



Farmacogenómica: Una alternativa para el diseño de nuevos fármacos en diabetes y cáncer de colon.

Pharmacogenomics: An alternative for new drugs design in diabetes and colorectal cancer.

Rico-Mata R.¹, Robledo-Ortiz C. I.¹, Barajas-Ornelas R.¹, Soto-Arredondo K.¹,
Camacho-Morales R. L.¹, Hernández-Cervantes A.¹.¹Universidad de Guanajuato,
Campus Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas, Unidad Noria Alta,
Departamento de Biología.

Resumen

La farmacogenómica representa una herramienta emergente y alternativa para el diseño y aplicación de fármacos individualizados para un padecimiento específico. En este trabajo se describen algunas de las terapias empleadas para el tratamiento de la diabetes y cáncer de colon basadas en estudios farmacogenómicos.

Abstract

Pharmacogenomics is an emerging alternative tool for the design and individualized drug application for a specific disease. This review describes some of the therapies used to treat diabetes and Colon Cancer based on pharmacogenomic studies.

INTRODUCCIÓN

Los individuos responden a los medicamentos de maneras diferentes; estas grandes diferencias en la respuesta a un fármaco impactan fuertemente en la toxicidad en el paciente, la eficacia del tratamiento o ambas. Se ha observado que las concentraciones de una droga específica en plasma pueden variar más de 600 veces entre dos individuos del mismo peso a una dosis igual. Las causas de estas variaciones en los efectos de una droga radican en la naturaleza y la severidad de la enfermedad que está siendo tratada, la



edad y raza del individuo, la función del órgano, la terapia asociada, factores nutricionales, la interacción con otras drogas y padecimientos relacionados (Evans, 1999). Además de estas variaciones que pueden ser fisiológicas, patofisiológicas, o de origen ambiental, también se encuentran las de origen genético, esto es, aquellas variaciones heredadas que afectan el metabolismo y la biodisponibilidad de las drogas, así como las diferencias en los blancos terapéuticos, como receptores y transportadores, y que pueden tener una influencia incluso más grande en la eficacia y toxicidad de los medicamentos (Carson, 1956)

Algunas reacciones adversas a los medicamentos tales como la hepatotoxicidad o arritmias inducidas por drogas, continúan siendo problemas importantes durante las fases de desarrollo de nuevos fármacos. Estas reacciones desfavorables incrementan la morbilidad y mortalidad y están asociadas a un costo considerable al sistema de salud (Evans, 2004).

Los factores genéticos juegan un papel importante en la patogénesis de reacciones adversas a medicamentos; por lo tanto, si se usan terapias basadas en el perfil genético individual de los pacientes, puede resultar no sólo en una respuesta mejorada sino en una importante reducción clínica en este tipo de reacciones secundarias. Por ejemplo, de las 27 drogas frecuentemente citadas en los estudios de reacciones adversas, el 59% son metabolizadas por al menos una enzima con un alelo variante asociado con una disminución en el metabolismo de la droga. Contrariamente, sólo del 7% al 20% de las drogas seleccionadas aleatoriamente son metabolizadas por enzimas que se conoce que exhiben polimorfismos genéticos funcionales (Evans, 2004). La variación genética en las enzimas que metabolizan a las drogas influye en la incidencia de las reacciones adversas. De hecho, la susceptibilidad genética está implicada en varias reacciones adversas idiosincráticas, incluyendo hipersensibilidad al abacavir, el cual es un análogo de los nucleósidos inhibidor de la transcriptasa inversa, que ha sido utilizado en el tratamiento contra el VIH. (Hetherington, 2002), el síndrome de Stevens-Johnson inducido por la



carbamazepina (Chung, 2004) y varias reacciones adversas cutáneas causadas por el alopurinol (Hung, 2005).

Para ciertas clases de drogas, los factores genéticos son de gran importancia y están implicados en el 95% de variaciones en la disposición y efectos de una droga (Weinshilboum, 2004).

