

Farmakogenomik Statin: Biomarker untuk Prediksi Klinis

Herni Suprapti

Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Wijaya Kusuma Surabaya
e-mail: hernifile@gmail.com

Abstrak

Statin merupakan obat yang paling banyak diresepkan untuk terapi hiperlipidemia dan untuk prevensi penyakit KV (kardiovaskuler, *cardiovascular disease* (CVD)). Tetapi walaupun statin sangat efektif untuk prevensi aterosklerosis, masih ada saja pasien yang mengalami CVD. Dalam hal ini, diperkirakan merupakan pengaruh faktor genetik. Terdapat hubungan gen dengan dosis statin yang diperlukan untuk terapi, tetapi masih belum ada tes farmakogenomik yang relevan untuk pedoman terapi statin. Pada Artikel ini dijabarkan penjelasan terminologi farmakogenomik dasar, gen (CETP, HMGCR, SLCO1B1, ABCB1, dan CYP3A4/5), dan perkembangan biomarker farmakogenomik statin untuk prediksi hasil terapi.

Kata Kunci: statin, biomarker, farmakogenomik

Pharmacogenomics Statins: Biomarkers for Clinical Prediction

Abstract

Statins are the most widely prescribed drug for hyperlipidemic therapy and for the prevention of Cardiovascular disease (CVD). But although statins are very effective for the prevention of atherosclerosis, there are still patients with CVD. In this case, it is thought to be the influence of genetic factors. There is a static gene link to statin dose required for therapy, but there are still no relevant pharmacogenomic tests for statin therapy guidelines. This article describes basic pharmacogenomic terminology, genes (CETP, HMGCR, SLCO1B1, ABCB1, and CYP3A4 / 5), and progression of statin pharmacogenomic biomarkers for predicted therapeutic outcomes.

Keywords: *statin, biomarker, pharmacogenomic*

PENDAHULUAN

Penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di Amerika Serikat. Lebih dari sepertiga orang Amerika menderita CVD, dan *coronary artery disease* (CAD) menjadi penyebab kematian satu diantara enam orang. Besarnya biaya setiap tahun adalah 300 juta dolar (Gaziano *et al*, 2010). Jadi

CVD merupakan penyakit yang paling mahal. Statin sangat efektif dan efek sampingnya ringan, sehingga menjadi standar untuk prevensi terjadinya penyakit jantung akibat hiperlipidemia. Hasil penelitian menunjukkan bahwa statin dapat menurunkan risiko vaskuler sebesar 20% untuk setiap penurunan 1 mmol/L kolesterol *low-density-lipoprotein* (LDL)

(Amarenco and Labreuche, 2009). Dua puluh lima tahun setelah mendapat persetujuan dari FDA, statin masih menjadi obat andalan, dan simvastatin merupakan obat ketiga yang paling sering diresepkan (IMS, 2013). Respons terhadap terapi statin dipengaruhi oleh berbagai faktor. Beberapa pasien tidak bisa mencapai target penurunan lipid, mengalami aterosklerosis, atau timbul efek samping hepatitis atau myopathy. Berikut ini akan dijelaskan mengenai uji farmakogenomik, gen yang mempengaruhi farmakologi statin, dan riset farmakogenomik statin (Kitzmiller *et al*, 2013). Perbedaan pengaruh genetik diantara jenis statin disebabkan karena perbedaan struktur kimia, potensi, dan disposisinya.

Farmakogenomik

Farmakogenomik adalah ilmu yang mempelajari pengaruh faktor genetik pada variabilitas inter-individual respons obat. Penyandi *sequence* pasangan basa DNA pada gen tertentu disebut genotip, sedangkan fenotip adalah sifat yang berasal dari protein yang disandi oleh gen. Contoh fenotip adalah golongan darah, warna rambut, dan metabolisme atau respons terhadap farmakoterapi tertentu secara individual. Nama gen ditulis dengan huruf miring dan biasanya menunjukkan proteinnya (misal gen *CYP3A5* disandi dari

