

Acta Médica

Grupo Ángeles

Volumen 2
Volume

Número 1
Number

Enero-Marzo 2004
January-March

Artículo:

Bases científicas de las respuestas
idiosincráticas en la terapéutica.

I. El papel del gen *CYP2D6*

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Grupo Ángeles Servicios de Salud

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



Medigraphic.com



Bases científicas de las respuestas idiosincráticas en la terapéutica.

I. El papel del gen *CYP2D6*

Elías Miranda-G,^{*,**} Patricia Ostrosky-Wegman^{**}

Resumen

El conocimiento de la secuencia del genoma humano ha dado lugar al surgimiento de una disciplina integral denominada farmacogenética, la cual está elucidando y relacionando los componentes hereditarios con la biodisponibilidad de los fármacos, proveyendo así, las bases científicas para optimizar la terapéutica en función de la constitución genética de cada paciente. Las diferencias individuales en la eficacia y toxicidad de diversos medicamentos ha sido llamada idiosincrática, recientemente se ha vislumbrado que estas diferentes respuestas se deben en gran parte a polimorfismos genéticos de las enzimas que metabolizan los diversos fármacos. Entre éstas, una de las más estudiadas es la producida por el gen *CYP2D6*, el cual codifica para una enzima perteneciente al citocromo P450. *CYP2D6* se encarga de metabolizar alrededor del 20% de los fármacos más utilizados en la terapéutica y el gen que la codifica presenta más de 70 diferentes polimorfismos, algunos inclusive específicos de raza o de ciertas poblaciones. En el presente artículo se revisa el conocimiento existente acerca de *CYP2D6*, que permite entender la variabilidad en la respuesta a los tratamientos con antiarrítmicos, antidepresivos, analgésicos, antipsicóticos, anticonvulsivos y antihistamínicos.

Palabras clave: Farmacogenética, gen, *CYP2D6*, citocromo P450, polimorfismos.

Summary

Pharmacogenetics originated from the clinical observation that there were individual differences in drug response. Different patients response to the same drug in different ways, showing differences in efficacy and toxicity. Most drug effects are determined by the interplay of the genes that influence the pharmacokinetics and pharmacodynamics of medications. Once a drug is absorbed, it undergoes metabolism and there are inherited variations in drug metabolism. The cytochrome P450, a superfamily of microsomal drug-metabolizing enzymes carries 40% of drug metabolism and one of its members *CYP2D6* has been shown to be responsible of the different responses observed during the treatments with analgesic, antiarrhythmic, antidepressant, antipsychotic, anticonvulsive and antihistaminic drugs. The *CYP2D6* polymorphism represents an excellent example of how pharmacogenetic research led from knowing the phenotype to the understanding of the genotype. It is also a good example of the clinical implications of pharmacogenetics in the scientific understanding of individual variation in drug response and in the great potential to identify the right medicine and dose for each patient.

Key words: Pharmacogenetics, *CYP2D6* gene, cytochrome P450, polymorphisms.

INTRODUCCIÓN

La heterogeneidad en la respuesta de los pacientes a los medicamentos, tiene impacto en la eficacia del tratamiento,

en los efectos colaterales y en la toxicidad. Como causas potenciales de la respuesta individual, se han considerado diferentes factores entre los que cabe mencionar: la edad, el sexo, el estado nutricional, las funciones renal y hepática, la patogénesis y severidad de las enfermedades, así como las interacciones con otros fármacos y enfermedades concomitantes. La revolución en el conocimiento del genoma humano está demostrando que las diferencias heredadas en los genes involucrados en la farmacocinética y farmacodinamia de los fármacos, tienen una influencia determinante en la eficacia y toxicidad de los mismos. Lo que se está poniendo en evidencia es que así como tene-

* Facultad de Química. UNAM.

** Instituto de Investigaciones Biomédicas. UNAM.

Correspondencia:

Elías Miranda-G

Apartado Postal 70228. Cd. Universitaria, México D.F. 04510.