A finales de los años cincuenta se observó que la respuesta a una droga está determinada por factores genéticos que alteran la farmacocinética y la farmacodinámica de las medicaciones. Esto se determinó al observar que una deficiencia heredada de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa causaba una severa hemólisis en varios pacientes tratados con el antimalárico Primaquina (Beutler, 1969). Este descubrimiento explicó por que este fenómeno era observado principalmente en afroamericanos, en los cuales la deficiencia es común, y raramente se presenta en Caucásicos del Norte, Oeste y del este de Europa. Estas observaciones clínicas dieron lugar al nacimiento de la farmacogenética (Vogel, 1959), la cual ha sido redescubierta por la industria farmacéutica y se ha convertido en la farmacogenómica.

Aunque los términos “farmacogenética y farmacogenómica” son frecuentemente usados de manera indistinta, farmacogenética se refiere al estudio de las diferencias entre un número de individuos con respecto a su respuesta clínica a una droga en particular (Una droga, varios genomas), mientras que el término Farmacogenómica se refiere al estudio de las diferencias entre un número de drogas con respecto a la expresión de un gen presente en un genoma (muchas drogas, un genoma) (Lindpainter, 2002).

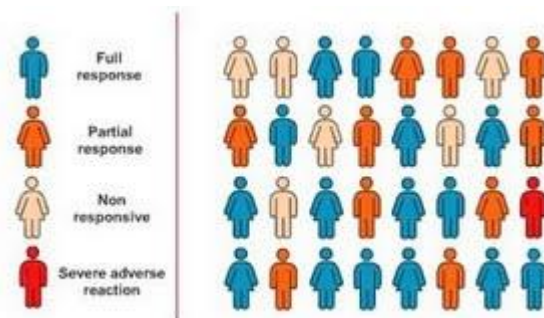




Figura 1. Respuesta de un grupo de individuos a un medicamento. (Tomado de Foundation for Genomics and Population Health, 2009)

La farmacogenómica estudia el conjunto de genes que influyen en la actividad, toxicidad y metabolismo de los fármacos, proporcionando la información necesaria para la prescripción de tratamientos con dosis más efectivas y menos tóxicas específicas para cada paciente (Evans, 2004).

Además es importante considerar la farmacocinética y la farmacodinamia de una droga. La farmacocinética involucra la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de una droga, mientras la farmacodinámica involucra el mecanismo de acción de una droga y su efecto total (Tate, 2004; Siest, 2004).

Los determinantes genéticos involucrados en la disposición de una droga y sus efectos están siendo rápidamente elucidados, gracias a la aplicación de las herramientas moleculares más sofisticadas disponibles para la detección de los polimorfismos de los genes, los avances en la bioinformática y la genómica funcional, así como la obtención de datos valiosos a partir del proyecto del genoma humano, se traduce a terapias más racionales (Evans, 1999; McLeod, 2001; Meyer, 2000). Además la identificación de genes relacionados a enfermedades puede proveer nuevos blancos para drogas.

Las aplicaciones prácticas de la farmacogenómica se centran en enfermedades como el cáncer, daños cardiovasculares, depresión, desórdenes mentales (esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer), metabolismo de fármacos y en trastornos metabólicos como la diabetes (Frías, 2007).

De las anteriores, la diabetes y el cáncer presentan un gran impacto en la población mundial, debido al creciente índice de personas afectadas por estos padecimientos. La diabetes, afecta a más de 246 millones de personas en el mundo y se espera que alcance los 333 millones en 2025. Además, el cáncer es una enfermedad en la que la variabilidad en las respuestas a las drogas complica el tratamiento. Esto se debe a



que los fármacos utilizados en quimioterapia tienden a tener índices terapéuticos con muy poco margen de error en la dosis, los regímenes individualizados de quimioterapia pueden reducir los efectos secundarios mortales, los cuales son la quinta causa de muerte en pacientes hospitalizados.

Farmacogenómica y Diabetes Mellitus

En México la tasa de mortalidad por diabetes mellitus es del 64% incrementándose en un 5.2% en el género femenino. (CONAPO, 2009)

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), la diabetes es una enfermedad crónica debida a baja producción de insulina por el páncreas, o a que el organismo no la puede utilizar eficazmente. La insulina es una hormona que regula la cantidad de glucosa en sangre (glucemia). La hiperglucemia es un efecto de la diabetes no controlada, y con el tiempo produce importantes lesiones en muchos sistemas del individuo (OMS, Nota descriptiva N°312., 2008).