enzim CYP3A5). Genotip terbentuk dari dua alel per gen autosomal, satu dari ibu dan satu dari ayah. Homozigot mempunyai dua alel yang sama, sedangkan heterozigot mempunyai dua alel yang berbeda. Alel terbanyak di populasi disebut *wild-type*, dan frekuensi alel berbeda antara populasi satu dengan populasi lainnya. Variasi *sequence* yang terbanyak adalah *single nucleotide polymorphism* (SNP, diucapkan "snips"). SNP adalah substitusi pasangan basa DNA tunggal yang dapat menyebabkan produk gen yang berbeda. Jenis-jenis SNP, yaitu: *structural RNA polymorphisms* (srSNPs), *regulatory polymorphisms* (rSNPs), dan *polymorphisms in coding regions* (cSNPs): srSNPs mengubah proses dan translasi mRNA, rSNPs mengubah transkripsi, dan cSNPs mengubah *sequence* dan fungsi protein. Haplotype adalah kombinasi alel atau set SNPs di sekitar lokasi kromosom yang diwariskan. Tag SNP(s) tidak mengubah fungsi gen atau produk proteinnya. SNPs berhubungan dengan polimorfisme yang lain, yang menyebabkan perubahan fungsi. Kini, hubungan genetik dengan fenotip diteliti secara besar-besaran, dengan jutaan SNPs yang diukur pada ribuan subyek. Proyek ini disebut dengan Genome-Wide Association Study atau GWAS, dan telah mendapatkan banyak gen yang berkaitan dengan sifat

klinis, tetapi hanya beberapa gen yang dapat diterapkan pada klinis. SNPs berperan pada efek farmakokinetik (yaitu bagaimana tubuh memproses obat), efek farmakodinamik (yaitu, bagaimana obat mempengaruhi tubuh), atau keduanya. Selain itu, SNP juga berperan bersama gen lain atau dengan faktor genetik lain (mis, *promoter* atau *enhancer region*). Efek farmakodinamik dapat merupakan hasil dari efek farmakokinetik atau hasil dari variasi pada target farmakologis (mis, HMG CoA reductase merupakan enzim target statin). Untuk mencari hubungan genotip-fenotip dapat dengan studi klinis, studi transgenik hewan, atau pemeriksaan fungsional molekuler dan seluler. Penelitian farmakogenomik harus meliputi pemeriksaan pengaruh gen yang berperan pada absorpsi, transport, metabolisme, ekskresi, dan protein obat yang berkaitan dengan mekanisme kerja. Berikut ini akan dijelaskan mengenai variasi gen yang mempengaruhi berbagai aspek farmakologi statin (Kitzmilller *et al*, 2013).

Cholesterol Ester Transferase Protein (CETP)

CETP berperan pada metabolisme kolesterol dengan cara memasukkan cholesteryl ester ke dalam liver dan mengubah trigliserida dari LDL menjadi kolesterol *high-density-lipoprotein* (HDL).

Variant pada CETP berhubungan dengan perbedaan kadar kolesterol, penyakit kardiovaskuler, dan respons terhadap farmakoterapi statin. Penelitian menemukan bahwa karier Taq 1B polymorphism pada CETP menyebabkan kadar CETP yang lebih rendah, kadar HDL lebih tinggi, dan menurunkan risiko timbulnya penyakit arteri koroner (*coronary artery disease*) dibandingkan dengan non-karier (Freeman *et al*, 1994; Kuivenhoven *et al*, 1998; Willer *et al*, 2008). Laki-laki karier yang diterapi dengan statin, mortaliti *rate*-nya lebih tinggi 10 tahun dibandingkan dengan *variant* Taq 1B non-karier (Regieli *et al*, 2008). Penemuan ini menunjukkan bahwa terapi dengan statin lebih bermanfaat pada non-karier walaupun karier yang tidak diberi terapi mempunyai risiko CAD lebih rendah daripada non-karier yang tidak diberi terapi. Hubungan antara SNP Taq 1B dengan kadar kolesterol HDL dan risiko CAD dibuktikan pada meta-analisis (n=13.677), tetapi tidak ada interaksi antara polimorfisme dengan terapi statin (Boekholdt *et al*, 2005). Walau masih diperdebatkan, kini polimorfisme Taq 1B ditetapkan sebagai SNP tag karena pada studi *in vitro* gagal menjelaskan aspek mekanis atau fungsional hubungan antara perbedaan kadar kolesterol, risiko

kardiovaskuler, dan respons terhadap statin (Kitzmilller *et al*, 2013).

Kini, telah dapat diidentifikasi dua *variant* pada CETP, yaitu SNP pada exon 9 yang meningkatkan pembentukan isoform *non-functional* atau *dominant-negative splice*, dan SNP pada promoter dan *enhancer regions* yang mempengaruhi transkripsi. Keduanya berhubungan secara signifikan dengan kadar kolesterol dan risiko kardiovaskuler berdasarkan jenis kelamin (Papp *et al*, 2012). Hubungannya dengan respons terhadap terapi statin masih sedang diteliti. Penelitian CETP selanjutnya, adalah untuk membuktikan bahwa diperlukan uji klinis untuk identifikasi individu yang tidak mendapat manfaat dari terapi statin (Kitzmilller *et al*, 2013).

