

IMPORTANCIA DE LA DETERMINACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS QUE INFLUYEN EN LA EFICACIA Y TOXICIDAD FARMACOLÓGICA EN ONCOLOGÍA

Myrna Candelaria¹, Lucía Taja-Chayeb², Silvia Vidal-Millan², Olga Gutiérrez¹, Alberto Serrano-Olvera¹, Claudia Arce-Salinas¹, Alfonso Dueñas-González³.

¹ Subdirección de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología.

² Subdirección de Investigación Básica, Instituto Nacional de Cancerología.

³ Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

RESUMEN •

LOS SISTEMAS ENZIMÁTICOS, responsables de la activación o detoxificación de citostáticos se codifican genéticamente. La frecuencia de variaciones alélicas varía en diferentes poblaciones a nivel mundial y determinan de manera importante el índice terapéutico de los medicamentos. Ejemplos de variaciones genéticas que influyen en la toxicidad a agentes de quimioterapia son los polimorfismos enzimáticos de tiopurin-metil-transferasa y dehidro-pirimidin-deshidrogenasa, que alteran el metabolismo de tiopurinas y 5-fluorouracilo, respectivamente y condicionan mayor riesgo de toxicidad severa, secundario a su administración. Así mismo, las alteraciones en las secuencias de los nucleótidos del promotor de uridin 5'difosfato glucuronil transferasa 1 a 1 se asocian con toxicidad severa, incluyendo diarrea y neutropenia, en pacientes que reciben irinotecan. La evaluación de polimorfismos previo al inicio de un tratamiento permitiría seleccionar a los pacientes para recibir un tratamiento eficaz, con menor riesgo de toxicidad severa.

Correspondencia a:

Myrna Candelaria.

Instituto Nacional de Cancerología.

Ave. San Fernando 22, Col Sección XVI. CP 14080. Del. Tlalpan. México, D. F.

e-mail: myrnac@prodigy.net.mx



INTRODUCCIÓN •

Las variaciones genéticas se relacionan con el metabolismo de los medicamentos antineoplásicos e influyen en su toxicidad y respuesta a la quimioterapia en pacientes con cáncer (1). La respuesta a los agentes de quimioterapia se determina principalmente por el genoma del tumor, pero la toxicidad depende en gran parte del genoma en los tejidos sanos (2). En general, estos medicamentos tienen un índice terapéutico reducido, por lo que es necesario el desarrollo de investigaciones dirigidas a la búsqueda de polimorfismos aislados que permitan comprender las variaciones genéticas en vías farmacológicas para prescribir una dosis óptima con menor riesgo de toxicidad y probablemente con mayor tasa de respuesta (3,4).

El desarrollo de toxicidad severa requiere con frecuencia de tratamiento médico hospitalario. En Estados Unidos se informó que más de 2 millones de pacientes hospitalizados tienen eventos adversos serios, que condicionan más de 100,000 muertes (5,6). En otros países, como el Reino Unido, el manejo de complicaciones secundarias a quimioterapia incrementó los costos hospitalarios en el 2% y los costos relacionados al tratamiento hasta en 15% (7,8). Por lo anterior, sería ideal evaluar de manera individual la dosis en función de los determinantes genéticos de la toxicidad y eficacia farmacológica.

Se denominan polimorfismos a las variantes alélicas que se presentan con una frecuencia mayor al 1% (9,10). Los polimorfismos de nucleótidos aislados (SNPs) constituyen más del 90% de las variaciones genéticas en el genoma humano. Las variaciones restantes se producen por inserciones, deleciones, duplicaciones repetidas y microsatélites (8).

En esta revisión se resumen los principales polimorfismos conocidos, que influyen en las vías metabólicas de agentes de quimioterapia, así como la importancia de esta variación genética en el desarrollo de toxicidad a corto y mediano plazo.

I. GENES ÚNICOS/POLIMORFISMOS AISLADOS •

Los polimorfismos genéticos incluyen repeticiones

de nucleótidos, deleciones, inserciones y sustituciones de nucleótidos aislados que influyen en la expresión y/o función de los genes (11,12). Se asocian con diferencias interindividuales de la eficacia y toxicidad de medicamentos y están presentes en el 93 % de los genes conocidos. En el *Cuadro 1* se resume la frecuencia en diferentes poblaciones de los polimorfismos conocidos en las vías metabólicas relacionados con agentes citotóxicos.

POLIMORFISMOS DE GENES ESPECÍFICOS •

TIOPURIN METIL TRANSFERASA (TPMT)

Los polimorfismos del gen que codifica a la TPMT constituyen uno de los ejemplos clínicos de farmacogenómica más desarrollados. Esta enzima citoplásmica se encuentra en procariontes y eucariontes. Se describió originalmente en el riñón e hígado de ratas y ratones, posteriormente se demostró en la mayoría de tejidos humanos. La TPMT humana tiene una masa molecular de 28 kDa y se compone de 245 aminoácidos y no depende de metal. Cataliza la S-metilación de las tiopurinas, incluyendo azatioprina, 6-MP y tioguanina, medicamentos que se indican en el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica, como inmunosupresores para enfermedades inflamatoria, enfermedades reumáticas severas o posterior al trasplante de órganos (13,14). No se conoce el sustrato natural para TPMT.

La actividad de la TPMT se ve modificada por polimorfismos genéticos y mutantes alélicos con herencia codominante. Aproximadamente 90% de los individuos tienen actividad elevada (tipo silvestre), 10% tienen actividad moderada (individuos heterocidos) y 0.3% no tienen actividad enzimática detectable, porque heredan los dos alelos no funcionales (15).

Actualmente se conocen 13 polimorfismos (10,16) y la mayoría se localizan en los exones 5, 7 o 10. La forma silvestre se conoce como TPMT*1. La mayoría de polimorfismos de nucleótidos aislados que se conocen para TPMT son funcionales, sea a través de la sustitución de aminoácidos (TPMT*2,

CUADRO 1•

FRECUENCIA DE POLIMORFISMOS EN EL METABOLISMO DE AGENTES CITOTÓXICOS.