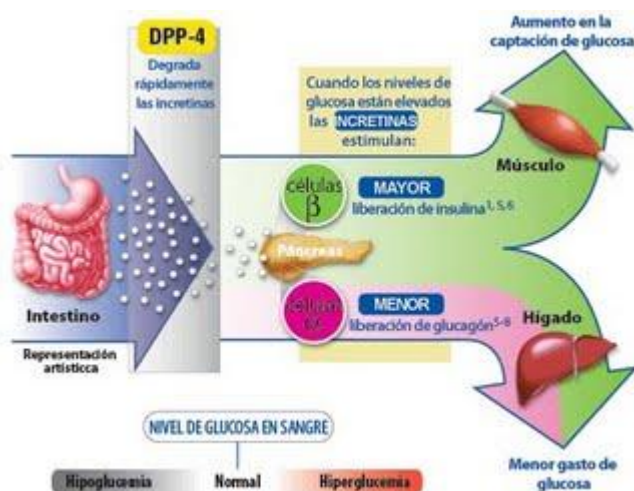


Figura 2. Forma en la cual actúa la insulina. (Tomado de Sánchez-Muñoz, 2005)

La diabetes tipo 1 (DT1) se caracteriza por una ausencia de la producción de insulina. La diabetes tipo 2 (DT2) se debe a que el organismo no utiliza eficazmente la



insulina. Hasta hace poco este tipo de diabetes sólo se observaba en los adultos, pero ya empieza a verse en niños obesos. Estas dos formas de diabetes son llamadas poligénicas, lo que significa que el riesgo de desarrollar estas formas de diabetes está relacionado con múltiples genes además de estar involucrados factores medio ambientales. Si un gen tiene una mutación, la proteína puede no funcionar de forma apropiada (Becker, 2009).

Algunas formas raras de diabetes son el resultado de mutaciones en un gen único y por ello se denominan formas monogénicas. Estas representan alrededor del 1 al 5% de todos los casos de diabetes en personas jóvenes y generalmente es hereditaria. En los casos restantes la mutación génica se desarrolla espontáneamente durante el crecimiento del individuo. La mayoría de las mutaciones reducen la capacidad del cuerpo para producir insulina. Las dos principales formas de diabetes monogénicas son, la diabetes de la madurez de inicio en el joven (MODY). Inicialmente reconocida como una diabetes hereditaria dominante autosomal, esta caracterizada por la disfunción de las células β (Hattersley, 2006; Vaxillaire; 2008). Y la diabetes neonatal (NDM), que generalmente se diagnostica en los primeros 3 meses de vida. (Hattersley, 2006; Cuesta, 2009).

Trabajos recientes en farmacogenómica identifican a la diabetes como una de las pocas áreas en la medicina donde ha sido necesaria la intervención de la genética para la búsqueda de nuevos tratamientos personalizados para las distintas poblaciones que se ven afectadas por esta enfermedad (Pearson, 2009). Una de las estrategias utilizadas para abordar la identificación de los genes relacionados con esta enfermedad son los estudios de asociación, en los cuales se involucra un gran número de personas enfermas y sanas buscando los genes diferenciales y la frecuencia de determinado alelo genético, como señal de implicación de esa región del genoma en el riesgo genético de la enfermedad. En el pasado, estos estudios se han centrado en genes candidatos, potencialmente relevantes en la fisiopatología, pero más recientemente gracias a la liberación de la secuencia del Genoma Humano, los avances en Biología Molecular y Bioinformáticos se realizan estudios del genoma completo (GWAS del inglés: Genome Wide Association Studies),



sin ningún condicionante funcional previo. De esta forma se han identificado varios polimorfismos genéticos asociados con la diabetes tipo 1 (Barrett, 2009) y tipo 2 (Zeggini, 2008).

Se han llevado acabo estudios de ligamiento en las formas monogénicas de la diabetes, centrándose en aquellas regiones del genoma que los enfermos de una misma familia comparten, con la premisa de que en ese locus concreto se encuentra la mutación causal de la enfermedad. Una vez conocidos los genes responsables, el análisis genético de cada caso nuevo, se limita a averiguar si existen mutaciones en los mismos (Yamagata, 1996,). En la tabla 1 se muestran los genes implicados en la diabetes monogénica, ya que su estudio ayuda a comprender la fisiología de la célula β y conocer el defecto genético específico para cada paciente, lo que permite su diagnostico certero y un tratamiento idóneo para su tipo de enfermedad (López-Siguero,2003).

