por otro lado, se incrementa el metabolismo del metoprolol y dextrometorfano durante el embarazo<sup>50</sup>.

## INTERACCIONES CON FÁRMACOS

La enzima CYP2D6 cuando tiene alta afinidad por un sustrato se une fuertemente, inhibiendo el metabolismo de otros compuestos de baja afinidad. Por ello, se considera esta premisa: "Si el fármaco A afecta a los CYP450, y si ésta metaboliza los fármacos B, C y D entonces el A debe afectar el metabolismo de B, C y D". Este principio se usa para decidir qué drogas usar en la práctica clínica, ya que la inhibición de la enzima CYP450 generalmente no es considerada en el tratamiento farmacológico. Cuando la biotransformación del fármaco es baja o el índice metabólico es prolongado, tal que la alta concentración en el plasma puede causar una respuesta adversa<sup>41-44</sup> o ningún efecto terapéutico, cuando la acción farmacológica depende de la activación del profármaco.

## IMPLICACIÓN CLÍNICA

Si la esparteína y la debrisoquina fueran los únicos fármacos metabolizados por CYP2D6 su estudio sólo habría sido de interés teórico, porque ambos fármacos no son esenciales. Sin embargo, numerosas investigaciones identificaron una gran variedad de estructuras químicas metabolizadas por CYP2D6. A pesar de la baja concentración de CYP2D6 en el hígado, su importancia farmacológica es vital, ya que metaboliza la cuarta parte de los fármacos que se usan en la práctica clínica.

La variación en el gen CYP2D6 es clínicamente más significativa en los antidepresivos tricíclicos, ciertos neurolépticos, antiarrítmicos, antihipertensivos,  $\beta$ -bloqueadores y derivados de la morfina. En el caso de los antidepresivos tricíclicos, tanto los fenotipos de metabolismo lento y ultrarrápido

del CYP2D6 tienen predisposición a reacciones adversas. Los metabolizadores lentos que reciben la dosis estándar de estos fármacos tendrán concentraciones tóxicas en el plasma, y presentarán efectos secundarios desagradables como xerostomía, hipotensión, sedación, temblor y en algunos casos cardiotoxicidad.

La administración de fármacos que son sustratos de CYP2D6 a individuos de metabolismo ultrarrápido pueden causar el fracaso terapéutico debido a que las concentraciones plasmáticas del fármaco a dosis estándar no estarían dentro del rango terapéutico. Por lo tanto, antes de empezar el tratamiento farmacológico con sustratos del CYP2D6 se debería determinar el tipo de metabolismo del paciente<sup>51</sup>.

Por otro lado, los metabolizadores lentos, que usan profármacos activados por CYP2D6, la eficacia terapéutica estará disminuida. Por ejemplo, los efectos analgésicos del tramadol son drásticamente reducidos en esta población.

## Polimorfismo CYP2D6 y susceptibilidad genética a enfermedades complejas

Las variantes alélicas de CYP2D6 están relacionadas con la susceptibilidad para desarrollar algunas enfermedades como: ciertos tipos de cáncer, parkinson, lupus eritomatoso, adenomas pituitarios y espondilitis anquilosante<sup>53-57</sup>.

La activación de procarcinógenos por vía CYP2D6 implicaría que los pacientes de metabolismo ultrarrápido presentarían un alto riesgo a desarrollar cáncer debido a que el CYP2D6 es responsable del metabolismo de los carcinógenos conocidos como nitrosaminas y posiblemente la nicotina. Sin embargo, la influencia de las variantes alélicas CYP2D6 en el desarrollo del cáncer es aún discutido.

El tamoxifeno es metabolizado a su metabolito activo por N-demetilación y 4-hidroxilación, mediante CYP2D6. Un bajo efecto terapéutico se observó en metabolizadores lentos, mientras que aumentó la intensidad de vómitos en sujetos que presentaron más de dos copias del gen CYP2D6, por lo que predecir el fenotipo/ genotipo es relevante antes de empezar el tratamiento<sup>58</sup>.