ENZIMA / VIA METABÓLICA	POLIMORFISMO	FÁRMACO	POBLACIÓN EVALUADA	FRECUENCIA (%)	SIGNIFICADO CLÍNICO.
DPD	Mutación puntual	Fluoropirimidinas	Caucásicos	0.1 - 3	Mayor toxicidad: Neurotoxicidad, mielosupresión.
TS	Repetición duplicada (en tandem), deleción	Fluoropirimidinas	Caucásica	27 - 56	Resistencia a 5-FU.
TPMT	Inestabilidad de la proteína	Tiopurinas	Caucásicos Africanos Europea China, Japón Argentina	0.2 -10.1 5.4 - 76.6 3.7 - 10.6 0.8 - 4.7 8.2	Aguda: Mielosupresión. Crónica: Neoplasias secundarias.
Glutation transferasa	Deleción. Mutación puntual	Inhibidores de topoisomerasa II Alquilantes			Mayor toxicidad y efectos anti-tumorales.
Glucuronosil transferasa	Repeticiones TA en el promotor	Irinotecan	Caucásicos	33 %	Aumento de diarrea, mielosupresión.
5,10 MTHFR	Mutación puntual proteína inestable	Metotrexate	Caucásicos, americanos, africanos	2 %	Mayor riesgo de mucositis.
ERCC1	Mutación puntual	Compuestos con platino			Menor tasa de respuesta y supervivencia.
CDA	Mutación puntual	Gemcitabina			
CYP3A4	Polimorfismos en la región del promotor	Epidofilotoxinas			Mayor riesgo de presentar leucemias en el tipo "silvestre".
CYP2D6*4	Defecto de unión, proteína no funcional	Antagonistas HT3	Caucásicos, Asiáticos, Africanos, Población del Mediterráneo.	1 - 5 7 - 1 2 0 - 2 29 10 - 21	Metabolizadores ultra-rápidos. Menor eficacia terapéutica.

*3^a, *3B, *3C, *3D, *5, *7 y *8), formación de un codón de término temprano (TPMT *3D) o destrucción de un sitio de unión (TPMT*4). La primera variante alélica que se identificó contiene una transversión en la posición 238 G->C, que permite la sustitución del anillo rígido de prolina por un residuo más flexible de alanina (Ala80Pro). Como consecuencia, cambia la estructura terciaria de la proteína, lo que permite inestabilidad de la proteína y disminución de su actividad catalítica (17).

La variante, TPMT*3A contiene dos polimorfismos de transición (18) uno en el exón 7 (460 G->A) y el otro en el exón 10 (719 A->G), cada uno sustituye a un aminoácido, mientras que la variante TPMT*3C contiene solamente el cambio en el exón 10 (719 A->G) (19).

Adicionalmente, los polimorfismos de TPMT que no alteran los aminoácidos codificados se localizan en los intrones y se han identificado dentro del exón 3, y dos polimorfismos aislados dentro de los exones 5 y 12.

La frecuencia y tipo de polimorfismos de TPMT varía en diferentes poblaciones, como ejemplo el TPMT*3^a es el alelo mutado con mayor prevalencia en poblaciones caucásicas, argentinas y europeas. Por el contrario, TPMT*3C se ha encontrado solamente en población africana y japonesa (15,20-28).

Implicaciones prácticas:

Evans y cols (29) informaron que los pacientes con intolerancia medular a 6-MP eran fenotípicamente diferentes en TPMT. Se documentó una concordancia en los pacientes con disminución de la actividad enzimática y la necesidad de ajuste de dosis: los pacientes homocigotos requerían reducción del 90 % de la dosis (50- 94 %). Otros autores recomendaron iniciar con 6-10 % de la dosis estándar de tiopurinas. Sin embargo, los pacientes heterocigotos requirieron reducción del 20 al 50 % de la dosis (30), así la mayoría de autores recomiendan iniciar con dosis completas en los pacientes heterocigotos y vigilar estrechamente para evitar toxicidad (14).

En la actualidad, se conoce que la variación en la sensibilidad interindividual a tiopurinas se determina

por polimorfismos genéticos comunes que afectan al gene TPMT. Su detección, previo a la administración de tiopurinas, puede ser de utilidad (31-33).

TIMIDILATO SINTETASA (TS)

La TS tiene un papel importante en el metabolismo de pirimidinas. Esta enzima se requiere para la síntesis de pirimidinas, junto con el cofactor metilo y cataliza la metilación de dUMP a dTMP. Como análogo de pirimidina, el metabolito de 5-FU, FdUMP forma un complejo ternario estable con TS y el cofactor metilo, bloqueando la producción de d'TMP e inhibiendo la síntesis de DNA (Figura 1). Se conocen tres polimorfismos en el gene TS (TYMS):

- Una repetición de 28 pares de bases en la región del promotor (TSER), la cual varía de dos (TSER*2) a nueve (TSER*9) copias duplicadas. Los alelos más comunes son TSER*2 y TSER*3 (34,35). El mayor número de repeticiones se encontraron en población africana y se desconoce su papel en la expresión de TS.
- En la segunda repetición del alelo TSER*3, que también afecta el nivel de expresión de TS, al evitar el sitio de unión USF-1. Los resultados preliminares muestran un alelo común (llamado 3RG) en el 56% de la población caucásica (36).
- El tercer polimorfismo en el gen TYMS consiste en una deleción de 6 pares de bases, que se localiza en la región no traducida 3' (UTR), adyacente al codón de detención. Esta deleción se encuentra en el 27% de la población caucásica (37, 38) y se asocia con menor respuesta al tratamiento con 5-FU.

Implicaciones prácticas.

La sobreexpresión de TS se asocia con resistencia al 5-FU y a otros inhibidores de TS. En 2001 Villafranca (37) estudió TSER en 65 pacientes con cáncer de recto que se trataron con quimiorradioterapia. Más del 60% de los pacientes con por lo menos un alelo TSER*2 respondieron al tratamiento, mientras que solamente en el 22% de los pacientes homocigotos para TSER*3 se redujo el tumor (P=0.002). Se requieren de estudios con mayor número de pacientes para definir el papel del polimorfismo de TSER durante el tratamiento con fluoropirimidinas.

FIGURA 1.