Tabla 1. Genes cuyas mutaciones pueden causar diabetes monogénicas.

<i>Gen mutado</i>	<i>Enfermedad</i>	<i>Gravedad</i>	<i>Complicaciones</i>	<i>Tratamiento</i>
<i>HNF4A</i>	<i>MODY1: Disfunción progresiva de la célula β</i>	<i>Grave</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Hipoglucemiantes orales, insulina</i>
<i>GCK</i>	<i>MODY2 : Hiperglucemia crónica en ayunas</i>	<i>Leve</i>	<i>Raras</i>	<i>Dieta y ejercicio</i>
<i>HNF1A</i>	<i>MODY3 : Disfunción progresiva de la célula β</i>	<i>Grave</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Hipoglucemiantes orales, insulina</i>
<i>IPF1</i>	<i>MODY4: Similar a MODY3 (muy rara)</i>	<i>Leve</i>		<i>Hipoglucemiantes orales, insulina</i>
<i>HNF1B</i>	<i>MODY5: Quistes renales y diabetes</i>	<i>Heterogénea</i>	<i>Raras</i>	<i>Insulina</i>
<i>NEUROD1</i>	<i>MODY6: Similar a MODY3 (muy rara)</i>	-		<i>Insulina</i>
<i>KCNJ11</i> <i>ABCC8</i>	<i>Diabetes Neonatal</i>	<i>Grave</i>		

(Tomado y modificado de López-Siguero, 2003)

Genes blanco para el diseño de medicamentos.

El hallazgo de que la predisposición genética de la DT2, resulta de la variación génica, sugiere que no es capaz de compensar los cambios en la expresión o estructura de una proteína, la cual se convierte en un blanco ideal para las drogas terapéuticas (Pearson, 2009). Esto significa que la definición de los genes específicos involucrados en la DT2 es



de gran importancia para las empresas farmacéuticas, para el desarrollo de nuevos compuestos que permitan mejorar los tratamientos actuales. Dentro de estos, encontramos las tiazolidinedionas, que constituyen un nuevo grupo de hipoglucemiantes orales que actúan sobre el polimorfismo en los residuos aminoácidos prolinea¹² por alanina de los receptores γ . Otro ejemplo es la terapia con sulfonilurea, que actúa sobre el polimorfismo en el gen KCNJ11 que codifica para una proteína llamada Kir6.2, que es una subunidad del canal de la K_{ATP} (Matschinky, 2007).

Recientemente, la nueva terapia hipoglucémica, que actúa como un activador de la glucocinasa, se ha desarrollado teniendo como fondo los descubrimientos genéticos para la diabetes monogénica y la hipoglucemia. Los activadores de la glucocinasa han sido ampliamente utilizados en modelos animales, pero no existe ningún estudio humano reportado a la fecha (Hattersley, 2006).

Por otra parte, no todos los fármacos generados en la actualidad contra la diabetes actúan de manera directa en contra de los genes involucrados en la enfermedad, el avance del conocimiento genómico ha podido identificar nuevos objetivos farmacológicos. (Bastarrachea, 2008):

El avance científico en el campo molecular ha comenzado a desplazar a los enfoques basados en objetivos enzimáticos o receptores clásicos, para adentrarse en terapias genómicas. Dada la naturaleza multifactorial de los factores genéticos y ambientales que contribuyen a la aparición de la obesidad y la diabetes, es muy probable que los esfuerzos futuros se dirijan a marcadores genéticos que serán traducidos en terapias más selectivas e individualizadas para los distintos grupos de pacientes que podrán ser caracterizados y tratados de acuerdo a su genotipo en base a su grupo étnico, nacionalidad o simplemente su sexo.

Farmacogenómica y cáncer de colon.

En los últimos cinco años se ha registrado un aumento de cien por ciento en el número de casos de cáncer de colon, que afecta principalmente a la población mayor de 50 años. Esa cifra coloca a dicha patología en una de las 20 principales causas de muerte



en México. A nivel mundial ocupa el segundo lugar en incidencia y es la tercera causa de muerte por cáncer, con alrededor de un millón de casos nuevos al año (Mecklin, 2008) y casi 500,000 muertes relacionadas anualmente (Parkin, 2001). Aproximadamente la mitad de todas las personas presentan tumores recurrentes localizados o metástasis diseminada durante el curso de su enfermedad, y el tiempo promedio de sobrevivencia para estos pacientes puede variar de 4 a 22 meses (Bandrés et al, 2007).