HMG CoA Reductase (HMGCR)

Pada tahapan *rate-limiting* sintesis kolesterol, enzim HMGCR merupakan target utama statin. Dengan menghambat aktivitas HMGCR, statin menyebabkan penurunan sintesis kolesterol intrahepatik. Selanjutnya, terjadi peningkatan transpor kolesterol dari darah ke liver, dan menyebabkan penurunan kadar kolesterol di dalam darah, sehingga memperlambat progresivitas aterosklerosis. Variasi genetik HMGCR, dapat menyebabkan peningkatan secara signifikan respons terhadap

farmakoterapi statin. Salah satu dari sekitar sepuluh haplotype HMGCR, yaitu haplotype 7 (H7) mengandung tiga SNP: rs17244841, rs3846662, dan rs17238540 (Krauss *et al*, 2008). rs# adalah nomor identifikasi khusus untuk polimorfisme genetik yang dicatat pada *Single Nucleotide Polymorphism Database* (dbSNP). dbSNP dikelola oleh National Center for Biotechnology Information (NCBI) yang bekerja sama dengan National Human Genome Research Institute (NHGRI). Variasi genetik yang berhubungan dengan H7 mempengaruhi *alternative splicing* dari mRNA HMGCR, yang menyebabkan penurunan sensitivitas terhadap statin. Pada penelitian Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE), Cholesterol and Pharmacogenomics (CAP), dan Genetics of Diabetes Audit and Research pada database Tayside Scotland (GoDARTS), karier haplotype H7 memiliki respons terhadap statin yang kurang baik: Penurunan kolesterol LDL kurang dari 20% dan pencapaian target kolesterol di bawah 50% dibandingkan dengan H7 non-karier (Krauss *et al*, 2008, Chasman *et al*, 2004; Donnelly *et al*, 2010). Penemuan ini tidak direplikasi pada studi *Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study* (ACCESS), *Assessment of Lescol in Renal Transplantation* (ALERT), *Prospective Study of Pravastatin in the*

Elderly at Risk (PROPSER), atau Treatment to New Targets (TNT) studies (Thompson *et al*, 2005; Singer *et al*, 2007; Polisecki *et al*, 2008; Thompson *et al*, 2009).

Variasi respons terhadap terapi statin lebih baik dijelaskan dengan haplotype HMGCR daripada dengan genotype, tetapi bukti yang ada tidak cukup untuk dasar permintaan pemeriksaan rutin. Efek samping statin berupa toksisitas otot yang bersifat *self-limited* dan *dose-dependent*. Ada beberapa jenis myopathy yang berhubungan dengan penggunaan statin, antara lain: *Immune-mediated necrotizing myopathy* (IMNM) yang ditandai dengan autoantibodi anti-HMGCR (Mammen *et al*, 2011). Jumlah autoantibodi berhubungan dengan peningkatan kadar *creatine kinase* (CK) dan kelemahan otot pada pasien yang menggunakan statin, tetapi tidak pada pasien penderita IMNM.

Kelemahan otot dan penurunan kadar CK serta autoantibodi, hanya dapat diterapi dengan imunoterapi pada pasien IMNM yang menggunakan statin (Werner *et al*, 2012). Karena IMNM adalah autoimun myopathy akibat statin yang berkaitan dengan HMGCR, maka variasi genetik pada HMGCR dan gen yang berkaitan dengan imunitas harus diperiksa fenotip-genotipnya untuk mengetahui

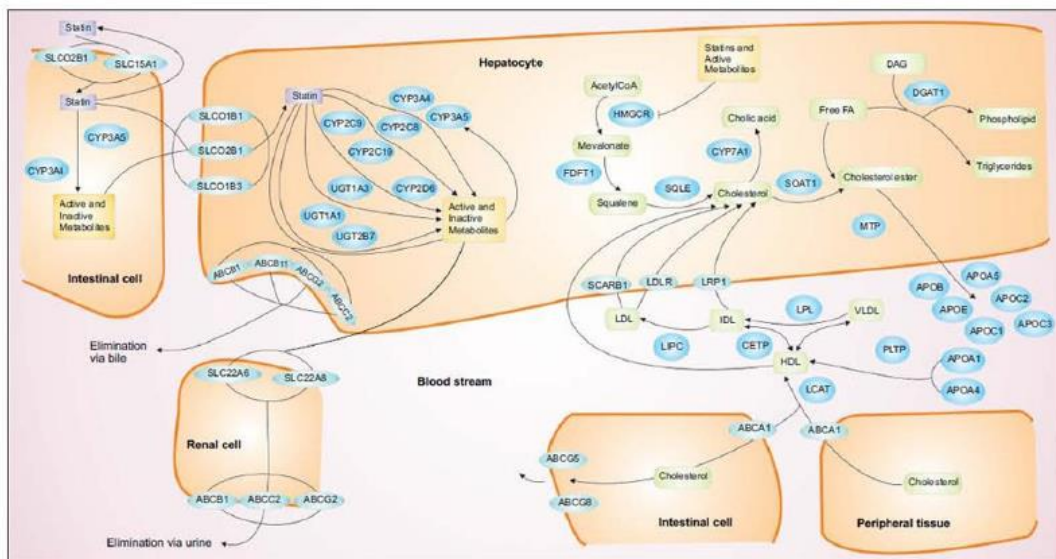
insidens dan keparahan IMNM (Kitzmiller *et al*, 2013).