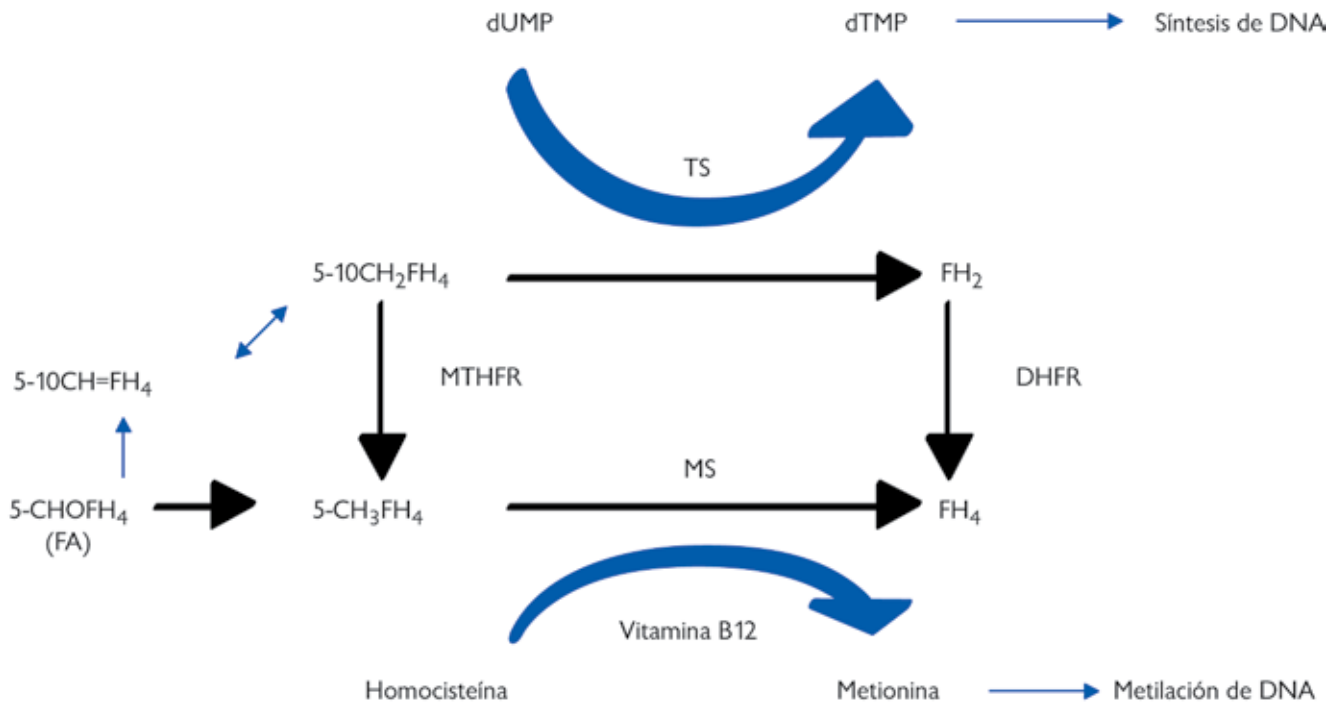
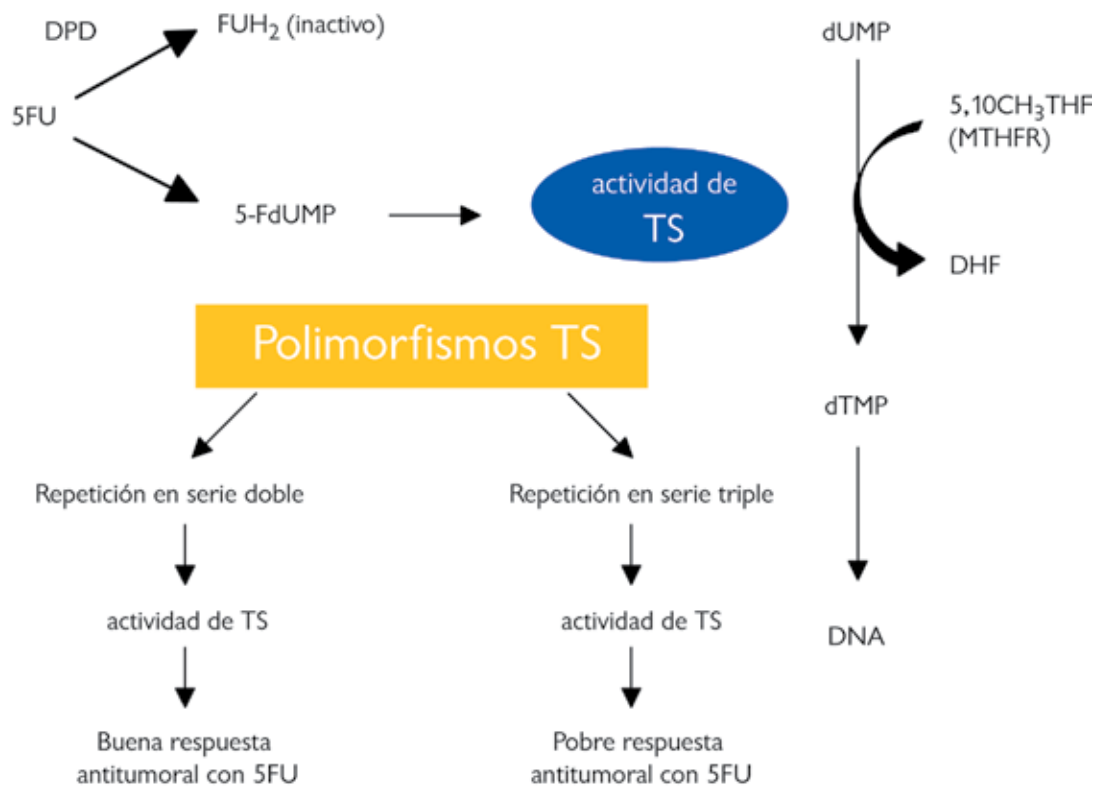


FIGURA 2.



De manera adicional, un estudio realizado en 208 pacientes con cáncer colorectal y 675 controles, sugirió que el alelo 3RG tiene un papel funcional, con incremento de 1.3 veces el riesgo de cáncer colorectal en la población con el alelo 3RG.

McLeod y cols (38) demostraron que los pacientes homocigotos para la secuencia de 6 pares de bases responden con mayor frecuencia a los regímenes con 5-FU y que también la delección de este alelo se asocia con disminución de la respuesta a quimioterapia con 5-FU.

Se requieren estudios a mayor escala que evalúen cada polimorfismo de TS, de manera individual y del haplotipo para determinar la necesidad de su evaluación previa a la administración de esquemas de quimioterapia con 5-FU.

DIHIDROPIRIMIDIN DESHIDROGENASA (DPYD)

Las fluoropirimidinas se utilizan en el tratamiento de diferentes tumores sólidos, como el cáncer de mama y colorectal. En el hígado, más del 80% del 5-FU se inactiva por DPYD. Aproximadamente 3% de la población son heterocigotos para mutaciones que inactivan DPYD, la proporción de individuos homocigotos para estas mutaciones es de 0.1% (40,41). Los pacientes heterocigotos tienen deficiencia parcial y también desarrollan toxicidad, puesto que la herencia de DPYD es autosómica codominante.

Existen por lo menos 30 mutaciones (42-56); aproximadamente 20 son funcionales para el gen DPYD y en algunas existe controversia sobre su actividad (57). Sin embargo, muchos de estos polimorfismos no se asocian de manera definitiva con alteración en la actividad de DPYD. La alteración más consistente es para el alelo DPYD*2^a, donde existe una mutación (G→A), que rompe el exón 14 permite la producción de mRNA truncado, con la formación subsecuente de una proteína defectuosa. Esta forma de DPYD se degrada rápidamente y disminuye la actividad enzimática de DPYD (58, 59).

Implicaciones prácticas.

DPYD*2A se asocia con toxicidad letal (60, 61). La deficiencia total de DPYD disminuye el metabo-

lismo de pirimidinas e incrementa por lo menos 4 veces el riesgo de toxicidad severa o fatal con dosis habituales de 5-FU; con frecuencia se acompaña de neutropenia febril o agranulocitosis y alteraciones neurológicas (62).

