



## Centro de Tratamiento de Alta Especialización

**Hospital de Día CeTAE,**  
dedicado a administrar fármacos  
oncológicos y fármacos para  
patología crónicas especiales



**Centro de Mezclas CeTAE,**  
construido bajo estrictas normas  
de Buenas Prácticas  
de Manufactura (GMP)



Único Proyecto de estas características,  
considerado de "Alto Impacto Social" y Aprobado por  
la Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII)

**Bvar. Artigas 1632 • Hospital Italiano • Tel. 24806828**  
**www.cetae.com.uy**

# Farmacogenómica

## - hacia la medicina personalizada -

Mtr. Lucía Spangenberg\* y Dr. Hugo Naya\*\*

Consultores de CeTAE. Centro de Tratamiento de Alta Especialización.  
Hospital Italiano, Montevideo, Uruguay.

\* Master en Bioinformática. Asistente Técnico en la Unidad de Bioinformática,  
Instituto Pasteur de Montevideo.

\*\* Doctor en Biología. Jefe Unidad de Bioinformática del Instituto Pasteur.  
Montevideo, Uruguay

Profesor Agregado de Genética Cuantitativa, Facultad de Agronomía, Uruguay  
Profesor Titular de Bioinformática, Universidad ORT. Montevideo, Uruguay  
Profesor Visitante Especial, Universidade Federal da Bahia, Brasil



**Resumen:** La farmacogenómica analiza cómo la composición genética de un individuo afecta la respuesta a fármacos. Su objetivo es desarrollar técnicas para optimizar y personalizar las terapias de acuerdo al genotipo del paciente, minimizando efectos adversos y maximizando su eficacia.

Variaciones genómicas en proteínas blanco del fármaco, en enzimas que metabolizan el compuesto activo o en proteínas transportadoras, pueden alterar la eficacia y/o los efectos adversos del fármaco, generando diferentes respuestas en los pacientes individuales.

A partir de la secuenciación del genoma humano y las nuevas tecnologías de secuenciación masiva que han reducido los costos, vienen impulsando las aplicaciones de la genómica, en particular en el campo de la oncología.

Las mutaciones de línea germinal se relacionan más con la predicción de toxicidad y eficacia y las somáticas, más con qué tipo de quimioterapéutico utilizar.

**Palabras clave:** farmacogenómica, cáncer, quimioterapia, medicina personalizada.

**Abstract:** Pharmacogenomics examines how an individual's genetic makeup affects the response to drugs. Its aim is to develop techniques to optimize and individualize therapy according to the genotype of the patient, minimizing adverse effects and maximize efficiency.

Genomic variations in drug target proteins, in enzymes that metabolize the active compound or carrier proteins, may alter the efficacy and / or adverse drug effects, generating different responses in individual patients.

Since the sequencing of the human genome and new massive sequencing technologies have reduced costs, being promoted genomics applications, particularly in the field of oncology.

Germline mutations are related more to the prediction of toxicity and efficacy and somatic rather what type of chemotherapy used.

**Keywords:** Pharmacogenomics, cancer, chemotherapy, personalized medicine

### Introducción

Se denomina **Farmacogenómica** a la disciplina que analiza cómo la composición genética de un individuo afecta la respuesta a fármacos.

Es ampliamente conocido que la calidad de la respuesta a muchos medicamentos es dependiente del paciente. Así por ejemplo, en el caso de los analgésicos, casi todas las personas tienen alguna preferencia particular en función del alivio y los efectos secundarios, los que varían de persona a persona.

Una de las posibles causas de estas diferencias se encuentran en los diferentes factores "ambientales" que inciden sobre los pacientes, como por ejemplo alimentación, estilo de vida, etc.

Sin embargo, otras de las causas de estas diferencias se pueden relacionar con un nivel más constitutivo, el genético o genómico.

Con el advenimiento de la genómica y en particular luego de la secuenciación del genoma humano, las posibilidades de conocer las causas por detrás de las diferentes respuestas a las drogas abrió un nuevo capítulo de la investigación médica, sentando las bases para la "medicina personalizada".

E-mail: info@cetae.com.uy

Básicamente, la farmacogenómica analiza la influencia de la **variabilidad genética a nivel de distintos marcadores genómicos o variaciones en la expresión génica** en los pacientes, e intenta correlacionar estas variaciones con la respuesta a fármacos tanto en su toxicidad como en su eficacia<sup>(1)</sup>.