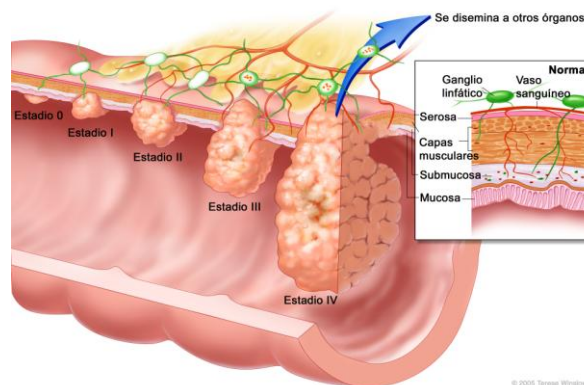


Figura 3. Etapas de formación del cáncer de colon. (Tomado de Aranda, 2004)

Las drogas utilizadas en el tratamiento son efectivas sólo en algunos pacientes mientras que en otros además de no ser efectivas, resultan tóxicas. Por lo tanto es imprescindible localizar marcadores de pronóstico que puedan facilitar la identificación de aquellos pacientes que serán beneficiados en mayor medida del tratamiento. Actualmente las variaciones genéticas encontradas en relación con el cáncer de colon están siendo estudiados como posibles marcadores que puedan dar pistas para el establecimiento de un tratamiento más apropiado; se han identificado alrededor de 2,124 genes que se expresan de manera específica en tejidos de CC, y 147 genes cuya expresión es diferencial entre células normales y carcinógenas (Alves, 2008).

Durante los últimos años, la expectativa de vida de los pacientes con metástasis de CC se ha incrementado gracias a la combinación de nuevas drogas, como el oxaliplatino y el CPT-11 (Irinotecan) que han elevado las tasas de recuperación en un rango del 40% al 50% en pacientes con metástasis de CC (Giacchetti, 2000). Además, el uso de nuevos



agentes biológicos, como los anticuerpos monoclonales Cetuximab y el Bevacizumab, recientemente han demostrado proveer de beneficios clínicos adicionales para pacientes con CC metastático. En la figura 1, se muestra la estructura química de tres importantes fármacos empleados contra el CC (Bandrés, 2007).

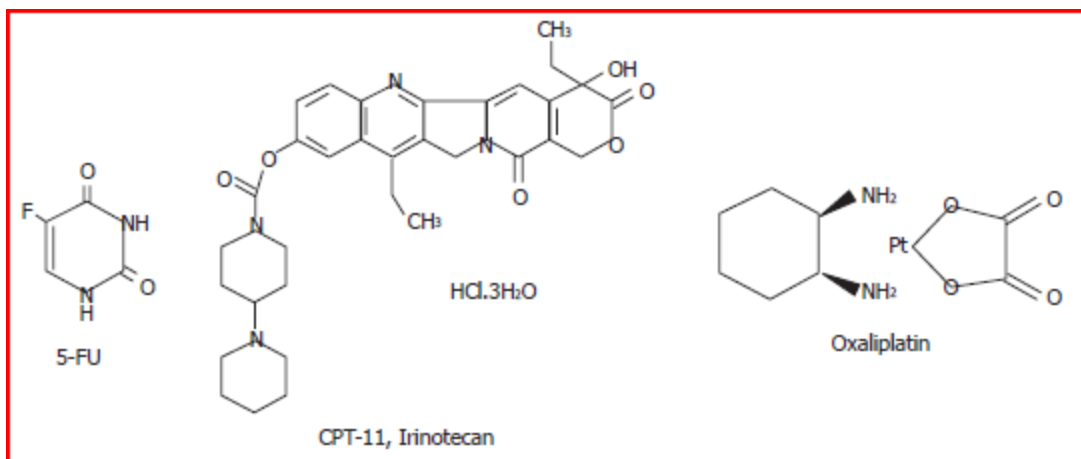


Figura 4. Estructura química de 5-fluorouracilo, CPT-11, Irinotecan y Oxaliplatin.
(Tomado de Bandrés, 2007)

A continuación se describen algunos de los agentes que se emplean para el tratamiento de cáncer de colon y sus efectos.