Aceptado: 01-03-2004.

mos un juego único de huellas digitales, cada uno de nosotros tiene una combinación única de genes que nos hace resistentes o sensibles a los efectos de los medicamentos y a otros factores químicos, físicos y biológicos a los que estamos expuestos. Los polimorfismos en los genes que codifican para las enzimas encargadas del metabolismo, transporte, recepción y apertura de canales iónicos pueden alterar la eficacia del tratamiento en determinado individuo o afectar el riesgo de que se presente una reacción adversa a cierto grupo de medicamentos.

Aproximadamente el 40% del metabolismo en el organismo es llevado a cabo por el citocromo P450. Los genes que sintetizan las enzimas que forman parte del citocromo P450 contienen variaciones en las secuencias en el ADN, conocidos como polimorfismos, los cuales pueden causar inactivación parcial o total de la actividad enzimática, con efectos cuantitativos y cualitativos en el metabolismo de los mismos.

CITOCROMO P450 (CYP450)

En los últimos años el *CYP450* ha sido ampliamente investigado. Es curioso y paradójico que no sea en término estricto un citocromo, ni una entidad sencilla, sino una vasta familia de enzimas hemotiolato con propiedades oxidoreductoras conocidas como monooxigenasas, debido a su habilidad para activar el oxígeno molecular en especies de oxígeno altamente reactivas (ROS), y entonces incorporar el oxígeno a una amplia variedad de sustratos. Estas enzimas están ampliamente distribuidas en los cinco reinos.^{1,2}

En 1989 se propuso una forma sistemática de nombrar a los integrantes de la familia de P450. Usando el símbolo CYP como abreviatura de citocromo P450, el cual se escribe en itálicas cuando se refiere al gen (*CYP*) y en letra normal cuando es la proteína (CYP), posteriormente se le agrega un número que corresponde a la familia, donde de manera general se asume que entre familias la identidad y homología estructural debe ser menor o igual al 40%, después se coloca una letra que corresponde a la subfamilia y en subfamilias esta homología debe ser superior al 40%, posteriormente se agrega un número que corresponde a la isoenzima, y por último un asterisco seguido de un número que nos describe la variedad alélica.¹ Aunque este sistema fue inicialmente arbitrario se ha adaptado satisfactoriamente a la mayoría de los casos.

El número de genes P450 conocidos son subdivididos en 15 familias en mamíferos, 30 familias en plantas, 50 familias en bacterias, 16 familias en hongos, 7 familias en insectos, 2 familias en moluscos y 12 familias en nematodos.²

Los sustratos y reacciones de las enzimas que forman parte del *CYP450* son muy variados, metabolizan: 1. sustratos endógenos, introduciendo cambios oxidativos, peroxidati-

vos y reductivos en moléculas pequeñas de una gran diversidad, como por ejemplo: los ácidos grasos, los esteroides, las vitaminas y los ácidos biliares. 2. sustratos exógenos como son los medicamentos, contaminantes ambientales y productos naturales. Se considera que la mayoría de los xenobióticos son detoxificados por el proceso metabólico llevado a cabo por el *CYP450*, sin embargo el proceso también puede generar metabolitos tóxicos que contribuyen a incrementar los efectos tóxicos y el riesgo de patologías como el cáncer y los defectos al nacimiento.^{2,3}

Los humanos contamos con 57 genes de P450, pero sólo media docena son los responsables del metabolismo de la mayoría de sustancias que ingresan al organismo.⁴ Un estudio del metabolismo de 315 fármacos reveló que 56% de ellos fueron metabolizados mediante el citocromo-P450, siendo los más importantes: *CYP3A4* (50%), *CYP2D6* (20%), *CYP2C9* (15%). El porcentaje restante se lleva a cabo por *CYP2E1*, *CYP2A6* y *CYP1A2*.⁵