En otras palabras, **el objetivo de la farmacogenómica es desarrollar técnicas para optimizar y personalizar las terapias de acuerdo al genotipo del paciente, para minimizar efectos adversos y maximizar la eficacia**<sup>(2)</sup>. De esta forma, la farmacogenómica nos acerca en gran forma a la medicina personalizada, en donde los fármacos se optimizan para la constelación genética individual de cada paciente<sup>(3)</sup>, minimizando los efectos secundarios adversos, maximizando la respuesta terapéutica y disminuyendo sustancialmente los costos, tanto para el paciente como para la sociedad.

### Auge del interés en farmacogenómica

Cabe preguntarse, ¿cuáles son las razones para que este enfoque de la farmacogenómica reciba actualmente tanta atención?

Primeramente, la secuenciación del genoma humano y luego la llegada de las tecnologías “*high throughput*”, en particular los *microarrays* y la *secuenciación masiva* (NGS: Next Generation Sequencing) han impulsado este tipo de aplicaciones basados en genómica.

En particular, la caída de los costos de la secuenciación y la maduración de estas tecnologías han logrado hacer más accesibles estos avances a los pacientes, ampliando su rango de acción más allá del ámbito académico<sup>(4,5)</sup>.

Es bien conocido el fabuloso éxito de la computación y de la electrónica en la segunda mitad del siglo XX y comienzos del XXI. Este fenómeno es usualmente descrito a través de la famosa ley de Moore que afirma que el número de transistores que caben en un circuito integrado se duplica cada dos años.

Sin embargo, los avances en las técnicas de secuenciación desde el año 2001 al presente superaron enormemente las predicciones de la ley de Moore. Como ejemplo de esto, la secuenciación del primer genoma humano se estima que llevó más de 10 años, con equipos de todo el mundo trabajando en forma conjunta y con costos de algunos miles de millones de dólares.

En la actualidad se puede realizar la secuenciación de un genoma completo en menos de una semana y por un costo del entorno de los US\$ 10.000, aunque ya existen tecnologías que permiten obtener buenos resultados primarios por mucho menos de esa cantidad y en mucho menor tiempo.

### Fundamentos de la farmacogenómica

Otra pregunta a responder es: ¿Cuáles son las causas genómicas de las diferencias en la respuesta?

Los factores que causan la variabilidad en la respuesta a fármacos son complejos y multifactoriales<sup>(6)</sup>. Variaciones

en el genoma localizadas en **proteínas blanco del fármaco**, en **enzimas que metabolizan el compuesto activo o en proteínas transportadoras**, pueden alterar la eficacia y/o los efectos adversos del fármaco, generando diferentes respuestas según los pacientes individuales<sup>(7,8,9)</sup>.

La toxicidad y la eficacia de un fármaco son generalmente dependientes de la dosis. En general una dosis mayor está correlacionada con un efecto terapéutico mayor y simultáneamente aumenta la probabilidad de efectos adversos indeseados.

La ventana entre la dosis correspondiente al efecto terapéutico y la aparición de efectos adversos, es el índice terapéutico.

Para muchos fármacos la dosis óptima requerida para un buen efecto terapéutico y con alta seguridad, puede variar de paciente a paciente. Una dosis dentro de la ventana terapéutica puede funcionar para la mayoría de los pacientes, sin embargo puede resultar muy baja o alta para pacientes “*genómicamente atípicos*”.

En general los fármacos con efectos adversos inesperados son aquellos con una ventana terapéutica angosta, por lo que la variabilidad individual tiene más impacto en ellas.

Es claro que **la farmacogenómica está influenciando a la investigación médica y biomédica** en varios campos ya sea la medicina clínica, el desarrollo y regulación de fármacos, la farmacología y la toxicología<sup>(6)</sup>.

### Variabilidad genómica

La secuenciación del genoma humano y la subsecuente secuenciación de varios genomas individuales de diferentes etnias, permitió ganar conocimiento en cuanto a la variabilidad presente entre individuos, identificando dos grandes grupos:

- variabilidad de nucleótidos y
- variaciones estructurales<sup>(11)</sup>.