5-Fluorouracilo

La droga más estudiada y utilizada para el tratamiento del CC es el antimetabolito 5-fluoroacil (5-FU) que fue desarrollado hace mas de 40 años. Durante la etapa de metástasis, el 5-FU como agente único, produce tasas de respuesta solamente del 10% al 20% (Douillard et al, 2007). El blanco terapéutico para el 5-FU es la timidilato sintasa (TS), una enzima esencial para las síntesis de DNA (Pohl, 2008). Se sabe que los efectos tóxicos más importantes derivados de la administración del 5-FU están relacionados con la inhibición de esta enzima en el paciente (Dvorak, 2002). Estudios recientes han mostrado que otra droga, la leucovorina incrementa el efecto del 5-FU por lo que se administran en combinación dando como resultado una mejor respuesta al tratamiento (Milano et al, 2007).



Irinotecan

En adición al FU, el irinotecan es otro de los medicamentos de amplio uso en cáncer de colon, solo o en combinación con otros medicamentos. El irinotecan es activado por la enzima carboxilesterasa a su forma activa SN-38 que actúa sobre la topoisomerasa I para llevar a la muerte celular. La enzima UDP-glucuronosiltransferasa 1A1 (UGT1A1) conjuga el SN-38 a su forma inactiva SN-38G, sin embargo, el polimorfismo *UGT1A1**28 produce una disminución en la cantidad de enzima disponible, por lo que se ha relacionado con la toxicidad del irinotecan que se presenta en cerca del 30% de las personas bajo este tratamiento, causando diarreas y neutropenia severa. (Carlini, 2005; Ratain, 2006; Innocenti, 2005)

Cetuximab

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal recombinante humano dirigido contra el factor de crecimiento epidermal (EGF) y su receptor (EGFR), ya que se ha demostrado que estos factores se encuentran sobreexpresados en algunos procesos del cáncer (Ratain, 2006). Además, se ha observado que determinados polimorfismos del EGF y EGFR contribuyen al progreso del CC y disminuyen la esperanza de vida en los pacientes con metástasis de CC (Pohl, 2008). El cetuximab actúa inhibiendo la señalización del EGFR, lo que resulta en la inhibición de la mitosis y señales anti-apoptóticas involucradas en la proliferación, crecimiento, metástasis y angiogénesis, y promueve la respuesta a la quimioterapia y radiación (Sung, 2005).

Bevacizumab

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal de humano que se une al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A), reduciendo su disponibilidad y previniendo la activación de su receptor (Gill, 2004). Su uso para el tratamiento de CC en combinación con el 5-FU ha aumentado la sobrevivencia de los pacientes con cáncer de colon metastático (Pohl y Lenz, 2008)



Referencias

- Alves, PM., Lévy, N., Stevenson, BJ., Bouzourene, H., Theiler, G., Bricard, G., Viatte, S., Ayyoub, M., Vuilleumier, H., Givel, JC., Rimoldi, D., Speiser, DE., Jongeneel, CV., Romero, PJ., Lévy, F.** (2008) Identification of tumor-associated antigens by large-scale analysis of genes expressed in human colorectal cancer. *Cancer Immunology*: 27;8:11.
- Aranda A.** (2004) Tratamiento del cáncer de colon estadios II, III y IV. *Oncología*, 2004; 27 (4):258-261
- Bandrés, E., Zárate, R., Ramirez, N., Abajo, A., Bitarte, N., García-Foncillas, J.** (2007). "Pharmacogenomics in colorectal cancer: The first step for individualized-therapy". *World Journal of Gastroenterology*. 13(44): 5888-5901.
- Barrett ,JC., Clayton, DG., Concannon, P., Akolkar, B., Cooper, JD., Erlich, HA., Julier, C., Morahan, G., Nerup, J., Nierras, C., Plagnol, V., Pociot, F., Schuilenburg, H., Smyth, DJ., Stevens, H., Todd, JA., Walker, NM., Rich, SS.**(2009). The Type 1 Diabetes Genetics Consortium. *Nature Genetics* 41, 703 – 707.
- Bastarrachea, Raúl, Julio C. Montero, Víctor Saavedra-Gajardo, Ricardo Cerda-Flores, Anselmo Machado-Domínguez, Anthony G. Comuzzie.** Molecular targets for new drug discovery to treat type 2 diabetes and obesity. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 107-117.
- Becker M.L, LE Visser, RHN van Schaik, A Hofman, AG Uitterlinden, and BHC Stricker.** Genetic variation in the organic cation transporter 1 is associated with metformina response in patients with diabetes mellitus. *The Pharmacogenomics Journal* (2009) 9, 242–247.
- Beutler E.** (1969). Drug induced haemolytic anaemia. *Pharmacol. Rev.* 21:73–103.
- Carson PE, Flanagan CL Ickes CE, Alving AS.** (1956) . Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science* 124:484–85
- Carlini, L., Meropol, N., Bever, J.** (2005). "UGT1A7 and UGT1A9 polymorphisms predict response and toxicity in colorectal cancer patients treated with capecitabine/irinotecan". *Clin Cancer Res.* 11:1226-1236.