Los genes en la superfamilia de P450 son altamente polimórficos produciendo una heterogeneidad farmacogenética entre individuos, dando origen a metabolizadores lentos, eficientes, rápidos y ultrarrápidos. Alelos diferentes de uno o varios citocromos pueden ser causantes de que un medicamento no sea efectivo, de efectos tóxicos y ocasionalmente hasta la muerte. Algunos fenotipos que confieren un metabolismo muy efectivo se han asociado con un aumento en el riesgo de ciertos tipos de cáncer o de efectos tóxicos. Mutaciones en los genes del *CYP450*, son causantes de patologías hereditarias como son la hipercolesterolemia, la hiperplasia adrenal lipoide, la ginecomastia en hombres jóvenes y la virilización en mujeres.³

CYP2D6

El *CYP2D6*, interviene en el metabolismo de un 20% de los medicamentos utilizados. Básicamente hidroxila alrededor de 75 fármacos que se prescriben comercialmente (*Cuadro I*). También está involucrado en el metabolismo de contaminantes laborales y ambientales o ingeridos en la dieta.

El gen *CYP2D6* se localiza en el cromosoma 22^{6,7} en la posición 22q13.1.⁸ La proteína se expresa en varios tejidos incluyendo: hígado, riñón, cerebro, placenta, mama y pulmón.⁹⁻¹⁴ Se considera que la clonación y caracterización del *CYP2D6*⁶ fue un logro clave que dio inicio a la farmacogenética molecular.

El descubrimiento de los polimorfismos de *CYP2D6* se describe como un evento de serendipia cuando un individuo al tomar una dosis de prueba de debrisoquina (el cual es un fármaco bloqueador adrenérgico usado para el tratamiento de la hipertensión), sufrió un colapso con hipotensión vascular. Estudios en este individuo demostraron que los efectos observados se debían a que era un metaboliza-

Cuadro I.

Antiarrítmicos	Quinidina, disopiramida, procainamida, mexiletina, encainida, fecainida, propafenona.
Antidepresivos	Bupropion, maprotilina, trazodona, amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, doxepin, imipramina, nortriptilina, protriptilina, trimipramina, fluoxetina, nefazodona, paroxetina, sertralina, venlafaxina.
Analgésicos	Codeína, hidrocodona, dihidrocodeína, propoxifeno, tramadol.
Antipsicóticos	Proclorperazina, prometacina, clorpromacina, tioridazina, risperidona, haloperidol.
Anticonvulsivos	Carbamazepina, fenitoína, gabapentina.
Antihistamínicos	Loratadina.
Antihipertensivos	Metoprolol, pindolol, propanolol, timolol, debrisoquina.
Estimulantes	Metanfetamina, anfetamina.
Otros	Cimetidina, metoclopramida, dextrometorfano, capsaicina.

dor deficiente que tenía un polimorfismo en el gen *CYP2D6* que producía una enzima defectuosa en la hidroxilación y como consecuencia el metabolismo lento de la debrisoquina.¹⁵ Se ha demostrado una amplia variación individual en la respuesta hipotensora a este fármaco, así como una mayor sensibilidad a los efectos antihipertensivos de la debrisoquina como consecuencia del metabolismo lento.¹⁶ Para evaluar el tipo de metabolismo se utilizó la relación de debrisoquina y 4-hidroxidebrisoquina presente en la orina después de la ingesta de una dosis oral única de 10 mg de debrisoquina. Dicha relación en la población estudiada se distribuyó como dos campanas sobrelapadas y aproximadamente el 3% de los individuos resultaron no metabolizadores.¹⁷ Trabajos posteriores demostraron que los metabolizadores lentos tienen cantidades disminuidas del citocromo P450 tipo 2D6.^{27,28}

Algunos individuos pueden metabolizar la debrisoquina muy rápidamente, resultando en concentraciones plasmáticas subterapéuticas del fármaco a dosis normales. Este metabolismo denominado ultrarrápido, se debe a la amplificación de hasta 12 veces del gen *CYP2D6*.¹⁸