Dentro de la **variabilidad de nucleótidos** los más comunes son los SNPs, polimorfismos de un solo nucleótido o *single nucleotide polymorphisms*, los cuales se han relevado para grandes cantidades de individuos, generando inmensas bases de datos como ser dbSNP con más de 200 millones de variantes en diferentes grupos étnicos.

Hace apenas un decenio, se pensaba que el genoma humano contaba con aproximadamente 1.42 millones de SNPs, implicando una densidad de 1 SNP cada 1.9 kilobases<sup>(10)</sup>.

En la actualidad se conoce que el número de SNPs es por lo menos un orden mayor, con un SNP entre 500-100 bases.

Las variaciones estructurales incluyen inversiones, CNV (por sus siglas en inglés *Copy Number Variation*) y por ejemplo otro tipo de elementos, como son la presencia de porciones de megabases de secuencia de ADN únicas a un individuo.

En farmacogenómica ambas fuentes de variación son estudiadas y se ha probado que ambas tienen efecto en la respuesta a los fármacos<sup>(12,13)</sup>.

Adicionalmente, sobre todo en pacientes oncológicos, otra fuente de variación a considerar es la **expresión génica**, la cual también tiene influencia en la respuesta a los tratamientos<sup>(14)</sup>.

### Variaciones en la respuesta a los fármacos

Dado que como se señaló conocemos una enorme variedad de cambios y variaciones a nivel del genoma humano, ¿cuál es la razón por la que resulta tan difícil identificar aquellas asociadas a la respuesta a fármacos?

La principal razón es, paradójicamente, ese enorme número de variaciones, lo que lleva a que identificar las asociadas sea un dantesco problema estadístico ya que los costos de estudiar un número adecuado de pacientes en los estudios de asociación resulta francamente prohibitivo.

A esto se suma el hecho de que en alguna de las asociaciones identificadas, particularmente con los SNPs, se trata de simples “*marcadores*” a nivel genómico (por un fenómeno genético conocido como desequilibrio de ligamiento), pero no los verdaderos causantes de las diferencias.

Esto lleva a que al intentar extrapolar los resultados de los pacientes estudiados a la población general, los mismos no sean totalmente consistentes.

Todos estos fenómenos, sumados a los altos costos de los estudios de asociación, llevaron durante un breve tiempo a cuestionar la validez del enfoque.

Sin embargo, **al haberse reducido sustancialmente los costos de secuenciación**, lo que permite vislumbrar su pronta aplicación como técnica rutinaria, hace posible pensar que a la brevedad la información genómica se incrementará sustancialmente, aumentando el poder estadístico de las asociaciones identificadas.

### Farmacogenómica en cáncer

En general, **las respuestas variables a fármacos pueden ser atribuidas al genoma del paciente o a la interacción con el ambiente**.

Previamente a un estudio de farmacogenómica, se debe determinar si la genética es la responsable de la respuesta variable al tratamiento, se debe por lo tanto determinar si la respuesta es un carácter heredable. Existen diferentes técnicas para ello<sup>(15)</sup>.

Una vez que se determinó la existencia de un componente genética responsable de la respuesta, se identifican dos tipos de mutaciones a estudiar: **mutaciones de línea germinal** (variaciones en células germinales, como ser SNPs) y **mutaciones somáticas** (mutaciones esporádicas).

Las mutaciones **de línea germinal** se relacionan más con la predicción de **toxicidad y eficacia** y las **somáticas**, más con **qué tipo de quimioterapéutico utilizar**.

Esto es así dado que las mutaciones en la línea germinal son las que tendrán efecto en todo el organismo y por lo tanto en particular en lo que tiene que ver con el metabolismo de las drogas.

Por el contrario, las mutaciones somáticas son las típicas causantes de tumores y por lo tanto su valor predictivo se asocia a la respuesta del tumor a diferentes drogas.

Los SNPs son las variaciones más estudiadas y el encare para relacionar a éstos con la respuesta a fármacos puede ser de dos formas: estudiando “*genes blanco*” o tomando un abordaje a nivel de genoma (genome-wide).

La primera opción se limita a analizar genes particulares involucrados en el metabolismo, transporte o vías blanco.

La segunda opción involucra una visión general de todas las variantes (SNPs) conocidas, intentando obtener una asociación estadísticamente significativa con alguna condición (respuesta a fármaco).

Ambos enfoques son plenamente válidos, actuales y complementarios, con fortalezas y debilidades cada uno de ellos.