Solute Carrier Organic Anion Transporter Family, Member 1B1 (SLCO1B1)

Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 1B1, membawa statin dan metabolit dari aliran darah masuk ke dalam sel liver (lihat gambar di bawah). Efek statin yang utama adalah menurunkan lipid, mekanismenya dengan inhibisi kompetitif *cholesterol-synthesizing enzyme* HMGCR, di dalam hepatosit. *Variant loss-of-function* (LOF) atau *decrease-of-function* (DOF) pada SLCO1B1 berperan pada penurunan efikasi. Pada beberapa penelitian dibuktikan bahwa, penurunan efikasi yang signifikan tidak berhubungan dengan *variant* SLCO1B1 (Peters *et al*, 2010; Yang *et al*, 2010). Alel *variant* SLCO1B1 mempunyai pengaruh yang signifikan pada farmakokinetik. Area Under the Curve (AUC) pada *time-concentration curve* (AUC) hampir dua kali lipat ($n=41$, $p<0.01$) pada karier *variant* alel SLCO1B1 dibandingkan dengan karier homozigot alel *wild-type* (Niemi *et al*, 2004). Karier homozigot pada database Go-DARTS hampir tiga kali lipat ($n=4,340$, $p<0.01$) terjadi intoleransi statin, dengan peningkatan kadar creatine kinase serum sampai di atas upper limit normal

atau peningkatan kadar serum alanine aminotransferase sampai di atas 1,5 kali upper limit normal (Donnelly *et al*, 2008). Penelitian GWAS pada pasien yang diberi simvastatin 80 mg per hari, didapatkan bahwa karier alel variant SLCO1B1 heterozigot dan homozigot adalah 4,5 dan 16,9 kali lebih besar mengalami myopathy dibandingkan dengan karier homozigot alel *wild-type* (n=175, p<0.01 setelah koreksi uji multiple-hypotheses). Odds ratio (OR) sebesar 2,6 dan 5,2 untuk karier heterozigot dan homozigot, untuk individu yang mendapatkan dosis 40 mg per-hari (Link *et al*, 2008). Pada studi *case-control*

(n=108), hubungan ini direplikasi untuk individu yang mendapat simvastatin (OR: 3,2, p<0.05) tetapi tidak pada individu yang mendapatkan atorvastatin (OR: 4,5, p=0,48) (Brunham *et al*, 2012). Walaupun terdapat hubungan kuat antara *variant* SLCO1B1 dengan toksisitas otot akibat simvastatin, efek samping ini masih bisa timbul pada individu yang tidak ada *variant* alel. Adanya *variant* lain yang berpotensi merusak SLCO1B1 atau pada gen lainnya, dapat meningkatkan paparan statin, meningkatkan risiko timbulnya toksisitas otot (Kitzmiller *et al*, 2013).



Gambar 1. Farmakokinetik dan farmakodinamik statin.

Fatty acid; HDL: *high-density lipoprotein*;
IDL: *intermediate-density lipoprotein*; LDL:
low-density lipoprotein; VLDL: *very low-*
density lipoprotein (PharmGKB; with

permission from PharmGKB and Stanford University).

ATP-binding Cassette, Sub-family B1 (ABCB1)

Statin dan metabolitnya dieliminasi via empedu dan urin (lihat gambar di atas). ABCB1 membawa statin dan metabolitnya dari hepatosit masuk ke dalam empedu dan dari sel renal ke urin. Ketiga SNP berikut ini mempunyai pengaruh secara langsung yang signifikan pada farmakokinetik statin dan pengaruh tidak langsung pada farmakodinamik: rs1128503, rs2032582, dan rs1045642. Polimorfisme ini ditulis dengan c.1236C>T, c.2677G>T/A, dan c.3435C>T dari ABCB1, yang menunjukkan bahwa terjadi substitusi basa DNA dan posisinya pada rangkaian gen cDNA. Misalnya, c.1236C>T menunjukkan bahwa polimorfisme menyebabkan thymine di tempat cytosine pada posisi basa 1236 dari rangkaian cDNA ABCB1. SNP C3435T berhubungan dengan penurunan stabilitas mRNA ABCB1, yang menyebabkan penurunan ekspresi ABCB1 (Wang *et al*, 2005). Kombinasi SNP 1236 atau 2677 atau keduanya, SNP 3435 mempengaruhi *codon usage dynamics* dan *timing dari co-translational folding*, yang menyebabkan perubahan struktur dan fungsi transporter. Individu dengan pola genotip 3-locus (T;T)-(T;T)-(T;T), disebut dengan haplotip TTT, yang AUC-nya lebih besar 60% untuk metabolit simvastatin ($p=0,039$) dan lebih besar 55% untuk