El 5-FU puede removerse con hemodiálisis o hemoperfusión, en los pacientes con deficiencia de DPYD que fueron tratados con este fármaco. También se pueden administrar nucleósidos de pirimidina, timidina o uridina para el manejo de la toxicidad. Desafortunadamente, la mayoría de los casos con deficiencia de DPYD se sospechan posterior al desarrollo de toxicidad severa, como agranulocitosis, cuando requieren de cuidado de soporte intensivo con factores de crecimiento estimuladores de colonias, cobertura apropiada con antibióticos, así como soporte apropiado de líquidos y electrolitos con hospitalización en la unidad de cuidados intensivos.

Debido a la prevalencia de DPYD*2A en pacientes con toxicidad severa secundaria al 5-FU, en comparación con individuos normales, se considera que los pacientes deben evaluarse para esta mutación (63). La aplicación rutinaria de la información farmacogenética de DPYD a la práctica clínica aún está por desarrollarse. Hasta la fecha, el método más útil para determinar el fenotipo usa un radioensayo que evalúa la actividad de DPYD en linfocitos humanos periféricos. Recientemente surgió una “prueba de aliento de uracilo”, que utiliza [2-13C]uracilo por vía oral, que libera el carbono-2 del uracilo como 13C02 en presencia de DPYD activa (64).

METILEN-TETRAHIDROFOLATO REDUCTASA (MTHFR)

La MTHFR regula la cantidad de folato intracelular para la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos. La MTHFR convierte al 5,10 metileno tetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato, un donador de grupo metilo necesario para la conversión de homocisteína a metionina durante la síntesis de proteínas (65) (Figura 2). Esta enzima mantiene los niveles normales de folato reducido y homocisteína y su deficiencia produce enfermedades neurológicas y vasculares. Se conocen dos polimorfismos del gen de la

MTHFR, el primero es un polimorfismo genético común con una transición C->T en el nucleótido 677, que permite la sustitución de alanina por valina; esta variante es termolábil *in vitro* y tiene 35% de la actividad enzimática. Este polimorfismo C677T altera la distribución de folatos intracelulares y favorece la retención del folato destinado para la síntesis de purinas y pirimidinas (66). El segundo polimorfismo se localiza en la posición 1298C;Glu429A, y también disminuye la actividad de la MTHFR.

Implicaciones prácticas.

Los individuos homocigotos con mutantes TT o heterocigotos con el genotipo CT tienen menor actividad de MTHFR y en general, niveles inferiores de folatos, en comparación con el genotipo CC (67). El significado clínico de este polimorfismo parece depender de la ingesta de folatos en la dieta, la cual es diferente en países con cereales suplementados con folato, en comparación con los no suplementados. Un estudio fase I, que incluyó a pacientes tratados con CPT-11/raltitrexed demostró la relevancia de la mutación C677T: el genotipo TT protegió de la toxicidad asociada a raltitrexed, al compararlos con los pacientes CC/CT (68).

También existe una reducción en el riesgo de leucemias agudas en el adulto y población pediátrica (69, 70), así como de cáncer de colon (71) en individuos con el segundo polimorfismo (posición 1298C;Glu429A).

IRINOTECAN y UGT1A1

El irinotecan es un análogo de campotecina y se utiliza para el tratamiento del cáncer colorectal, pulmón y otros tumores sólidos. La forma activa del irinotecan, SN-38 se inactiva por glucuronidación a través de un miembro de la familia UDP-glucuronosiltransferasa, por lo que la farmacogenética del irinotecan (CPT-11) involucra esta vía de forma primaria. El sustrato endógeno del UGT1A1 hepático es la bilirrubina. También inactiva al SN-38 a su forma polar glucorónido SN-38, el cual se elimina por bilis y orina (72).

La repetición del dinucleótido TATA en el promotor del UGT1A1 altera la vía del UGT1A1 (73). El número de repeticiones de TA varía de cinco a

ocho copias, el alelo más común es la repetición de seis TA, presente hasta en el 33% de la población caucásica (UGT1A1*28) (74).

Implicaciones prácticas.

La toxicidad dosis limitante del irinotecan consiste en diarrea y leucopenia (72), estos efectos tóxicos se asocian con una formación excesiva del SN-38. Varios estudios demostraron la asociación entre pacientes con el alelo UGT1A1*28 y disminución de la expresión de UGT1A1 y, en consecuencia disminución de la glucuronidación de SN-38 (75). La disminución de UGT1A1 se asocia con riesgo elevado (aproximadamente 4 veces) de toxicidad severa con irinotecan, incluyendo diarrea y neutropenia (76,77). Un estudio prospectivo en pacientes con cáncer tratados con 300 mg/m² de irinotecan mostró que la presencia del alelo UGT1A1*28 alteró la disponibilidad de SN-38 (74). En los últimos meses, el North Central Cancer Treatment Group demostró en el estudio N9741 que los pacientes en tratamiento con irinotecan y homocigotos para el alelo más frecuente (seis repeticiones TA) tuvieron menor tasa de neutropenia grado 4 (8.6%), en comparación con aquellos portadores del genotipo 7/7 (36%) (78).

Así, la evaluación de la presencia del alelo UGT1A1*28, previo a la administración del irinotecan puede predecir el riesgo de toxicidad severa, permitiendo seleccionar dosis menores u otras opciones de manejo.

GENE ERCC1 Y QUIMIOTERAPIA CON PLATINO

Los análogos del platino (cisplatino, carboplatino y oxaliplatino) se utilizan en el tratamiento de varios tumores sólidos, incluyendo cáncer gastrointestinal, testicular, de pulmón, ovario y mama. Se conoce que el éxito de estos medicamentos depende de su capacidad de formar aductos con el DNA y de variaciones genéticas involucradas en las vías de escisión y reparación, que pueden influir en la respuesta a la quimioterapia con platino (79).

Implicaciones prácticas.

Actualmente se conoce que las variaciones comunes de los genes XPD y XRCC1 predicen la

evolución clínica después de la administración de quimioterapia basada en platino. Un estudio retrospectivo, en pacientes con cáncer colorectal tratados con oxaliplatino más 5-FU, demostró menor tasa de respuesta y supervivencia en los portadores del polimorfismo XPD_{Lys751Gln} (hetero-/homocigoto), en comparación con los homocigotos para el genotipo *Lys751/Lys751* (80).

Un estudio prospectivo, fase II que incluyó a pacientes con cáncer de mama metastático evaluó el impacto de XPD común (C156A, Asp312Asn y Lis751Gln) y los polimorfismos de SRCC1(Arg399Gln) en mujeres tratadas con docetaxel y carboplatino, como primera línea de manejo. Las pacientes con el genotipo XPD 312Asp/Ast (silvestre) respondieron con menor frecuencia (50%) y tuvieron menor beneficio clínico (50%), en comparación con las pacientes que solamente tuvieron un alelo Asn (tasa de respuesta 56%) y también mayor beneficio clínico (67%). Las pacientes homocigotas para el genotipo XPD 312 Asn/Asn tuvieron el mayor beneficio clínico (88%, p=0.07).