IMPORTANCIA CLÍNICA

Ejemplos del impacto terapéutico que tienen los polimorfismos de *CYP2D6* son la resistencia o presencia de efectos adversos producto de polimorfismos en el tratamiento de pacientes deprimidos con nortriptilina¹⁹ y la resistencia a los efectos analgésicos de la codeína.²⁰

La mayoría de los pacientes deprimidos tratados con nortriptilina (90%) requieren una dosis de 75-150 mg/día para alcanzar la concentración plasmática terapéutica de 200-600 nmol/L. Los metabolizadores lentos requirieron una dosis de sólo 10-20 mg/día para alcanzar el mismo nivel plasmático. Si estos metabolizadores lentos son tratados con las dosis recomendadas de 75-150 mg/día presentan efectos cardiotóxicos por dosis excesivas. En caso con-

trario los metabolizadores rápidos presentan resistencia al fármaco debido a que no se alcanzan las concentraciones plasmáticas necesarias. Por lo que en general, cuando no se conoce ni el fenotipo ni el genotipo del paciente, el psiquiatra sobredosifica a los metabolizadores lentos, los cuales presentarán efectos adversos e inclusive tendrán un alto riesgo de toxicidad mientras que los metabolizadores ultrarrápidos recibirán dosis menores y continuarán con otros tratamientos por prueba y error, mientras que el paciente sigue sufriendo de depresión.²⁰ Se ha encontrado que entre los enfermos tratados con medicamentos anti-depresivos tricíclicos se encuentran dos tipos de pacientes que pueden presentar problemas clínicos.

Los metabolizadores lentos presentan concentraciones plasmáticas incrementadas cuando son tratados con las dosis recomendadas. El otro grupo son los ultrarrápidos que presentarán un fracaso terapéutico porque las dosis serán demasiado pequeñas. 5-20% de los pacientes pueden pertenecer a los grupos de riesgo dependiendo del grupo étnico al que pertenecen. Los efectos adversos ocurren más frecuentemente en los metabolizadores lentos y pueden ser malinterpretados y recibir erróneamente incrementos en la dosis.

El segundo ejemplo se refiere al uso de codeína como un potente analgésico, ya que es metabolizada por *CYP2D6* a morfina, sin embargo los metabolizadores lentos no obtienen analgesia, mientras que los metabolizadores ultrarrápidos pueden tener respuestas exageradas al medicamento. Los primeros presentan una delección del gen, que también se ha encontrado que puede ser una de las causas de la adicción a drogas opiáceas como la heroína.²⁰

Se ha demostrado que *CYP2D6* tiene un amplio rango de actividad en la población humana, con índices de variación en el metabolismo entre individuos que puede diferir en orden de hasta 10,000 veces.²²⁻²⁵ Esta variación permite vislumbrar la dificultad que conlleva el predecir la dosis, seguridad y eficacia de cada uno de los fármacos

metabolizados por *CYP2D6*. Es por ello que al establecer las relaciones entre el genotipo (variedades alélicas) y el fenotipo (clasificación de los metabolizadores) permite con una muestra de ADN obtenida de células sanguíneas determinar la variedad alélica de *CYP2D6* y asignar así el tratamiento más apropiado para el paciente.²⁶

VARIEDADES ALÉLICAS

Los primeros estudios que aportaron evidencias sobre las variaciones alélicas del gen *CYP2D6* utilizaron 20 enzimas de restricción para identificar los polimorfismos asociados al gen en individuos que tenían el fenotipo de metabolizadores lentos y rápidos.²⁷ Lo que permitió la asociación de algunos polimorfismos con el fenotipo de metabolizadores lentos.²⁸ Otros estudios fueron aportando otros polimorfismos que explicaban el fenotipo de los metabolizadores lentos.²⁹⁻³³ Mediante la valoración del genotipo en el ADN se han determinado los polimorfismos en *CYP2D6*, el tipo de base nitrogenada que se modifica, su sitio en el ADN y el efecto que tiene en la actividad enzimática. Se han descrito más de 70 polimorfismos (<http://www.imm.ki.se/cypalleles>), el más reciente en el 2003 es el *CYP2D6**44, que presenta un defecto en el rearreglo alternativo del exón, produciendo una enzima que no es funcional.³⁴