metabolit atorvastatin ($p<0,025$) dibandingkan dengan haplotip CGT (Keskitalo *et al*, 2008). Genotyping pada ABCB1 tidak dilakukan secara rutin; tetapi pemeriksaan pada gabungan ABCB1 dengan gen lain yang mempengaruhi farmakokinetik statin (SLCO1B1, CYP3A) bertujuan untuk mengembangkan pemeriksaan klinis guna membantu penetapan dosis statin dan menghindari efek sampingnya (Kitzmilller *et al*, 2013).

Cytochrome P450, Family 3, Subfamily A (CYP3A)

Enzim CYP3A berperan pada metabolisme hampir separuh dari obat yang diresepkan. Pada statin, enzim ini memetabolisme atorvastatin, lovastatin, dan simvastatin. CYP3A4 adalah member dari CYP3A yang paling menonjol, dan baru ditemukan alel DOF, CYP3A4*22. Nomenklatur alel untuk enzim CYP menunjukkan SNP yang signifikan dengan nomer yang ditulis dengan * (tanda bintang). Hal ini menunjukkan bahwa terdapat bukti yang kuat adanya hubungan fungsional, prevalensi, dan hubungan klinis dari polimorfisme (Sim, 2011). Nomer *1 adalah alel jenis *wild-type* atau "normal", dan polimorfisme ditulis dengan rs# atau "bintang". Kadar dan aktivitas enzim CYP3A4 lebih besar pada pasien homozigot *wild-type* daripada pasien pada alel karier

CYP3A4*22, dan karier alel DOF hanya memerlukan dosis statin sekitar 20-60% (n=235, p<0,05) dari dosis yang diberikan pada pasien homozigot *wild-type* yang diberi dosis atorvastatin, simvastatin, atau lovastatin, untuk mendapatkan efek kontrol lipid yang optimal (Wang *et al*, 2011). Kadar *steady-state* serum simvastatin dan metabolit aktif acid adalah sekitar 50% lebih tinggi (n=~800, p<0,05) pada karier alel CYP3A4*22 dibandingkan dengan pasien homozigot *wild-type* (Kitzmiller *et al*, 2013). Didapatkan hubungan yang signifikan antara alel *22 dengan peningkatan respons penurunan lipid dari simvastatin (Elens *et al*, 2011), dan karier alel CYP3A4*22 mempunyai risiko lebih tinggi (n=~300, p=~0,06) terjadi myopathy akibat statin (Kitzmiller *et al*, 2013). Sekitar 7% Kaukasian memiliki paling sedikit satu alel CYP3A4*22, dan frekuensi alel DOF masih belum diketahui pada populasi pasien non-Kaukasian (Kitzmiller *et al*, 2013).

Walaupun hasil studi *in vitro* mendapatkan hasil yang kuat bahwa CYP3A5 berperan secara terbatas pada metabolisme statin (Park *et al*, 2008), tetapi beberapa peneliti mendapatkan hasil hubungan yang signifikan antara CYP3A5 dengan farmakokinetik dan farmakodinamik statin. Alel CYP3A5*1 adalah satu-satunya alel yang

menghasilkan kadar tinggi *full-length* CYP3A5 mRNA dan protein fungsional. Hampir selusin alel CYP3A5 lainnya telah didapatkan, dan alel LOF yang paling banyak adalah CYP3A5*3. Paparan simvastatin lebih tinggi pada homozigot CYP3A5*3 dibandingkan dengan homozigot CYP3A5*1 (Kim *et al*, 2007), dan hilangnya respons penurunan lipid dilaporkan pada homozigot CYP3A5 *1 (Kivistö *et al*, 2004; Shin *et al*, 2011). Sebaliknya, penelitian lain menyatakan bahwa status CYP3A5 tidak mempengaruhi farmakokinetik dan farmakodinamik statin: Paparan sistemik metabolit atorvastatin acid yang aktif, tidak ada hubungan yang signifikan dengan status CYP3A5 (Willrich *et al*, 2008), dan tidak ada hubungan yang signifikan antara CYP3A5*3 dengan efikasi atau tolerabilitas simvastatin (Fiegenbaum *et al*, 2005). Enzim lain, seperti CYP2C dan Uridine'5 Diphospho-Glucuronosyl Transferase (UGT) berperan pada metabolisme statin tertentu; tetapi, variasi genetik enzim tersebut tidak berpengaruh pada farmakologi statin Kaukasian (Kitzmiller *et al*, 2013).