CITIDIN DEAMINASA (CDA) Y GEMCITABINA

La gemcitabina (2',2' fluorodeoxicidina) es un medicamento antineoplásico activo contra diferentes tumores sólidos. Sus mayores efectos adversos son leucopenia, anemia, trombocitopenia, debilidad generalizada y emesis. En general, se tolera adecuadamente en combinación con cisplatino. Sin embargo, no es predecible el desarrollo de toxicidad hematológica que requiera de manejo intrahospitalario (81). Gemcitabina tiene una vía metabólica compleja, ingresa al interior de la célula por transportadores de nucleósidos y después se fosforila al metabolito activo 2',2'-difluorodeoxicidina cinasa (DCK). El incremento de las concentraciones intracelulares de dFdCTP puede inhibir a la dCMP deaminasa y disminuir el catabolismo de dFdCMP, permitiendo la auto-potenciación de la actividad citotóxica de dFdC (82). Por otra parte, el incremento de la actividad de CDA aumenta la degradación de gemcitabina antes de su ingreso a la célula (83,84).

Se conocen 14 variantes genéticas entre los 13 genes involucrados en las vías metabólicas de la gemcitabina (85). Existen tres polimorfismos de nu-

cleótidos aislados en el gen CDA: 1) CDA435C->T no codifica cambios en los aminoácidos; 2) CDA 79 A->C codifica un cambio de lisina a ácido glutámico (K27Q); 3) CDA 208G->A codifica la sustitución del aminoácido alanina por treonina (A70T).

Los genes involucrados en el gen DCK no codifican cambios en los aminoácidos. Se conoce un polimorfismo en el nucleótido 315 del gen DCTD (T->C). También se ha identificado un polimorfismo en POLA2, que codifica para el cambio de una glicina a arginina (G583R). Existen cinco polimorfismos en los genes transportadores de nucleótidos. SLC28A1 1383C->T y SLC29A1. También existe una delección 3'UTR y una repetición en la región promotora del gen TYMS. Los genes que presentan mayor variación genética son: CDA, DCK, SLC28A1 y TYMS (86).

Implicaciones prácticas.

La actividad de CDA se afecta por el polimorfismo que codifica un cambio de aminoácido cerca del sitio activo de esta proteína (87) y existe el caso de una paciente con cáncer de páncreas que tuvo toxicidad severa hematológica y no hematológica durante el primer ciclo de quimioterapia con gemcitabina, con AUC de gemcitabina hasta 5 veces mayor, que el promedio encontrado en otros pacientes tratados con la misma dosis (88).

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR TIPO 3 DE 5-HIDROXITRIPTAMINA (5-HT₃) Y LA ENZIMA P450

Los antagonistas del receptor de serotonina disminuyen la incidencia de náusea y vómito en pacientes que reciben quimioterapia (89). Las enzimas del citocromo p450 metabolizan diferentes fármacos; la mayoría a través del CYP3A4, seguidos del CYP2D6, 2C9, 2C19, 2E1, 2A6 y 1A2, incluyendo a los antagonistas del receptor de serotonina: tropisetron y dolasetron a través del CYP2D6, ondansetrón parcialmente por CYP2D6, pero también mediante CYP3A4, 2E1 o 1A2, y granisetron primordialmente por CYP3A4 (101-106). Con excepción de CYP2D6, todas estas enzimas son inducibles.

Implicaciones prácticas.

Aproximadamente 20-30% de los pacientes no

responden satisfactoriamente a los antagonistas de los receptores de serotonina (89). Se conoce que los metabolizadores ultrarrápidos, que resultan de dos genes activos duplicados o amplificación del gen CYP2D6 depuran con mayor velocidad estos fármacos. Por otro lado, las mutaciones o deleciones de CYP2D6 se presentan en aproximadamente 10% de la población general y se asocian con un fenotipo metabolizador lento. La proporción de metabolizadores lentos y ultrarrápidos varía en diferentes poblaciones. Candiotty (96) evaluó la incidencia de náusea y vómito postoperatorio en pacientes tratados con ondansetrón. Los pacientes con una, dos o tres copias de DYP2D6 tuvieron vómito en el 27, 14 y 30% de los casos. Sin embargo, cuando se analizaron por fenotipo, la incidencia de vómito en los metabolizadores pobres, intermedios, extensos y ultrarrápidos fue de 8, 17, 15 y 45%, respectivamente. Estos resultados demostraron que el tratamiento antiemético mejora al determinar a los respondedores con bases farmacogenéticas, lo que permitiría al clínico predecir que pacientes requerirán un tratamiento específico y adaptar la dosis individual del antiemético.

II. VÍAS POLIGÉNICAS •

Los ejemplos antes señalados muestran la utilidad

de evaluar la presencia de polimorfismos bien identificados para ofrecer el tratamiento más eficaz y mejor tolerado. Desafortunadamente los genes no actúan de manera aislada y a menudo se involucran en vías metabólicas complejas en la célula antes de su conversión a las formas activas o inactivas. Como ejemplo, el 5-FU utiliza la vía metabólica de las pirimidinas y variaciones en los genes DPYD y TYMS pueden afectar la toxicidad sistémica y/o respuesta tumoral. Es necesaria la integración del análisis de vías metabólicas en estudios clínicos para predecir la actividad de la quimioterapia y respuesta (33,97).

CONCLUSIONES •

La posibilidad de predecir una respuesta, así como toxicidad potencialmente letal en pacientes que reciben quimioterapia, permitiría el uso individualizado de estos medicamentos, que tienen un índice terapéutico estrecho. Estos avances y aplicaciones han permitido la evolución de la farmacogenética a la farmacogenómica. Sin embargo, aún falta evaluar en estudios prospectivos y aleatorios el papel de los polimorfismos enzimáticos, así como la integración del análisis de vías metabólicas para establecer lineamientos que puedan ser utilizados en el manejo estándar de pacientes con cáncer.