Chung WH, Hung SI, Hong HS. (2004). Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 428:486

Consejo nacional de la población. Tasa de mortalidad y morbilidad de la población adulta en México, (2007). www.conapo.gob.mx; consultado el 20 de agosto de 2009.

Cuesta A. (2009) Nuevos genes involucrados en la diabetes. *Revista ecuatoriana de medicina* Vol. 32, 57-62.

Drews J. (1996). Genomic sciences and the medicine of tomorrow. *Nat. Biotechnol.* 11:1516–18

Douillard, J.Y., Cunningham, D., Roth, A.D, Navarro, M., James, R.D., Karasek, P., Jandik, P., Iveson, T., Carmichael, J., Alakl, M., Gruia, G., Awad, L., Rougier, P. (2000). “Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial”. *Lancet* 355: 1041-1047.

Dvorak, H.F. (2002). “Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy”. *J Clin Oncol* 20:4368–4380.

Evans WE, Relling EvaMV. (2004). Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature* 429:464–68

Evans WE, Relling MV. (1999). Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 286:487–91

Frías, Gabriela A., Hierro, Sagrario O., Jiménez, Jesus A., Moreno, Leonardo D., Ruiz, Roberto C. (2007). Farmacogenómica y sus aplicaciones clínicas. *Dermatología Rev Mex volumen 51, Núm.3.*

Foundation for Genomics and Population Health. (2009) Programas interactivos de farmacogenómica. www.phgfoundation.org; consultado el 14 de octubre de 2009.

Giacchetti, S., Perpoint, B., Zidani, R., Le Bail, N., Faggiuolo, R., Focan, C., Chollet, P., Llory, J.F., Letourneau, Y., Coudert, B., Bertheaut-Cvitkovic, F., Larregain-Fournier, D., Le Rol, A., Walter, S., Adam, R., Misset, J.L., Levi, F. (2000). “Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-



leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer". *J Clin Oncol* 18: 136-147.

Gill, S., Loprinzi, C., Sargent, D., Thome, S., Alberts, S., Haller, D., Benedetti, J., Francini, G., Shepherd, L., Francois, S., Labianca, R., Chen, W., Cha, S., Heldebrant, M., Goldberg, R. (2004). "Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much". *J Clin Oncol.* 22: 1797-1806.

Hattersley T. Andrew and Ewan R. Pearson. (2006). Minireview: Pharmacogenetics and beyond, the interaction of therapeutic response, β Cell Physiology, and Genetics in Diabetes. *Endocrinology* 147(6):2657–2663.

Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M. (2002). Genetic variations in HLAB region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 359:1121–22.

Hughes HB, Biehl JP, Jones AP, Schmidt. (1954). Metabolism of isoniazid in man as related to occurrence of peripheral neuritis. *Am. Rev. Tuberc.* 70:266–73.

Hung SI, Chung WH, Liou LB. (2005). HLA-B5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 15(102):4134–39.

Innocenti, F., Liu, W., Chen, P. (2005). "Haplotypes of variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A9 and 1A1 genes". *Pharmacogenet Genomics.* 15:295-301.

Lindpainter K. (2002). Pharmacogenetics and the future of medical practice. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 54(2):221.