Tren saat ini dan di masa depan

Studi *retrospective*, *prospective*, *case-study*, *cross-sectional*, *candidate-gene*, dan pendekatan *genome-wide* telah dilakukan pada berbagai populasi di

Amerika Serikat dan di seluruh dunia untuk meneliti pengaruh polimorfisme genetik pada farmakoterapi statin. Terdapat gen lain (selain dari APOE LDL-R, PCSK9, KIF6, dan CLMN) yang mempunyai pengaruh yang signifikan pada farmakologi statin. Sedangkan uji farmakogenomik klinis pada statin, masih belum dilakukan. Tidak ada gen yang mempunyai dampak klinis yang cukup besar untuk indikasi pemeriksaan rutin. Pendekatan multi-gen yang melibatkan populasi pasien yang besar, dapat digunakan sebagai pedoman farmakoterapi statin, sama dengan warfarin pada warfarindosing.org. Data farmakogenomik pada situs ini digunakan sebagai pedoman untuk dosis warfarin berdasarkan faktor klinis, penggunaan obat lain, komorbid, dan status genetik dari VKORC1, CYP2C9, CYP4F2, dan GGX. Popularitas situs ini diantara para klinisi dan pasien, terus meningkat, dan FDA menyetujui pemberian label obat warfarin dengan mempertimbangkan status pasien CYP2C9 dan VKORC1 saat pemberian dosis awal (Squibb and Bristol-Myers, 2010). Pada riset genetik statin, pendekatan multi-gen yang sama digunakan untuk membantu menentukan faktor klinis guna menjawab beberapa pertanyaan para klinisi berikut: Apakah pasien-pasien mendapat manfaat dari penggunaan statin? Statin yang mana terbaik untuk

pasien? Berapa dosis awal yang diberikan? Apakah pasien mempunyai risiko timbul efek samping selain efek terapetiknya? Apakah pasien harus dimonitor lebih sering untuk timbulnya efek samping? (Kitzmilller *et al*, 2013).

Tujuan utama penelitian farmakogenomik statin adalah pengembangan tes farmakogenomik yang bermakna secara klinis untuk memandu farmakoterapi statin. Tantangan utama dalam menggabungkan data ini melibatkan perbedaan dalam domain fenotipik yang telah ditentukan sebelumnya. Studi GWAS menentukan hubungan antara variasi jutaan SNP dengan beberapa fenotip standar. Metode baru yaitu, *phenome-wide association study* (PheWAS), menggunakan semua informasi fenotipik yang ada dan semua varian genetik dalam estimasi hubungan antara genotipe dengan fenotipe (Pendergrass *et al*, 2011). Metode ini memberikan pandangan luas tentang hubungan antara variasi genetik dengan fenotip karena beragam fenotip dapat digabungkan dan diselidiki. Metode statistik yang fleksibel dan adaptif seperti PheWAS, secara signifikan memajukan pengembangan aplikasi farmakogenomik, namun uji prospektif random yang mengevaluasi perbaikan pada hasil pasien, tetap menjadi standar untuk menentukan signifikansi klinis uji farmakogenomik. Uji

klinis statin dan penelitian farmakogenomik yang fokusnya pada efikasi statin yang terkait dengan penurunan lipid, masih diperdebatkan. Namun, keseluruhan manfaat terapi statin tampaknya melampaui harapan perubahan kadar lipid saja. Studi terbaru menunjukkan bahwa terdapat beberapa efek pleiotropik (yaitu, efek selain indikasi awal obat) statin antara lain, meningkatkan ketersediaan nitric oxide endogen, meningkatkan stabilitas plak, memperbaiki fungsi endotel, dan mengurangi peradangan. Efek pleiotropik statin dipengaruhi secara genetik, dan penelitian farmakogenomik statin di masa depan dan uji klinis harus meneliti hubungan menyelidiki hubungan genotip-fenotip yang potensial (Kitzmiller *et al*, 2013).

KESIMPULAN

Penelitian farmakogenomik statin sebagai pengembangan tes farmakogenomik yang bermakna secara klinis untuk memandu farmakoterapi statin. Terdapat beberapa gen yang terkait farmakologi statin. Metode baru yaitu, *phenome-wide association study* (PheWAS), menggunakan semua informasi fenotipik yang ada dan semua varian genetik sehingga memberi gambaran tentang hubungan antara variasi genetik dengan fenotip.