REFERENCIAS •

1. Ulrich CM, Robien K, McLeod H. Cancer Pharmacogenetics: Polymorphisms, pathways and beyond. *Nat Rev Cancer* 2003; 3:91-2-920 •
2. Relling MV, Cervieux T. Pharmacogenetics and cancer therapy. *Nat Rev. Cancer* 2001; 1:99-108 •
3. Ulrich CM, Robien K, Sparks R: Pharmacogenetics and folate metabolism; a promising direction. *Pharmacogenomics* 2002; 3:299-313 •
4. Kallioniemi O: Profile of a tumour. *Nature* 2004; 428:379-382 •
5. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *J Am Med Ass* 1998; 279:1200-1205 •
6. Nebert D, Jorge-Neber L, Vessell ES: Pharmacogenomics and 'individualized drug therapy'. *Am j Pharmacogenomics* 2003; 3:361-370 •
7. Wilfen P, Gill M, Edwards J, Moore A: Adverse drug reactions on hospital patients: a systematic review of the prospective and retrospective studies. *Bandolier Extra* 2002; <http://www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/extra.html> •
8. Marsh S, McLeod HL: Cancer pharmacogenetics. *Br j Cancer* 2004; 90:8-11 •
9. Evans WE, Relling MV: Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286:487-491 •
10. Donnelly JG: Pharmacogenetics in cancer chemotherapy. Balancing toxicity and response. *Ther Drug Monit* 2004; 26:231-235 •
11. Watters JW, McLeod HL: Cancer pharmacogenomics: current and future applications. *Biochim Biophys* 2003; 2:99-111 •
12. McLeod H, Jinsheng Y: Cancer Pharmacogenetics: SNPs, chips, and the Individual Patient. *Cancer Invest* 2003; 21 :630-640 •
13. Evans WE: Pharmacogenetics of thiopurine S-methyltransferase and thiopurine therapy. *Ther Drug Monit* 2004; 26:186-191 •
14. Krynetski E, Evans WE: Drug methylation in cancer therapy; lessons from the TPMT polymorphism. *Oncogene* 2003; 22:7403-7413 •
15. Yates Cr, Krynetski EY, Loennechen T, Fessing MY, Tai HL, Pui CH y cols: Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance. *Ann Intern Med* 1997; 126:608-614 •
16. Undqvist M, Haglund S, Almer S, Peterson C, Taipalensu J, Hertvig E, y cols: Identification of two novel sequence variants affecting thiopurine methyltransferase enzyme activity. *Pharmacogenetics* 2004; 14:261-265 •
17. Krynetski EY, Schuetz JD, Galpin AJ, Pui CH, Relling MV, Evans WE: A single point mutation leading to loss of catalytic activity in human thiopurine S-methyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92:949-953 •
18. Tai HL, Krynetski EY, Yates CR, Loennechen T, Fessing MY, Krynetskaia NF y cols: Thiopurine S-methyltransferase deficiency; two nucleotide transitions define the most prevalent mutant allele associated with loss of catalytic activity in Caucasians. *Am j Hum Genet* 1996; 58:694-702 •
19. Loennechen T, Yates CR, Fessing MY, Relling MV, Krynetski EY, Evans WE. Isolation of a human thiopurine S-methyltransferase (TPMT) complementary DNA with a single nucleotide transition A719G (TPMT*3C) and its association with loss of TPMT protein and catalytic activity in humans. *Clin Pharm Ther* 1998; 64:46-51 •
20. McLeod HL, Coulthard S, Thomas AE, Pritchard SC, Kinney DJ, Richards SM y cols: Analysis of thiopurine methyltransferase variant alleles in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br j Haematol* 1999; 105:696-700 •
21. Haglund S, Undqvist M, Almer S, Peterson C, Taipalensu J: Pyrosequencing of TPMT alleles in a general Swedish population and in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Chem* 2004; 50: 288-295 •
22. Hon VV, Fessing MY, Pui CH, Relling MV, Krynetski EY, Evans WE: Polymorphism of the thiopurine S-methyltransferase gene in African-Americans. *Hum Mol Genet* 1999; 8:371-376 •
23. Indjova I, Atanasova S, Shipkova M, Armstrong VW, Oellerich M, Svinarov D: Phenotypic and genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase polymorphism in the Bulgarian population. *Ther Drug Monit* 2003; 25: 631-636 •
24. Larove IE, de Kremer RD, Lambooy IH, De Abreu RA: Genetic polymorphism of thiopurine S-methyl transferase in Argentina. *Ann Clin Biochem* 2003; 40:388-393 •
25. Rossi AM, Bianchi M, Guarnieri C, Barale R,

- Pacilici GM: Genotype- phenotype correlation for thiopurine S-methyltransferase in healthy Italian subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2001; 57:51-54 •
26. Collie-Duguid ES, Pritchard SC, Powrie RH, Sludden J, Collier DA, Li T y cols: The frequency and distribution of thiopurine methyltransferase alleles in Caucasian and Asian populations. *Pharmacogenetics* 1999; 9:37-42 •
27. Hiratsuka M, Inoue T, Omori F, Agatsuma Y, Mizugaki M: Genetic analysis of thiopurine methyltransferase polymorphism in a Japanese population. *Mutat Res* 2000; 448:91-95 •
28. Otterness D, Szumlanski C, Lennard L, Klemetsdal B, Aarbakke J, Park-Hah JO y cols: Human thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: gene sequence polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62:60-73 •
29. Evans WE, Hon YY, Bomgaars L: Preponderance of thiopurine S- methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. *J Clin Oncol* 2001; 19:2293-2301 •
30. Innocenti F, Ratain MJ: Update on pharmacogenetics in cancer chemotherapy. *Eur J Cancer* 2002; 38:639-644 •
31. Ma XI, Zhu P, Wu My, Li ZG, Hu YM: Relationship between single nucleotide polymorphisms in thiopurine methyltransferase gene and tolerance to thiopurines in acute leukemia. *Zonghua Er ke Za Zhi* 2003; 41:929-933 •
32. Dubinsky MC: Optimizing immunomodulator therapy for inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2003; 5:506-511 •
33. Candelaria M, Arce-Salinas C, Serrano-Olvera A, Dueñas-González A: Genetic determinants of Cancer Drug efficacy and toxicity. Practical considerations and perspectives. *Anticancer Drugs*. 2005; 16: 923-33 •
34. Marsh S, Ameyaw MM, Githan'a J, Indalo A, Ofori-Adjei D, McLeod HL: Novel thymidylate synthase enhancer region alleles in African population. *Hum Mutat* 2000;20:174-179 •
35. Marsh S, McKay JA, Casidy J, McLeod HL: Polymorphism in the thymidylate synthase promoter enhancer region in colorectal cancer. *Int J Oncol* 2001; 19:383-386 •
36. Mandola MV, Stoehlmacher J, Muller-Weeks S, Cesarone G, Groshen S, Tsao-Wet DD y cols: A novel SNP within the tandem repeat polymorphism of the thymidylate synthase gene abolishes USF-1 binding and predicts outcome of metastatic colorectal carcinoma treated with 5-FU. *Proc Am Ass Cancer Res* 2003; 44:597 •
37. Ulrich CM, Bigler J, Velicer CM, Greene EA, Farin FM, Potter JD: Searching expressed sequence tag databases: discovery and confirmation of a common polymorphism in the thymidylate synthase gene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9:1381-1385 •
38. Lenz HJ, Zhan W, Zahedy S, Gil J, Yu M, Stoehlmacher J: A 6 base-pair deletion in the 3' UTR of the thymidylate synthase (TS) gene predicts TS mRNA expression in colorectal tumors. A possible candidate gene for colorectal cancer risk. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2002; 43:660 •
39. McLeod HL, Sargent DJ, Marsh S, Fuchs CS, Ramnathan RK, Williamson SK y cols: Pharmacogenetic analysis of systemic toxicity and response after 5-fluorouracil (5-FU)/CPT-11, 5-FU/oxaliplatin (oxal), or CPT-11/oxal therapy for advanced colorectal cancer. *Proc Am Ass Clin Oncol* 2003; 2:252 •
40. Relling M, Dervieux T: Pharmacogenetics and cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2001; 1 :99-108 •
41. Etienne MC, Lagrange JL, Dassonville O, Fleming R, Thyss A, Renee N y cols: Population study of dihydropyrimidine dehydrogenase in cancer patients. *J Clin Oncol* 1994; 12:2248-2253 •
42. Kouwaki M, Hamajima N, Sumi S, Nonaka M, Sasaki M, Dobashi K y cols: Identification of novel mutations in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene in a Japanese patient with 5-fluorouracil toxicity. *Clin Cancer Res* 1998; 4:2999-3004 •
43. Yamaguchi K, Arai K, Kanda Y, Akagi K: Germline mutations of dihydropyrimidine dehydrogenase gene among a Japanese population in relation to toxicity to 5-FU. *Jpn J Cancer Res* 2001; 92:337-342 •
44. Johnson WR, Wang K, Diasio RB: Profound dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency resulting from a novel compound heterozygote genotype. *Clin Cancer Res* 2002; 8:768-774.
45. Collie-Duguid ES, Etienne MC, Milano G, McLeod HL: Known variant DPYD alleles do not explain DPD deficiency in cancer patients. *Pharmacogenetics* 2000; 10:217-223 •
46. van Kuilenburg AB, Haasjes J, Richel DJ, Zoetkouw I, Van lenthe H, De Abreu RA y cols: Clinical implications of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients with severe 5-fluorouracil-asso-