Mientras que el enfoque de “*genes blanco*” requiere de un fuerte conocimiento biológico previo, que identifique un número muy reducido de genes candidatos, las asociaciones estadísticas identificadas suelen ser más fuertes que en el otro enfoque y usualmente se puede identificar el mecanismo de acción.

Tabla 1 - Fármacos con sus genes relevantes <sup>(20)</sup> , test comercial y recomendación de la FDA				
Fármaco	Gen	Variación	FDA	Tests comerciales
Capecitabina	DPD	Deficiencia enzimática	obligatorio	MYRIAD® TheraGuide 5-FU
Cetuximab	EGFR	Sobre-expresión	recomendado	DakoCytomation® EGFR pharmDx™ test
Cisplatín	TPMT	SNP	recomendado	Prometheus TPMT - Genetics
Trastuzumab	Her2/neu	Sobre-expresión	recomendado	PathVysion® HER-2 - DNA Probe Kit
Fluoracilo	DPD	Deficiencia enzimática	mandatorio	MYRIAD® TheraGuide 5-FU
Irinotecan	UGT1A1	Inserción	Propuesto	Invader® UGT1A1 - Molecular Assay
Cyclofosfamida, Paclitaxel, ifosfamida, Etoposide	citocromo familia P450	SNPs	Sin categoría	
Tamoxifen	ER	Sobre-expresión	recomendado	ScanScope® XT System

Por otra parte, el enfoque genome-wide si bien no requiere de fuertes conocimientos e hipótesis previas sobre el fenómeno subyacente, los resultados obtenidos carecen normalmente de fortaleza estadística y deben ser sistemáticamente validados con otras aproximaciones, siendo por lo tanto un excelente generador de hipótesis.

En la actualidad la FDA (Food and Drug Administration) en los Estados Unidos, ha incluido como parte previa al tratamiento oncológico ciertos tests farmacogenómicos para diferentes tipos de cáncer.

De acuerdo a la revisión de Liming Weng *et al*<sup>(16)</sup> son más de 20 los marcadores estudiados para estimar las respuestas individuales a diferentes fármacos oncológicos.

La tabla 1 muestra algunos de los fármacos analizados por Weng (y otros adicionales) con sus correspondientes genes relevantes. A continuación ejemplificaremos algunos de los más comunes.

## Genes relevantes en metabolización de quimioterapéuticos

### DPD: dihidropirimidina dehidrogenasa

La **Capecitabina** es un fármaco prescrito para pacientes con cáncer de mama metastático o cáncer de colon.

Una vez en el organismo, la capecitabina se activa a través de una serie de reacciones catalíticas para formar 5-fluorouracilo, que posteriormente sufre biotransformaciones para lograr su actividad anticancerígena. DPD es la enzima que cataliza la reducción de uracilo a timina y controla su inactivación en el hígado<sup>(17)</sup>.

Estudios farmacogenómicos han demostrado que existe correlación entre variaciones en la enzima DPD y la respuesta a capecitabina. Hoy en día se conocen más de 30 SNPs, además de inserciones y delecciones en la secuencia de DPD o en las cercanías<sup>(18)</sup>.

Algunas de estas variantes causan alta toxicidad (en varios casos manifestándose como neutropenia), debido ya sea a una pérdida de función<sup>(19)</sup> o a una pérdida de eficiencia

de la DPD20. Para ejemplificar éste último, existen dos SNPs en la región codificante (representados de esta forma: c.1679T>G y c.2846A>T) que causan mutaciones no sinónimas (I560S y D949V, respectivamente), alterando la actividad enzimática de la DPD, causando *alta toxicidad*<sup>(20)</sup>.

Recientemente, se encontraron SNPs en regiones no codificantes (intrones) que también afectan la eficiencia de la enzima. Por ejemplo, en el intrón 10, el SNP c.1129-5923C>G destruye un sitio de splicing, generando un codón stop prematuro, lo que produce una DPD truncada. Esto afecta la actividad y *aumenta por consecuencia la toxicidad* del fármaco<sup>(21)</sup>. La tabla 1 muestra la interacción de este gen con capecitabina y fluorouracilo, así como la existencia de un test comercial y la recomendación correspondiente de la FDA.