VARIABILIDAD POBLACIONAL

Se ha estimado que la frecuencia del fenotipo de metabolizadores lentos es cerca del 9% en el Reino Unido,³⁵ pero varía ampliamente entre grupos étnicos, siendo cerca del 1% en árabes y 30% en chinos de Hong Kong.³⁶ Se ha encontrado que los sujetos chinos tienen por lo menos dos veces mayor sensibilidad a los efectos de los betabloqueadores tales como el propranolol en comparación con los caucásicos.³⁷

En términos de evolución y en contraste con lo sucedido en roedores, en la evolución humana tres genes en el locus han sido eliminados y dos han sido inactivados (*CYP2D7P* y *CYP2D8P*).^{38,41}

Un caso peculiar es el detectado en Etiopía, en donde se han encontrado alelos conteniendo múltiples copias, lo que indica de acuerdo a los investigadores que lo reportaron, que la población recientemente ha sido expuesta a una presión de selección, quizás de origen alimenticio.³⁹

ENSAYOS CLÍNICOS

Se ha iniciado el uso del genotipo como un criterio de exclusión para el diseño de ensayos clínicos para probar nuevos fármacos. Por ejemplo en un estudio reciente para la evaluación del efecto de varios antidepresivos se emplearon los patrones de distribución alélica del *CYP2D6* en pa-

cientes con depresión, usando la clasificación de metabolizador lento como criterio de exclusión.⁴⁰ Se ha propuesto que en las pruebas de fase I para evaluación de nuevos fármacos se debe considerar la distribución poblacional de los patrones principales de metabolismo, e inclusive hay quien propone para los voluntarios que participan regularmente en ensayos el uso de un "pasaporte CYP" que incluya las variedades alélicas y el tipo de metabolizador.

La selección de fármacos efectivos y seguros diseñados para la población general, deberá ser reemplazado por la búsqueda de compuestos dedicados a subpoblaciones genéticamente definidas con indicaciones y contraindicaciones específicas. Por ejemplo un fármaco con un efecto realmente benéfico para sólo el 20% de la población general no debería ser rechazado, como sucede hoy en día sino prescrito para grupos seleccionados.

CONCLUSIONES

La farmacogenética es un nuevo y revolucionario capítulo en la historia de la farmacología. Reemplazará la noción largamente sostenida de repuesta/no repuesta a fármacos con una aproximación más real al aplicar la genómica funcional. *CYP2D6* ha constituido un ejemplo práctico de las implicaciones clínicas de los polimorfismos y el resultado de una amplia variedad de trabajos que lo han estudiado desde diferentes perspectivas y que en conjunto permiten tener una visión integral de la variabilidad individual asociada con la sensibilidad a diferentes fármacos. *CYP2D6* es sólo uno de los jugadores en el entendimiento de la efectividad o toxicidad individual. Para entender todo el proceso es necesario conocer bien a los otros jugadores, su interacción y la estrategia en cada jugada. Es evidente que esto es sólo el inicio de un nuevo campo que promete tener un fuerte impacto en la medicina individualizada.

AGRADECIMIENTOS

Al PAPIIT y al CONACyT por el apoyo a nuestros proyectos de investigación.

REFERENCIAS

1. Nebert DW, Nelson DR, Adesnik M, Coon MJ, Estabrook RW, Gonzalez FJ, Guengerich FP, Gunsalus IC, Johnson EF, Kemper B, Levin W, Phillips IR, Sato R, Waterman MR. The P450 superfamily: updated listing of all genes and recommended nomenclature for the chromosomal loci. *DNA* 1989; 8: 1-13.
2. Lewis DFW. *Cytochromes P450 Structure and Function*. Taylor & Francis, New York, 2001.
3. Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet*. 2002; 360: 1155-1162.
4. Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, Waterman MR, Gotoh O, Coon MJ, Estabrook RW, Gunsalus IC, Nebert DW. Cytochrome P450 superfamily: update