## Polimorfismo CYP2D6 en psiquiatría

Diversas investigaciones se han realizado para determinar el efecto de las variaciones nucleotídicas



en el gen. Así, un meta-análisis realizado por Kirchheiner<sup>59</sup> revela que aproximadamente el 50% de fármacos utilizados por pacientes psiquiátricos son metabolizados por CYP2D6. En otro estudio, se evaluó el genotipo de 100 pacientes psiquiátricos hospitalizados y se encontró que los de metabolismo lento e intermedio presentaron más efectos adversos que los rápidos y ultrarrápido. El costo de tratamiento de los pacientes con fenotipo ultrarrápido fue de 4 a 6 mil dólares más por año que los de intermedio y la duración del tratamiento fue mayor en pacientes que presentaron metabolismo lento<sup>60-63</sup>.

### CYP2D6 y desórdenes cardiovasculares

La perhexilina es un agente antianginoso, metabolizado principalmente por el CYP2D6; este fármaco de estrecho margen terapéutico produce frecuentemente efectos tóxicos. El conocimiento del genotipo del CYP2D6 podría ayudar a encontrar la dosis óptima individual y reducir los riesgos de toxicidad. Por ejemplo, se identificó a 24 pacientes tratados con metoprolol que presentaron reacciones adversas y de estos el 38% presentó el genotipo de metabolizador lento<sup>64,65</sup>.

### PERSPECTIVAS FUTURAS DEL ESTUDIO DE LA VARIABILIDAD DEL GEN CYP2D6

La determinación de los polimorfismos genéticos de CYP2D6 es de gran valor clínico para ajustar la dosificación de fármacos que son sustratos de esta enzima y que poseen una ventana terapéutica estrecha. La genotipificación de CYP2D6 mediante técnicas de biología molecular permite obtener información valiosa que ayudaría a los médicos a prescribir un fármaco según el paciente y de este modo disminuir las hospitalizaciones debidas a las reacciones adversas, o la selección alternativa de un fármaco que no sea sustrato de la enzima CYP2D6.

Recientemente la Agencia para la Administración de los Alimentos y Drogas de Estados Unidos (FDA, US Food Drug Administration) ha aprobado dos pruebas farmacogenéticas disponibles comercialmente que apoyan la personalización del tratamiento farmacológico. Estas pruebas detectan variaciones en los genes que codifican para tres enzimas metabolizadoras de drogas: CYP2D6 y CYP2C19 (Roche AmpliChip, <http://www.roche.com/>) y UGT1A1 (Molecular Assay; Third Wave Tech <http://www.twt.com/>).

Se predice que en la próxima década el mercado de las pruebas moleculares diagnósticas aumente de manera considerable, potenciado por la farmacogenética y el sueño elusivo de una medicina personalizada. El reto es manejar las expectativas de la comunidad médica y de los pacientes que han sido alentadas por las noticias repetidas de grandes descubrimientos genéticos<sup>66</sup>.

En el caso de CYP2D6, la implementación de pruebas moleculares rápidas y de gran precisión puede tener una gran aplicación clínica en psiquiatría ya que esta enzima interviene en el metabolismo de muchos antidepresivos y antipsicóticos. En particular, la genotipificación de CYP2D6 puede ser importante para los individuos metabolizadores lentos bajo tratamiento con antidepresivos tricíclicos, venlafaxina, antipsicóticos típicos y risperidona. Los individuos con metabolismo ultrarrápido también podrían beneficiarse con esta prueba, pero la habilidad para detectarlos es más deficiente<sup>67</sup>.