López-Siguero, JP. Y Del Pino, A. (2003). Diabetes mellitus tipo1. *An Pediatr Contin*;1(1):15-20

Matschinky FM, Magnuson MA, Zelent D, Jetton TL, Doliba N, Han Y, Taub R, Grimsby J. (2007). The network of glucokinase-expressing cells in glucose homeostasis and the potential of glucokinase activators for diabetes therapy. *Journal of Diabetes* 55:1–12.

McLeod HL, Evans WE. (2001). Pharmacogenomics: unlocking the human genome for better drug therapy. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 41:101–21.



- Meyer UA.** (2000). Pharmacogenetics and adverse drug reactions. *Lancet* 356:1667–71
- Mecklin, J.-P.** (2008). “The implications of genetics in colorectal cancer”. *Annals of Oncology*. 19 (5): v87–v90.
- Milano, G., Ferrero, J.M., Francois, E.** (2004). “Comparative pharmacology of oral fluoropyrimidines: a focus on pharmacokinetics, pharmacodynamics and pharmacomodulation”. *Br J Cancer*. 91: 613-617.
- Organizacion Mundial De la Salud.** Nota descriptiva N°312., 2008. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>.
- Parkin D.M.** (2001). “Global cancer statistics in the year 2000”. *Lancet Oncol.* 2: 533-543.
- Pearson R. Ewan.**(2009).MBBChir, PhD.:“Pharmacogenetics in diabetes”. Current diabetes reports. Vol.9: 172-181.
- Pohl, A. y Lenz, H.J.** (2008). “Individualization of Therapy for Colorectal Cancer Based on Clinical and Molecular Parameters”. *Gastrointestinal Cancer Research*. Volume 2 • Issue 4 • Supplement.
- Ratain, M.J.** (2006). “From bedside to bench to bedside to clinical practice: an odyssey with irinotecan”. *Clin Cancer Res.* 12:1658-1660.
- Sánchez–Muñoz, M., García–Macedo, L., Alarcón–Mendoza, T.** (2005). “La insulina y su efecto en la diabetes”. *Gac. Méd. Méx* vol.141 no.6
- Siest G, Jeannesson E, Berrahmoune H.** (2004) Pharmacogenomics and drug response in cardiovascular disorders. *Pharmacogenomic.* 5:779-802.
- Sung, F., Poon, T., Hui, E., Ma B., Liang, E., To, K.** (2005). “Antitumor effect and enhancement of cytotoxic drug activity by cetuximab in nasopharyngeal carcinoma cells In Vivo”. 19:237-45.
- Tate SK, Goldstein DB.** (2004) Will tomorrow’s medicines work for everyone? *Nat. Genet.* 36(11 Suppl.):S34-S42.
- Taub R, Grimsby J.** (2007). The network of glucokinase-expressing cells in glucose homeostasis and the potential of glucokinase activators for diabetes therapy. *Journal of Diabetes* 55:1–12.



Vaxillaire Martine and Philippe Froguel. (2008). Monogenic diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of type 2 diabetes. *Endocrine Reviews*. 29(3):254–264.

Vogel F. (1959). Moderne Probleme der Humangenetik. *Ergebn. Inn. Med. Kinderheilk* 12:52–125.

Weinsilboum R. (2004). Inheritance and drug response. *N. Engl. J. Med.* 348:529–37.

Yamagata, K., Furuta, H., Oda, N., Kaisaki, P.J., Menzel S, Cox NJ, (1996). Mutations in the hepatocyte nuclear factor-4 alpha gene in maturity-onset diabetes of the young (MODY1). *Nature*: 384:458-60.

Zeggini, E., Scott, L., Saxena, R., Voight, B., Marchini, J., Hu, T., De Bakker, P., Abecasis, G., Almgren, P., Andersen, G., Ardlie, K., Bengtsson Boström, K., Bergman, R., Bonnycastle, L., Borch-Johnsen, K., Burt, N., Chen, H., Chines, P., Daly, M., Deodhar, P., Ding, C., Doney, A., Duren, W., Elliott, K., Erdos, M., Frayling, T., Freathy, R., Gianniny, L., Grallert, H., Grarup, N., Groves, K., Guiducci, C., Hansen, T., Herder, C., Hitman, G., Hughes, T., Isomaa, B., Jackson, A., Jørgensen, T., Augustine. (2008) Meta-analysis of genome-wide association data and large-scale replication identifies additional susceptibility loci for type 2 diabetes. *Nat Genet.* 40(5): 638-645.