DAFTAR PUSTAKA

- Amarenco P and Labreuche J. 2009. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol.* 8(5):453–463.
- Boekholdt SM, Sacks FM, Jukema JW, Shepherd J, Freeman DJ, *et al*, 2005. Cholesteryl ester transfer protein TaqIB variant, high-density lipoprotein cholesterol levels, cardiovascular risk, and efficacy of pravastatin treatment: individual patient meta-analysis of 13,677 subjects. *Circulation.* 2005; 111(3):278–287.
- Brunham LR, Lansberg PJ, Zhang L, Miao F, Carter C, *et al*, 2012. Differential effect of the rs4149056 variant in SLCO1B1 on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin. *Pharmacogenomics J.* 12(3):233–237.
- Chasman DI, Posada D, Subrahmanyam L, Cook NR, Stanton VP Jr, *et al*, 2004. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *JAMA.* 291(23):2821–2827.
- Donnelly L, Doney A, Tavendale R, Lang C, Pearson E, Colhoun H, *et al*, 2010.

- Common nonsynonymous substitutions in SLCO1B1 predispose to statin intolerance in routinely treated individuals with type 2 diabetes: a go-DARTS study. *Clin Pharmacol Ther.* 89(2):210–216.
- Donnelly LA, Doney AS, Dannfald J, Whitley AL, Lang CC, *et al*, 2008. A paucimorphic variant in the HMG-CoA reductase gene is associated with lipid-lowering response to statin treatment in diabetes: a GoDARTS study. *Pharmacogenetics Genomics.* 18(12):1021– 1026.
- Elens L, Becker ML, Haufroid V, Hofman A, Visser LE, *et al*, 2011. Novel CYP3A4 intron 6 single nucleotide polymorphism is associated with simvastatinmediated cholesterol reduction in the Rotterdam Study. *Pharmacogenetics Genomics.* 21(12): 861–866.
- Fiengenbaum M, da Silveira FR, van der Sand CR, van der Sand LC, Ferreira ME, *et al*, 2005. The role of common variants of ABCB1, CYP3A4, and CYP3A5 genes in lipid-lowering efficacy and safety of simvastatin treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 78(5):551–558.
- Freeman DJ, Griffin BA, Holmes AP, Lindsay GM, Gaffney D, *et al*, 1994. Regulation of plasma HDL cholesterol and subfraction distribution by genetic and environmental factors. Associations between the TaqI B RFLP in the CETP gene and smoking and obesity. *Arterioscler Thromb.* 14(3):336–344.
- Gaziano TA, Bitton A, Anand S, Abrahams-Gessel S, Murphy A. 2010. Growing epidemic of coronary heart disease in low- and middle-income countries. *Curr Probl Cardiol.* 35(2):72–115.
- IMS Institute for Healthcare Informatics, 2013. Declining Medicine Use and Costs: For Better or Worse?. A Review of the Use of Medicines in the United States in 2012. from <http://www.imshealth.com>.)
- Keskitalo JE, Kurkinen KJ, Neuvoneni PJ, Niemi M, 2008. ABCB1 haplotypes differentially affect the pharmacokinetics of the acid and lactone forms of simvastatin and atorvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 84(4):457–461.
- Kim KA, Park PW, Lee OJ, Kang DK, Park JY, 2007. Effect of polymorphic CYP3A5 genotype on the single-dose simvastatin

- pharmacokinetics in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* 47(1):87–93.
- Kitzmiller JP, Binkley PF, Pandey SR, Suh AM, Baldassarre D, *et al*, 2013. Statin Pharmacogenomics: Pursuing Biomarkers for Predicting Clinical Outcomes. *Discov Med.* 16(86): 45–51.
- Kivistö KT, Niemi M, Schaeffeler E, Pitkälä K, Tilvis R, *et al*, 2004. Lipid-lowering response to statins is affected by CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics Genomics.* 14(8):523–525.
- Krauss RM, Mangravite LM, Smith JD, Medina MW, Wang D, *et al*, 2008. Variation in the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase gene is associated with racial differences in low-density lipoprotein cholesterol response to simvastatin treatment. *Circulation.* 117(12): 1537–1544.
- Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH, de Knijff P, McPherson R, *et al*, 1998. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. The Regression Growth Evaluation Statin Study Group. *N Engl J Med.* 338(2):86–93.
- Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, *et al*, 2008. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy — a genome wide study. *N Engl J Med.* 359(8):789.
- Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, *et al*, 2011. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum.* 63(3):713–721.
- Niemi M, Schaeffeler E, Lang T, Fromm MF, Neuvonen M, *et al*, 2004. High plasma pravastatin concentrations are associated with single nucleotide polymorphisms and haplotypes of organic anion transporting polypeptide-C (OATP-C, SLCO1B1). *Pharmacogenetics.* 14(7):429–440.
- Papp AC, Pinsonneault JK, Wang D, Newman LC, Gong Y, *et al*, 2012. Cholesteryl Ester Transfer Protein (CETP) polymorphisms affect mRNA splicing, HDL levels, and sex-dependent cardiovascular risk. *PLoS One.* 7(3):e31930.