La determinación genética de CYP2D6 tiene la ventaja adicional de permanecer estable durante la vida de las persona, por lo que es potencialmente útil en las estrategias de prescripción racional de los medicamentos. Sin embargo, es importante señalar que el uso y la utilidad de las pruebas farmacogenéticas para reducir las reacciones adversas y mejorar la eficacia de los fármacos debe ser probada por estudios clínicos prospectivos y estudios farmacoeconómicos relacionados que demuestren el beneficio de la genotipificación para estos propósitos<sup>68</sup>.

Una de las barreras más importantes para la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica es la educación de esta disciplina, no sólo en los profesionales de la salud si no también en el público general. Los médicos clínicos tienden a ignorar la gran cantidad de información farmacogenética nueva y la ven como una carga adicional y una complicación para el complejo proceso de decisión terapéutica. Esto parece ser resultado de la falta de educación de esta ciencia y del potencial que la genómica ofrece en la aplicación médica de esta tecnología<sup>69</sup>. La educación genética a nivel de pregrado, posgrado y educación continua ha ido rezagada del enorme avance científico y técnico del área, por lo que es imperativo que el diseño de nuevos programas educativos en el área de la salud incluyan los principios y aplicaciones de la farmacogenómica para permitir a estos profesionales entender las bases moleculares de la variabilidad individual en la respuesta farmacológica y los me-

canismos moleculares de la acción de los mismos. Esta acción es vital para asegurar la implementación rápida y segura de la medicina personalizada en la práctica médica, acorde con el surgimiento de herramientas genómicas de diagnóstico para el beneficio de toda la sociedad. Aquí cabe subrayar que la implementación de la farmacogenómica en los servicios de salud deberá estar acompañada de un marco legal sólido que asegure una aplicación ética y socialmente correcta<sup>69</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shi MM, Bleavins MR, De la Iglesia FA. Pharmacogenetic application in drug development and clinical trials. *Drug Metab Dispos* 2001; 29:591-595.
2. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286: 487-491.
3. Wrington SA, Stevenes JC. The human hepatic cytochrome P450 involved in drug metabolism. *Crit Rev Toxicol* 1992; 22:1-21.
4. Gonzalez FJ. Human cytochromes P450: problems and prospects. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13:346-352.
5. Lennard MS. Genetics polymorphism of sparteine/debrisoquine oxidation: A reappraisal. *Pharmacol Toxicol* 1990; 18:393-6.
6. Brose K. Drug-metabolizing enzymes and therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Ther Drug Monit* 1996; 18: 393-396.