ciated toxicity: identification of new mutations in the DPD gene. *Clin Cancer Res* 2000; 6:4705-4712 •

47. Vreken P, van Kuilenburg A, Meinsma R, Van Gennip A. Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency: identification and expression of missense mutations C29R, R886 H and R235W. *Hum Genet* 1997; 101 :333-338 •

48. van Kuilenburg AB, Dobritsch D, Meinsma R, Haasjes J, Waterham HR, Nowaczyk MJ y cols: Novel disease-causing mutations in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene interpreted by analysis of the three-dimensional protein structure. *Biochem J* 2002; 364:157-163 •

49. Vreken P, van Kuilenburg AB, Meinsma R, van Gennip AH: Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. Identification of two novel •

50. Meinsma R, Fernandez-Salguero P, Van Kuilenburg AB, Van Gennip AH, Gonzalez FJ: Human polymorphism in drug metabolism; mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene results in exon skipping and thymine uraciluria. *ONA Cell Biol* 1995; 14:1-6 •

51. Gross E, Neubauer S, Seck K: High throughput mutation screening of the DPYD gene by denaturing HPLC. *Proc Am Ass Cancer Res* 2002; 43:322a •

52. Ridge SA, Sludden J, Wei X, Sapone A, Brown O, Hardy S y cols: Dihydropyrimidine dehydrogenase pharmacogenetics in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 77:497-500 •

53. Ridge SA, Sludden J, Brown O, Roberson I, Wei X, Sapone A y cols: Dihydropyrimidine dehydrogenase pharmacogenetics in Caucasian subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 2:151-156 •

54. Vreken P, Van Kuilenburg A, Meinsma R, van Gennip A: Identification of novel point mutations in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene. *J Inher Metab Dis* 1997; 20:335-338.

55. Albin N, Johnson MR, Shahinian H: Initial characterization of the molecular defect in human dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Proc Am Ass Cancer Res* 1995; 36:211a •

56. Vreken P, van Kuilenburg AB, Meinsma R, Beemer FA, Duran M, van Gennip AH: Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: a novel mutation and expression of missense mutation in *E. coli* *J Inher Metab Dis* 1998; 21:276-279 •

57. McLeod HL, Collie-Duguid ES, Vreken P, Johnson MR, Wei X, Sapone A y cols: Nomenclature for human

DPYD alleles. *Pharmacogenetics* 1998; 8:455-459 •

58. Ezzeldin H, Okamoto Y, Johnson MR, Diaisio RB: A high-throughput denaturing high-performance liquid chromatography method for the identification of variant alleles associated with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Anal Biochem* 2002; 306:63-73 •

59. Ezzeldin H, Johnson MR, Okamoto Y, Diaisio R: Denaturing high performance liquid chromatography analysis of the DPYD gene in patients with lethal 5-FU toxicity. *Clin Cancer Res* 2003; 9:3021-3028 •

60. van Kuilenburg AB, Muller EW, Haasjes J, Meinsma R, Zoetekouw L, Waterham HR, y cols: lethal outcome of a patient with a complete dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency alter administration of 5-FU: frequency of the common IVS14+1G>A mutation causing DPD deficiency. *Clin Cancer Res* 2001; 7:1149-1153 •

61. Collie-Duguid ES, Etienne MC, Milano G, McLeod HL: Known variant DPYD alleles do not explain DPD deficiency in cancer patients. *Pharmacogenetics* 2000; 10:217-233 •

62. Diaisio RB: Dihydropyrimidine dehydrogenase (DHPD) deficiency: a 5-FU-associated pharmacogenomic syndrome. *Horizons in cancer therapeutics: from bench to bedside*. West Conshohocken, Philadelphia: Meniscus; 2003, pp. 9-21 •

63. Raida M, Schwabe W, Hausler P, Van Kuilenburg AB, Van Gennip AH, Behnke D y cols: Prevalence of a common point mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) gene within the 5' splice donor site of intron 14 in patients with severe 5-fluorouracil (5-FU)-related toxicity compared with controls. *Clin Cancer Res* 2001; 7:2832-2839 •

64. Goetz MP, Ames MM, Weinshilboum RM: Primer of medical genomics. Part 1: Pharmacogenomics - general principles with cancer as a model. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:376-384 •

65. Hughes LB, Beasley TM, Patel H, Tiwari HK, Morgan SL, Bagott JE, Saag KG, McNicholl J, Moreland LW, Alarcon GS, Bridges Jr SL: Racial/Ethnic differences in allele frequencies of single nucleotide polymorphisms in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene and Their influence on Response to Methotrexate in Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006 (in press) •