- on new sequences, gene mapping, accession numbers, and nomenclature. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 1-42.
5. Bertz RJ, Granneman GR. Use of *in vitro* and *in vivo* data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet* 1997; 32: 210-258.
6. Gonzalez FJ, Skoda RC, Kimura S, Umeno M, Zanger UM, Nebert DW, Gelboin HV, Hardwick JP, Meyer UA. Characterization of the common genetic defect in humans deficient in debrisoquine metabolism. *Nature* 1988; 331: 442-446.
7. Eichelbaum M, Baur MP, Dengler HJ, Osikowska-Evers BO, Tieves G, Zekorn C. Chromosomal assignment of human cytochrome P450 (debrisoquine/sparteine type) to chromosome 22. *Brit J Pharm* 1987; 23: 455-458.
8. Gough AC, Smith CA, Howell SM, Wolf CR, Bryant SP, Spurr NK. Localization of the *CYP2D* gene locus to human chromosome 22q13.1 by polymerase chain reaction, *in situ* hybridization, and linkage analysis. *Genomics* 1993; 15: 430-432.
9. Niznik HB, Tyndale RF, Salle FR, Gonzalez FJ, Hardwick JP, Inaba T, Kalow W. The dopamine transporter and cytochrome P4501d1 (debrisoquine 4-hydroxylase) in brain: resolution and identification of two distinct [3H]GBR-12935 binding proteins. *Arch Biochem Biophys* 1990; 276: 424-432.
10. Romkes-Sparks M, Mnutkin A, Chern HD, Persad R, Fleming C, Sibley GN, Smith P, Wilkinson GR, Branch RA. Correlation of polymorphic expression of *CYP2D6* mRNA in bladder mucosa and tumor tissue to *in vivo* debrisoquine hydroxylase activity. *Carcinogenesis* 1994; 15: 1955-1961.
11. Carcillo JA, Parise RA, Adedoyin A, Frye R, Branch RA, Romkes M. *CYP2D6* mRNA expression in circulating peripheral blood mononuclear cells correlates with *in vivo* debrisoquine hydroxylase activity in extensive metabolizers. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1996; 91: 149-159.
12. Hakkola J, Raunio H, Purkunen R, Pelkonen O, Saarikoski S, Cresteil T, Pasanen M. Detection of cytochrome P450 gene expression in human placenta in first trimester of pregnancy. *Biochem Pharmacol* 1996; 52: 379-383.
13. Guidice JM, Marez D, Sabbagh N, Legrand-Andreoletti M, Spire C, Alcaide E Lafitte JJ, Broly F, Matsunaga T. Evidence for *CYP2D6* expression in human lung. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 241: 79-85.
14. Huang Z, Fasco MJ, Kaminsky LS. Alternative splicing of *CYP2D* mRNA in human breast tissue. *Arch Biochem Biophys* 1997; 343: 101-108.
15. Mahgoub A, Idle JR, Dring LG, Lancaster R, Smith RL. Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. *Lancet* 1977; II: 584-586.
16. Idle JR, Mahgoub A, Lancaster R, Smith RL. Hypotensive response to debrisoquine and hydroxylation phenotype. *Life Sci* 1978; 22: 979-984.
17. Dahl ML, Johansson I, Bertilsson L. Ultra-rapid hydroxylation of debrisoquine in a Swedish population. Analysis of the molecular genetic basis. *JPET* 1995; 274: 516-520.
18. 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 Nat Acad Sci* 1993; 90: 11825-11829.
19. Dalen P, Dahl ML, Ruiz MLE, Nordin J, Bertilsson L. 10-Hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2, 3 and 13 functional *CYP2D6* genes. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 444-452.
20. Tyndale RF, Droll KP, Sellers EM. Genetically deficient *CYP2D6* metabolism provides protection against oral opiate dependence. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 375-379.
21. Meyer UA. Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 2000; 356: 1667-1671.
22. Kroemer HK, Eichelbaum M. Molecular basis and clinical consequences of genetic cytochrome P450 2D6 polymorphism. *Life Sci* 1995; 56: 2285-2298.