7. Linder MW, Prough RA, Valdes R Jr. Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency. *Clin Chem* 1997; 43: 254-266.
8. Daly AK, Brockmoller J, Broly F, Eichelbaum M, Evans WE, Gonzalez EJ *et al*. Nomenclature for human CYP2D6 alleles. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 193-201.
9. Garte S, Crosti F. A nomenclature system for metabolic gene polymorphisms. *IARC Sci Publ* 1999; 148: 5-12.
10. Ingelman-Sundberg M, Daly AK, Weber DW. Home Page of the human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature. URL: <http://www.imm.ki.se/CYPalleles>. Fecha última consulta: 09.04.2007
11. Govindaraj S, Poulos TL. The domain architecture of cytochrome P450BM-3. *J Biol. Chem* 1997; 12: 7915-7921.
12. Lewis DFV, Dickins M, Lake BG, Goldfarb PS. A molecular model of CYP2D6 constructed by homology with the CYP2C5 crystallographic template: investigation of enzyme-substrate interactions. *Drug Metabol Drug Interact*. 2003 ;19 (3):189-210
13. Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *The Pharmacogenomics J* 2005; 5: 6-13.
14. De Groot MJ, Bijloo GJ, Martens BJ, van Acker FA, Vermeulen NP. A refined substrate model for human cytochrome P450 2D6. *Chem Res Toxicol* 1997; 10: 41-48.
15. Yu AM, Idle JR, Herraiz T, Kupfer A, Gonzalez FJ. Screening for endogenous substrates reveals that CYP2D6 is a 5-methoxyindolethylamine O-demethylase. *Pharmacogenetics* 2003; 13: 307-319.
16. Mahgoub M, Idle JR, Dring LG, Lancaster R, Smith HJ. Defective N-Oxidation of sparteine in man: a new pharmacogenetic defect. *Eur J Clin Pharmacol* 1979; 22:1-21.
17. Evans DAP, Mahgoub A, Sloan TP, Idle JR, Smith RL. A family and population study of the genetic polymorphism of debrisoquine oxidation in a white british population. *J Med Gen* 1980; 17: 102-105.
18. Kroemer JJ, Eichelbaum M. 'It's the genes, stupid': molecular bases and clinical consequences of genetic cytochrome P450 2D6 polymorphism. *Life Sci* 1995; 56: 2285-2298.
19. Kimura S, Umeno M, Skoda RC, Meyer UA, Gonzalez FJ. The human debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D6) gene, a related gene, and pseudogene. *Am J Hum Genet* 1989; 45:889-904.
20. Marez D, Legrand M, Sabbagh N, Guidice JM, Spire C, Lafitte JJ, Meyer UA, Broly F. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a european population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. *Pharmacogenetics*. 1997; 7(3):193-202
21. Hanioka N, Kimura S, Meyer UA, Gonzalez FJ. The human CYP2D locus associated with a common genetic defect in drug oxidation: A G1934→A base change in intron 3 of mutant CYP2D6 allele results in an aberrant 3 splice recognitions site. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 994-1001.
22. Evert B, Ernst-Ulrich G, Eichelbaum M. A missense mutation in exon 6 of the CYP2D6 gene leading to a histidine 324 to proline exchange is