66. Gollete P: Human methylenetetrahydrofolate reductase: isolation of cDNA, mapping and mutation identification. *Nat Genet* 1994; 7:195-200.
67. Molloy AM: Thermolabile variant of 5,1 O-methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red cell-folates: implications for folate intake recommendations. *Lancet* 1997; 349:1591-1593 •
68. Stevenson JP, Redlinger M, Kluijtmans LA, Sun W, Algazy K, Gianantonio B y cols: Phase I clinical and pharmacogenetic trial of irinotecan and raltitrexed administered every 21 days to patients with cancer. *Clin Oncol* 2001 ; 19:4081-4087 •
69. Skibola CF, Smith MT, Kane E, Roman E, Rollinson S, Cartwright RA y cols: Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with susceptibility to acute leukemia in adults. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:12810-12815 •
70. Wiemels JL, Smith RN, Taylor GM, Eden OB, Alexander FE, Greaves MF: United Kingdom Childhood Cancer Study investigators. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphisms and risk of molecularly defined subtypes of childhood acute leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:4004-4009 •
71. Keku T, Millikan R, Worley K, Winkel S, Eaton A, Biscocho L y cols: 5,10- Methylenetetrahydrofolate reductase codon 677 and 1298 polymorphisms and colon cancer in African Americans and whites *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11 :1611-1621 •
72. Gupta E, Lestingi TM, Mick R, Ramirez J, Vokes EE, Ratain MJ: Metabolic rate of irinotecan in humans: correlation of glucuronidation with diarrhea. *Cancer Res* 1994; 54:3723-3725 •
73. Monaghan G, Ryan M, Seddon R, Hume R, Burchell B: Genetic variation in bilirubin UDP-glucuronosyltransferase gene promoter and Gilbert's syndrome. *Lancet* 1996; 347:578-581 •
74. Iyer L, Das S, Janish L, Wen M, Ramirez J, Karrison T y cols: UGT1A1.28 polymorphism as a determinant of irinotecan disposition and toxicity. *Pharmacogenomics*) 2002; 2:43-47 •
75. Ando Y, Saka H, Asai G, Sugiura S, Shimokata K, Kamataki T: UGT1A1 genotypes and glucuronidation of SN-38, the active metabolite of irinotecan. *Ann Oncol* 1998; 9:845-847 •
76. Iyer L, Hall D, Das S, Mortell MA, Ramirez J, Kim S y cols: Phenotype-genotype correlation of in vitro SN-38 (active metabolite of irinotecan) and bilirubin glucuronidation in human liver tissue with UGT1A1 promoter polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65:576-582 •
77. Wasserman E, Myara A, Lokiec F, Goldwasser F, Trivin F, Mahjoubi M y cols: Severe CPT-11 toxicity in patients with Gilbert's syndrome: two case reports. *Ann Oncol* 1997; 8:1049-1051.
78. Yu J, Shannon WD, Watson MA, McLeod HL: Gene expression profiling of the irinotecan pathway in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11 :2053-2062 •
79. Stoecklacher J, Ghaderi V, Lobal S, Groshen S, Tsao-Wei D, Park D y cols: Polymorphism of the XRCC1 gene predicts for response to platinum based treatment in advanced colorectal cancer. *Anticancer Res* 2001; 21 (4B):3075-3079 •
80. Park DJ, Stoecklacher J, Zhang W, Tsao-Wei DD, Groshen S, Lenz HJ: A xeroderma pigmentosum group D gene polymorphism predicts clinical outcome to platinum-based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Res* 2001; 61 :8654-8658 •
81. Cortes-Funes H, Marin C, Abratt R, Lund B: Safety profile of gemcitabine, a novel anticancer agent, in non-small cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 1997; 8:582-587 •
82. Heinemann V, Schulz I, Issels RO, Plunkett W: Gemcitabine; a modulator of intracellular nucleotide and deoxynucleotide metabolism *Semin Oncol* 1995; 22(4 Suppl11):11-18 •
83. Neftci T, Blau CA: Forced expression of cytidine deaminase confers resistance to cytosine arabinoside and gemcitabine. *Exp Hematol* 1996; 24:1340-1346 •
84. Miwa M, Eda H, Ura M, Ouchi KF, Keith DO, Foley IH y cols: High susceptibility of human cancer xenografts with higher levels of cytidine deaminase to a 2'-deoxy cytidine antimetabolite, 2'-deoxy-2'-methylidenecytidine. *Clin Cancer Res* 1998; 4:493-497 •
85. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Cigolari S, Rossi A, Piantedosi F y cols: Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:362-372 •
86. Fukunaga AK, Marsh S, Murry OJ, Hurley TO, McLeod HL: Identification and analysis of single-nucleotide polymorphisms in the gemcitabine pharmacolo-

- gic pathway Pharmacogenomics J 2004; 4:307-314 •
87. Guex N, Peitsch MC: SWISS-MOOE1 and the Swiss-Pdb Viewer: an environment for comparative protein modeling. Electrophoresis 1997; 18:2714-2723 •
88. Yonemori K, Ueno H, Okusaka T, Yamamoto N, Ikeda M, Saijo N y cols: Severe drug toxicity associated with a single-nucleotide polymorphism of the cytidine deaminase gene in a Japanese cancer patient treated with gemcitabine plus cisplatin. Clin Cancer Res 2005; 11 :2620-2624 •
89. Gregory RE, Ettinger OS: 5-HT 3 receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a comparison of their pharmacology and clinical efficacy. Drugs 1998; 55:173-189 •
90. Fischer V, Vickers AE, Hetz F: The polymorphic cytochrome P-45006 is involved in the metabolism of both 5-hydroxytryptamine antagonists, tropisetron and ondansetron. Drug Metab Dispos 1994; 22:269-274 •
91. Sanwald P, David M, Oow J: Characterization of the cytochrome p450 enzymes involved in the in vitro metabolism of dolasetron. Comparison with other indole-containing 5-HT 3 antagonists. Drug Metab Dispos 1996; 24:602-609 •
92. Corriga BW, Nicholls B, Tharkar B: Heterogeneity in systemic availability of ondansetron and granisetron following oral administration. Drug Metab Dispos 1999; 27:110-112 •
93. Dixon CM, Cothup PV, Serabjit-Singh CJ: Multiple forms of cytochrome p450 are involved in the metabolism of ondansetron in humans Drug Metab Dispos 1995; 23:1225-1230 •
94. Firkusny L, Kroemer HK, Eichelbaum M: In vitro characterization of cytochrome P450 catalysed metabolism of the antiemetic tropisetron. Biochem Pharmacol1995; 49:1777-1784 •
95. Bloomer JC, Baldwin SJ, Smith GJ: In vitro characterization of cytochrome P450 enzymes involved in the in vitro metabolism of granisetron. Br J Clin Pharmacol1994; 38:557-568 •
96. Candiotti KA, Birnbach DJ, Lubarsky DA, Nhuch F, Kamat A, Koch WH y cols: The impact of pharmacogenomics on postoperative nausea and vomiting: do YCP2D6 allele copy number and polymorphisms affect the success or failure of ondansetron prophylaxis? Anesthesiology 2005; 102:543-549 •
97. Tan BR, McLeod HL: Pharmacogenetic influences on treatment response and toxicity in colorectal cancer. Semin Oncol 2005; 31 :113 •