Aún con la evidencia de varios estudios avalando la relación de los diferentes polimorfismos de DPD con los diferentes grados de toxicidad, la FDA aún no incluye tests para las variantes genéticas específicas, debido a los aún bajos números de pacientes en los estudios. Si se incluye una validación de la actividad de la DPD en general, de forma tal que si la enzima es deficiente en su función se contradice la administración del fármaco.

### CYP: citocromos de la superfamilia P450

Los miembros del sistema citocromo CYP están involucrados en la fase 1 del metabolismo de casi el 90% de los fármacos con prescripción, sobre todo en quimioterapéuticos<sup>(22)</sup>.

Entre estos se incluyen ciclofosfamida, fluoracilo, adriamicina, capecitabina, ifosfosfamida, etoposido, paclitaxel, etc<sup>(23)</sup>.

Recientemente se demostró que la ciclofosfamida es *activada* por CYP2B6, CYP2C9 y CYP2C19 y es *inactivada* por CYP3A4 y CYP3A5<sup>(24)</sup>.

Capecitabina es metabolizado por CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9, mientras que adriamicina y metotrexato lo son por CYP3A4.

Los genes CYP2C8 y C9 se consideran altamente variables, ya que poseen más de 14 y 34 SNPs, respectivamente (<http://www.cypalleles.ki.se/>).

En general los polimorfismos asociados a estos genes (muchos asociados a mutaciones no-sinónimas más frecuentes en caucásicos) tienden a reducir su actividad enzimática<sup>(25)</sup>.

El gen CYP2C8 está involucrado en el metabolismo de la ciclofosfamida, ifosfamida y paclitaxel, mientras que CYP2C9 metaboliza ciclofosfamida, ifosfamida y tamoxifeno<sup>(24,26)</sup>.

Un estudio reciente demostró que existe una correlación entre el SNP CYP2C9\*2 (homocigotos y heterocigotos) y la resistencia a la quimioterapia en mujeres con cáncer de mama con formas nodales y con carga hereditaria<sup>(22)</sup>.

Existen al menos 28 variantes alélicas para el **CYP2C19** (<http://www.cypalleles.ki.se/>), 9 de las cuales codifican enzimas inactivas<sup>(27)</sup>. Este gen está involucrado en el metabolismo de la ciclofosfamida, ifosfamida, tamoxifen y El talidomida<sup>(26)</sup>.

El **CYP2B6** posee al menos 29 SNPs pero sólo dos de ellos se han relacionado con actividad enzimática reducida de la proteína<sup>(28)</sup>. Éste juega un rol en el metabolismo de la ciclofosfamida y la ifosfamida<sup>(24)</sup>.

El **CYP3A** es el miembro de la familia P450 con mayor rango de fármacos como sustrato y el más abundante en el hígado. El CYP3A4 posee al menos 30 polimor-

fismos, causando 18 de ellos mutaciones no sinónimas (<http://www.cypalleles.ki.se/>) afectando la actividad de la proteína.

Se han determinado al menos 11 polimorfismos en CYP3A5. Por ejemplo, individuos homocigotos para CYP3A5\*3 no expresan una versión funcional de la proteína CYP3A5\*3, debido a un sitio de splicing crítico que resulta en la incorporación de un intrón en el ARN mensajero, generando una proteína truncada<sup>(29)</sup>.

## Perspectivas en Uruguay

Si bien las tecnologías y conceptos empleados en farmacogenómica, así como el enorme volumen de información generada pueden resultar algo alejados de la práctica médica habitual, los enormes beneficios aportados por este enfoque justifican su inclusión inmediata en la misma.

Por un lado, como mencionamos más arriba, los beneficios directos para el paciente incluyen una mejor respuesta al tratamiento, minimizando los efectos secundarios, así como ajustando las expectativas a los tratamientos más eficaces para el tipo particular de dolencia.

Por otro lado, los beneficios para todo el sistema de salud también alcanzarían para justificarlo ya que la reducción de costos asociados a tratamientos ineficaces y usualmente onerosos, incluye además de los costos de las drogas los costos en recursos humanos e infraestructura, enormes

Ahora también en su celular

# farmanuario+ móvil

**Novedad 2014**

- Disponible para iPhone y Android
- Descárguelo directamente desde Apple Store o Google Play

- Reseña técnica de todos los medicamentos
- Precio actualizado de venta al público
- Medicamentos Similares
- Lanzamientos y precios siempre actualizados

---

# FARMANUARIO Digital

El software de los medicamentos

Toda la información técnica de FARMANUARIO y ADEMÁS, los precios de venta de los medicamentos !!!