- associated with the poor metabolizer phenotype of sparteine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1994; 350(4):434-439
23. Yokota H, Tamura S, Furuya H, Kimura S, Watanabe M, Kanazawa I, Kondo I, Gonzalez FJ. Evidence for a new variant CYP2D6 allele CYP2D6J in a Japanese population associated with lower *in vivo* rates of sparteine metabolism 1993 *Pharmacogenetics*. 3: 256-263.
  24. Masimirembwa C, Persson I, Bertilsson L, Hasler J, Ingelman-Sundberg M. A novel mutant variant of the CYP2D6 gene (CYP2D6\*17) common in a black African population: association with diminished debrisoquine hydroxylase activity. *Br J Clin Pharmacol* 1996 42; 713-719.
  25. Yokoi T, Kosaka Y, Chida M, Chiba K, Nakamura H, Ishizaki T, Kinoshita M, Sato K, Gonzalez FJ, Kamataki T. A new CYP2D6 allele with a nine base insertion in exon 9 in a Japanese population associated with poor metabolizer phenotype. *Pharmacogenetics* 6: 395-401.
  26. Gaedigk A, Bradford LD, Alander SW, Leader JS. CYP2D6\*36 gene arrangements within the *cyp2d6* locus: association of CYP2D6\*36 with poor metabolizer status. *Drug Metab Dispos*. 2006; 34(4):563-569.
  27. Johansson I, Lundqvist E, Bertilsson L, Dahl ML, Sjoqvist F, Ingelman-Sundberg M. Inherited amplification of an active gene in the cytochrome P450 CYP2D locus as a cause of ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:1825-1829
  28. Desmeules JA, Kondo M, Piguet V, Allaz AF, Dayer P. Contribution of cytochrome P4502D6 phenotype of neuromodulatory of dextromethorphan. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288:607-612.
  29. Eichelbaum M, Gross AS. The genetic polymorphism of debrisoquine/sparteine metabolism-clinical aspects. *Pharmacol Ther* 1990; 46:337-394.
  30. Stephen B, Neville KA, Nguyen AT, Flockhart DA. Interethnic differences in genetic polymorphisms of CYP2D6 in the US population: Clinical implications. *The Oncologist* 2006; 11(2): 126-135
  31. Bertilsson L, Dahl M-L, Tibbring G. Pharmacogenetics of antidepressants: clinical aspects. *Acta Paediatr Scand* 1997; 96: 14-21.
  32. Lou YC. Differences in drug metabolism polymorphism between orientals and caucasians. *Drug Metab Rev* 1990; 22: 451-475.
  33. Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics* 2002; 3:229-243.
  34. Aklillu E, Persson I, Bertilsson I, Johansson I, Rodríguez F, Ingelman-Sundberg M. Frequency distribution of ultrarapid metabolizers of debrisoquine in an Ethiopian population carrying duplicated and multiduplicated functional CYP2D6 alleles. *J Pharmacol Ther* 1996; 278: 441-446.
  35. Lamba V, Lamba JK, Dilawari JB, Kohli KK. Genetic polymorphism of CYP2D6 in north Indian subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 787-791.
  36. Abraham BK, Adithan C, Shashindran CH, Vasu S, Alekutty NA. Genetic polymorphism of CYP2D6 in a keralite (South Indian) population. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 49: 285-286.
  37. Abraham BK, Adithan C, Kiran UP, Asad M, Koumaravelou K. Genetic polymorphism of CYP2D6 in Karnataka and Andhra Pradesh population in India. *Acta Pharmacol Sin* 2000; 21: 494-498.
  38. Mamidi RNVS, Satyavageswaram S, Vakka-lanka SVS, Chaluvadi MR, Katneni K, Brahma-devara N et al. Polymorphism of dextromethorphan oxidation in South Indian subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66: 193-200.
  39. Schse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum. Genet* 1997; 60: 284-295.
  40. Cavalli-Sforza LL, Piazza A, Menozzi P, Mountain J. Reconstruction of human evolution; bringing together genetic, archaeological and linguistic data. *Proc Natl Acad Sci* 1988; 76: 217-225.
  41. Lamba JK, Dhiman RK, Kohli KK. Genetic polymorphism of the hepatic cytochrome P4502C9 in North Indian Subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 422-7.
  42. García-Barceló M, Chow LY, Chiu HF, Wing YK, Lee DT, Lam KL, Waye MM. Genetic analysis of the CYP2D6 locus in a Hong Kong Chinese population. *Clin Chem* 2000; 46: 18-23
  43. Estévez FE, Giusti M, Parillo S, Prando M. Variabilidad del metabolismo oxidativo de fármacos en la población uruguaya. *Rev Med Uruguay* 1997; 13:93-100.
  44. Muñoz S, Voltrath V, Vallejos MP, Miquel JF, Covarrubias C, Raddatz A. et al. Genetic poly-