23. Nebert DW. Polymorphisms in drug-metabolizing enzymes: what is their clinical relevance and why do they exist? *Am J Hum Genet* 1997; 60: 265-271.
24. Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997; 60: 284-295.
25. West WL, Knight EM, Pradhan S, Hinds TS. Interpatient variability: genetic predisposition and other genetic factors. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 635-648.
26. Eichelbaum M, Evans W, Yamazoe Y. A tribute to Frank Gonzalez. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 371.
27. Skoda RC, Gonzalez FJ, Demierre A, Meyer UA. Two mutant alleles of the human cytochrome P-450db1 gene(P450c2D1) associated with genetically deficient metabolism of debrisoquine and other drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 5240-5243.
28. Evans WE, Relling MV. XbaI 16-plus 9-kilobase DNA restriction fragments identify a mutant allele for debrisoquin hydroxylase: report of a family study. *Mol Pharmacol* 1990; 37: 639-642.
29. Gaedigk A, Blum M, Gaedigk R, Eichelbaum M, Meyer UA. Deletion of the entire cytochrome P450 *CYP2D6* gene as a cause of impaired drug metabolism in poor metabolizers of the debrisoquine/sparteine polymorphism. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 943-950.
30. Hanioka N, Kimura S, Meyer UA, Gonzalez FJ. The human *CYP2D* locus associated with a common genetic defect in drug oxidation: a G1934A base change in intron 3 of a mutant *CYP2D6* allele results in an aberrant 3' splice recognition site. *Am J Hum Genet* 1990; 47: 994-1001.
31. Kagimoto M, Heim M, Kagimoto K, Zeugin T, Meyer UA. Multiple mutations of the human cytochrome P4501d6 gene (*CYP2D6*) in poor metabolizers of debrisoquine. Study of the functional significance of individual mutations by expression of chimeric genes. *J Biol Chem* 1990; 265: 17209-17214.
32. Gough AC, Miles JS, Spurr NK, Moss JE, Gaedigk A. Identification of the primary gene defect at the cytochrome P450 *CYP2D* locus. *Nature* 1990; 347: 773-776.
33. Saxena R, Shaw GL, Relling MV, Frame JN, Moir DT, Evans WE, Caporaso N, Weiffenbach B. Identification of a new variant *CYP2D6* allele with a single base deletion in exon 3 and its association with the poor metabolizer phenotype. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 923-926.
34. Yamazaki H, Kiyotani K, Tsubuku S. Two novel haplotypes of *CYP2D6* gene in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokin* 2003; 18(4): 269-271.
35. 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 Genet* 1980; 17: 102-105.
36. Kalow W. The metabolism of xenobiotics in different populations. *Canad J Physiol Pharm* 1982; 60: 1-12.
37. Zhou HH, Koshakji RP, Silberstein DJ, Wilkinson GR, Wood AJJ. Racial Differences in drug response: altered sensitivity to and clearance of propranolol in men of Chinese descent as compared with American whites. *New Engl J Med* 1989; 320: 565-570.
38. Gonzalez FJ, Nebert DW. Evolution of the P450 gene superfamily. *Trends in Genetics* 1990; 6: 182-186.
39. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: An opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 342-349.
40. Murphy MP, Beaman ME, Clark LS. Prospective *CYP2D6* genotyping as an exclusion criterion for enrollment of a phase III clinical trial. *Pharmacogenomics* 2000; 10: 583-590.
41. Kimura S, Umeno M, Skoda RC, Meyer UA, Gonzalez FJ. The human debrisoquine 4-hydroxylase (*CYP2D*) locus: sequence and identification of the polymorphic *CYP2D6* gene, a related gene, and pseudogene. *Am J Hum Genet* 1989; 45: 889-904.