Solicite asesoramiento a [database@farmanuario.com](mailto:database@farmanuario.com) - [www.farmanuario.com](http://www.farmanuario.com)  
 Feliciano Rodríguez 2651 esq. Soca - Tel. 2709 1533

Para Windows® 2000/Xp/Vista/7/8

recursos que podrían desplazarse a la mejora de todo el sistema o a la investigación de nuevos tratamientos.

En este sentido, es de destacar que nuestro país se encuentra relativamente avanzado para la aplicación de este novedoso enfoque, particularmente sus aplicaciones en el campo de la oncología.

Por un lado, como mencionamos previamente, existen diferentes quimioterapéuticos con diferentes asociaciones genómicas establecidas, alguno de ellos con ensayos aprobados por la FDA.

Para estos, existen usualmente kits comerciales que no requieren equipamiento sofisticado o para los que pueden enviarse las muestras al exterior, así como algunas asociaciones en las que la variación se puede identificar por técnicas rutinarias de laboratorio.

Por otro lado, actualmente nuestro país cuenta con algunos secuenciadores masivos de segunda y tercera generación, tanto en instituciones públicas como privadas, los que

pueden generar el tipo de datos requeridos para estudios de farmacogenómica. A todo esto se suma la creciente capacitación de recursos humanos en el área de bioinformática, con la relativamente reciente creación de una Maestría en Bioinformática (PEDECIBA).

Este último punto resulta esencial, ya que en la actualidad el paso limitante para la aplicación del enfoque de farmacogenómica se encuentra a nivel mundial en los escasos profesionales capaces de analizar e interpretar el tipo de datos generados.

Si a todo esto le sumamos una integración cada vez mayor entre el médico clínico, el químico farmacéutico, el personal de enfermería y los aportes de las nuevas tecnologías en genómica y bioinformática, podemos augurar una mejora sustancial en la calidad de vida de los pacientes y del sistema de salud en general.