- morphism of CYP2D6, CYP1A1 and CYP2E1 in the South-Amerindian population of Chile. *Pharmacogenetics* 1998; 8 (4) 343-351.
45. Isaza CA, Henao J, López AM, Cacabelos R. Isolation sequence and genotyping of the drug metabolizer CYP2D6 gene in the colombian population. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2000; 22: 695-705.
  46. López M, Guerrero J, Jung-Cook H, Alonso ME. CYP2D6 genotype and phenotype determination in a mexican mestizo population. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 749-754.
  47. Brynne N, Svanstrom C, Alberg-Wistedt A, Hallen B, Bertilsson L. Fluoxetine inhibits the metabolism of tolterodine-pharmacokinetic implications and proposed clinical relevance. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 553-563.
  48. Jeppesen U, Gram LF, Vistisen K, Loft S, Poulsen HE, Brosen K. Dose dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluoxamine and paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol* 1996; 51: 73-78.
  49. Eichelbaum M, Mineshita S, Ohnhaus EE, Zekor C. The influence of enzyme induction on polymorphic sparteine oxidation. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22: 49-53.
  50. Kashuba ADM, Nafziger AN, Kerns GL, Leeder S, Shirey CS, Hotschall R et al. Quantification of intraindividual variability and the influence of menstrual cycle phase on CYP2D6 activity as measured by dextromethorphan phenotyping. *Pharmacogenetics* 1998; 8:403-410.
  51. Chou WH, Yan FX, de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Cronin M et al. 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: 246-251.
  52. Gasche Y, Daali Y, Fathi M, Chiappe A, Cottini S, Dayer P. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med* 2004;351:2827-2831
  53. Wolf CR, Smith CAD, Forman D. Metabolic polymorphisms in carcinogen metabolising enzymes and cancer susceptibility. *Br Med Bull* 1994; 50: 718-731.
  54. Barbeau A, Cloutier T, Roy M, Plasse L, Paris S, Poirier J. Ecogenetic of parkinsons disease: 4-hydroxylation of debrisoquine. *Lancet* 1985; 2(8466):1213-1216
  55. Kortunay S, Bozkurt A, Bathum I, Basi NE, Calguneri M, Brosen K, Kayaalp OS et al. CYP2D6 polymorphism in systemic lupus erythematosus patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55:22-25.
  56. Kelsey KT, Wrensch M, Zuo ZF, Miike R, Wiencke JK. A population-based study of the CYP2D6 and GSTT1 polymorphisms and malignant brain tumors. *Pharmacogenetics* 1997; 7:463-468.
  57. Brown MA, Edward S, Hoyle E, Campbell S, Laval S, Daly AK, Pile KD, Calin A, Ebringer A, Weeks DE, Wordworth KD. Polymorphism of the CYP2D6 gene increase susceptibility to ankylosing spondylitis. *Human Molecular Genetics* 2000; 9:1563-1566.
  58. Bonanni B, Macis D, Maisonneuve P, Johansson HA, Gucciardo G, Oliviero P, Travaglini R, Muraca MG, Rotmensz N, Veronesi U, Decensi AU. Polymorphism in the CYP2D6 tamoxifen-metabolizing gene influences clinical effect but not hot flashes: data from the Italian tamoxifen. *J Clin Oncol.* 2005; 23(36):9312-9318.
  59. 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: 442-473.
  60. Mulder H, Wilmlink FW, Beumer TL, Jedema JN, Egberts AC. The association between cytochrome P450 2D6 genotype and prescription patterns of antipsychotic and antidepressant drugs in hospitalized psychiatric patients. *J Clin Psychopharmacology* 2005; 25: 188-191.
  61. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions. A systematic review. *J Am Med Assoc* 2001; 286: 2270-2278.
  62. Pickar D, Rubinow K. Pharmacogenomics of psychiatric disorders. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 75-83.
  63. Ozdemir V, Basile VS, Masellis M, Muglia P. Pharmacogenomics and personalized therapeutics in psychiatry. *Neuropsychopharmacology* 2002; 37:495-506.
  64. Sorensen LB, Sorensen RN, Miners JO, Somogyi AA, Grgurinovich N, Birkett DJ. Polymorphism hydroxylation of perhexiline in vitro. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 635-638.

65. **Barclay ML, Sawyers SM, Begg EJ, Zhang M, Roberts RL, Kennedy MA et al.** *Correlation of CYP2D6 genotype with perhexiline phenotypic metabolizer status.* *Pharmacogenetics* 2003; 13: 627-632.
66. **Lesko LJ.** *Personalized medicine: elusive dream or imminent reality?* *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 807-816.
67. **De Leon J, Armstrong SC, Cozza KL.** *Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C9.* *Psychosomatics* 47: 75-83.
68. **Manolopoulos VG.** *Pharmacogenomics and adverse drug reactions in diagnostic and clinical practice.* *Clin Chem Lab Med* 2007; 45(7):801-814.
69. **Frueh FW, Gurwitz JH.** *From pharmacogenetics to personalized medicine: a vital need for educating health professionals and the community.* *Pharmacogenomics* 2004; 5: 571-579.