- Park JE, Kim KB, Bae S, Moon BS, Liu KH, *et al*, 2008. Contribution of cytochrome P450 3A4 and 3A5 to the metabolism of atorvastatin. *Xenobiotica*. 38(9):1240–1251.
- Pendergrass S, Brown-Gentry K, Dudek S, Torstenson E, Ambite J, *et al*, 2011. The use of phenome-wide association studies (PheWAS) for exploration of novel genotype-phenotype relationships and pleiotropy discovery. *Genet Epidemiol*. 35(5):410–422.
- Peters BJ, Rodin AS, Klungel OH, van Duijn CM, Stricker BHC, *et al*, 2010. Pharmacogenetic interactions between ABCB1 and SLCO1B1 tagging SNPs and the effectiveness of statins in the prevention of myocardial infarction. *Pharmacogenomics*. 11(8):1065–1076.
- Polisecki E, Muallem H, Maeda N, Peter I, Robertson M, *et al*, 2008. Genetic variation at the LDL receptor and HMG-CoA reductase gene loci, lipid levels, statin response, and cardiovascular disease incidence in PROSPER. *Atherosclerosis*. 200(1):109–114.
- Regieli JJ, Jukema JW, Grobbee DE, Kastelein JJ, Kuivenhoven JA, *et al*, 2008. CETP genotype predicts increased mortality in statin-treated men with proven cardiovascular disease: an adverse pharmacogenetic interaction. *Eur Heart J*. 29(22):2792–2799.
- Shin J, Pauly DF, Pacanowski MA, Langae T, Frye RF, *et al*, 2011. Effect of cytochrome P450 3A5 genotype on atorvastatin pharmacokinetics and its interaction with clarithromycin. *Pharmacotherapy*. 31(10):942–950.
- Sim, SC, 2011. Allele Nomenclature for Cytochrome P450 Enzymes. The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database. from <http://cypalleles.ki.se>.
- Singer JB, Holdaas H, Jardine AG, Fellström B, Os I, *et al*, 2007. Genetic analysis of fluvastatin response and dyslipidemia in renal transplant recipients. *J Lipid Res*. 48(9): 2072–2078.
- Squibb and Bristol-Myers, 2010. Coumadin (warfarin sodium). Prescribing Information
- Thompson J, Man M, Johnson K, Wood L, Lira M, *et al*, 2005. An association study of 43 SNPs in 16 candidate genes with atorvastatin response.

- Pharmacogenomics J.* 5(6):352–358.
- Thompson JF, Hyde CL, Wood LS, Paciga SA, Hinds DA, *et al*, 2009.. Comprehensive whole-genome and candidate gene analysis for response to statin therapy in the Treating to New Targets (TNT) cohort. *Circulation: Cardiovasc Genet.* 2(2):173–181.
- Wang D, Guo Y, Wrighton S, Cooke G, Sadee W, 2011. Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs. *Pharmacogenomics J.* 11(4):274–286.
- Wang D, Johnson AD, Papp AC, Kroetz DL, Sadee W, 2005. Multidrug resistance polypeptide 1 (MDR1, ABCB1) variant 3435C> T affects mRNA stability. *Pharmacogenetics.* 15(10):693–704.
- Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, Pak KS, Kus JE, *et al*, 2012. Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum.* 64(12):4087–4093.
- Willer CJ, Sanna S, Jackson AU, Scuteri A, Bonnycastle LL, *et al*, 2008. Newly identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease. *Nat Genet.* 40(2):161–169.
- Willrich MAV, Hirata MH, Genvigir FD, Arazi SS, Rebecchi IM, *et al*, 2008. CYP3A53A allele is associated with reduced lowering-lipid response to atorvastatin in individuals with hypercholesterolemia. *Clin Chim Acta.* 398(1): 15–20.
- Yang GP, Yuan H, Tang B, Zhang W, Wang LS, *et al*, 2010. Lack of effect of genetic polymorphisms of SLCO1B1 on the lipid-lowering response to pitavastatin in Chinese patients. *Acta Pharmacol Sin.* 31(3):382–386.