Recibido: 18/09/13

Aprobado: 7/10/13

## Bibliografía

1. L. Wang (2010). "Pharmacogenomics: a systems approach". Wiley Interdiscip Res Syst Biol Med 2 (1): 3-22.
2. L. Becquemont (2009). "Pharmacogenomics of adverse drug reactions: practical applications and perspectives". Pharmacogenomics 10 (6): 961-9.
3. A. Squassina, M. Manchia, V. G. Manolopoulos, M. Artac, C. Lappa-Manakou, S. Karkabouna, K. Mitropoulos, M. Del Zompo, G. P. Patrinos (2010). "Realities and expectations of pharmacogenomics and personalized medicine: impact of translating genetic knowledge into clinical practice". Pharmacogenomics 11 (8): 1149-67.
4. O. M. Vanakker and A. De Paep (2012) "Pharmacogenomics in Children: Advantages and Challenges of Next Generation Sequencing Applications". International Journal of Pediatrics 2013, Article ID 136524
5. A. Gordon, J. Smith, D. A. Nickerson, M. L. Metzker, R. Gibbs, S. Scherer, E. R. Mardis, R. Fulton (2012) "Pharmacogenetic applications of next-generation sequencing". Drug Metabolism Reviews 44: 24-25
6. Qiang Ma, Anthony Y. H. Lu (2011). "Pharmacogenetics, pharmacogenomics, and individualized medicine." Pharmacological reviews 63: 437-459.
7. Anthony Y. H. Lu and Qiang Ma (2010) "Pharmacogenetics and individualized medicine", in ADME-Enabling Technologies in Drug Design and Development (Zhang D and Surapaneni's eds), in press. Wiley & Sons, New York.
8. J. H. Lin (2007) "Pharmacokinetic and pharmacodynamic variability: a daunting challenge in drug therapy." Curr Drug Metab 8:109-136.
9. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, and Evans WE (2006) Pharmacogenomics and individualized drug therapy. Annu Rev Med 57:119-137.
10. R. Sachidanandam, D. Weissman, S. C. Schmidt, J. M. Kakol, L. D. Stein, G. Marth, S. Sherry, J. C. Mullikin, B. J. Mortimore, D. L. Wiley, S. E. Hunt, C. G. Cole, P. C. Coggill, C. M. Rice, Z. Ning, J. Rogers, D. R. Bentley, P. Y. Kwok, E. R. Mardis, R. T. Yeh, B. Schultz, L. Cook, R. Davenport, M. Dante, L. Fulton, L. Hillier, R. H. Waterston, J. D. McPherson, B. Gilman, S. Schaffner (2001). "A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms". Nature 409 (6822): 928-933.
11. C. Gonzaga-Jauregui, J. R. Lupski, and R. A. Gibbs (2012) "Human genome sequencing in health and disease," Annual Review of Medicine, 63(1): 35-61.
12. R. Hoppe, H. Brauch, D. L. Kroetz, and M. Esteller (2011) "Exploiting the complexity of the genome and transcriptome using pharmacogenomics towards personalized medicine," Genome Biology, 12:1, article 301.
13. Y. He, J. M. Hoskins, and H. L. McLeod (2011) "Copy number variants in pharmacogenetic genes," Trends in Molecular Medicine, 17(5):244-251.
14. P. Liang, A. B. Pardue (2003) "Analysing differential gene expression in cancer." Nat. Rev. Cancer. 3(11):869-876
15. P. M. Visscher, W. G. Hill, N. R. Wray (2008) "Heritability in the genomics era - concepts and misconceptions." Nat. Rev. Genet 9(4): 255-266.
16. Liming Weng, Li Zhang, Yan Peng, R. Stephanie Huang (2013) "Pharmacogenetics and Pharmacogenomics A Bridge to Individualized Cancer Therapy." Pharmacogenomics 14(3):15-24.
17. Z. H. Lu, R. Zhang, R. B. Diasio (1992) "Purification and characterization of dihydropyrimidine dehydrogenase from human liver." J. Biol. Chem. 267(24):17102-17109.
18. R. S. Huang, M. J. Ratain (2009) "Pharmacogenetics and pharmacogenomics of anticancer agents." CA Cancer J. Clin. 59(1):42-55.
19. N. Magne, M. C. Etienne-Grimaldi, L. Cals et al. (2007) "Dihydropyrimidine dehydrogenase activity and the IVS14+1G>A mutation in patients developing 5FU-related toxicity." Br. J. Clin. Pharmacol. 64(2):237-240.
20. A. Morel, M. Boisdron-Celle, L. Fey et al. (2006) "Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance." Mol. Cancer Ther. 5(11):2895-2904.
21. A. B. van Kullenburg, J. Meijer, A. N. Mul et al. (2010) "Intragenic deletions and a deep intronic mutation affecting pre-mRNA splicing in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene as novel mechanisms causing 5-fluorouracil toxicity." Hum. Genet. 128(5): 529-538.
22. Tatyana A Sereдина, Olga B Goreva, Valeria O Talaban, Alevtina Yu Grishanova, Vyacheslav V Lyakhovich (2012) "Association of cytochrome P450 genetic polymorphisms with neoadjuvant chemotherapy efficacy in breast cancer patients." BMC Med Genet. 13:45.
23. E. C. Dees, P.B. Watkins (2005) "Role of cytochrome P450 phenotyping in cancer treatment." J Clin Oncol 23(6):1053-1055
24. J. Zhang, Q. Tian, S. Zhou (2006) "Clinical Pharmacology of Cyclophosphamide and Ifosfamide." Current Drug Therapy. 1:55-84.
25. J. Robert, V. L. Morvan, D. Smith, P. Pourquier, J. Bonnet (2005) "Review Predicting drug response and toxicity based on gene polymorphisms." Crit Rev Oncol Hematol. 54(3):171-196.
26. R. H. van Schaik (2005) "Review Cancer treatment and pharmacogenetics of cytochrome P450 enzymes." Invest New Drugs. 23(6):513-522.
27. S. M. de Morais, G. R. Wilkinson, J. Blaisdell, K. Nakamura, U. A. Meyer, J. A. Goldstein (1994) "The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans." J Biol Chem. 269(22):15419-15422.
28. A. K. Daly AK (2003) "Review Pharmacogenetics of the major polymorphic metabolizing enzymes." Fundam Clin Pharmacol. 17(1):27-41.
29. F. Busi, T. Crestelli (2005) "CYP3A5 mRNA degradation by nonsense-mediated mRNA decay." Mol Pharmacol. 68(3):808-815.