

**UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE TERAPÉUTICA MÉDICO-QUIRÚRGICA**



**TESIS DOCTORAL**

**POLIMORFISMOS DE RELEVANCIA FARMACOGENÉTICA  
DE LAS FAMILIAS 1A2, 2C Y 3A EN POBLACION INDÍGENA  
DEL NOROESTE DE MÉXICO**

**BLANCA PATRICIA LAZALDE RAMOS**

**Badajoz, Noviembre 2012**

**POLIMORFISMOS DE RELEVANCIA FARMACOGENÉTICA  
DE LAS FAMILIAS 1A2, 2C Y 3A EN POBLACION INDÍGENA  
DEL NOROESTE DE MÉXICO**

**TESIS DOCTORAL**

*Dirigida por:*

**Dr. Adrián LLerena y Dr. Pedro Dorado**

*CICAB Centro de Investigación Clínica. Área de Salud de Badajoz.*

**Dra en C. Martha Guadalupe Sosa Macías**

*Centro Interdisciplinario de Investigación para el Desarrollo Integral Regional CIIDIR-  
IPN, Unidad Durango, México.*



*Universidad de Extremadura*

*Departamento de Terapéutica Médico-Quirúrgica*

*Facultad de Medicina*

*Badajoz 2012*

---

	Página
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	
<b>1. Metabolismo de fármacos</b>	1
1.1. Citocromo P450	2
1.1.1. Propiedades Bioquímicas	2
1.1.2. Actividad catalítica	4
1.1.3. Nomenclatura	6
1.1.4. Variabilidad interétnica	7
1.1.5. Polimorfismos genéticos	7
<b>2. Familia CYP1</b>	8
2.1. Citocromo CYP1A2	8
2.1.1. Polimorfismo <i>CYP1A2</i>	9
2.1.2. Frecuencia alélica de <i>CYP1A2</i>	11
2.1.3. Frecuencia genotípica de <i>CYP1A2</i>	14
2.1.4. Fármacos relacionados con <i>CYP1A2</i>	15
2.1.5. Implicaciones clínicas del polimorfismo <i>CYP1A2</i>	17
<b>3. Familia CYP2</b>	17
3.1. Citocromo CYP2C9	20
3.1.1. Polimorfismos del gen <i>CYP2C9</i>	20
3.1.2. Frecuencia alélica y genotípica de <i>CYP2C9</i>	21
3.1.3. Fármacos relacionados con <i>CYP2C9</i>	24
3.1.4. Implicaciones clínicas del polimorfismo <i>CYP2C9</i>	26
3.2. Citocromo CYP2C19	27
3.2.1. Polimorfismos del gen <i>CYP2C19</i>	27
3.2.2. Frecuencia alélica y genotípica del <i>CYP2C19</i>	29
3.2.3. Fármacos relacionados con <i>CYP2C19</i>	36
3.2.4. Implicaciones clínicas del polimorfismo <i>CYP2C19</i>	36
<b>4. Familia CYP3</b>	37
4.1. Citocromo CYP3A4	37
4.1.1. Polimorfismos del gen <i>CYP3A4</i>	38
4.1.2. Frecuencia alélica y genotípica de <i>CYP3A4</i>	40
4.1.3. Fármacos relacionados con <i>CYP3A4</i>	43
4.1.4. Implicaciones clínicas del polimorfismo <i>CYP3A4</i>	44
<b>5. Población Mexicana</b>	44
5.1. Población Indígena de México	45
5.1.1. Indígenas Huicholes	46
5.1.2. Indígenas Coras	46
5.1.3. Indígenas Tepehuanos	47

---

	<b>Página</b>
5.1.4. Indígena Mexicaneros	47
5.1.5. Indígena Tarahumaras	48
5.1.6. Indígena Guarijíos	49
5.1.7. Indígena Seris	50
5.1.8. Indígena Mayos	50
<b>II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b>	
<b>1. Justificación</b>	52
<b>2. Objetivo general</b>	52
<b>3. Objetivos específicos</b>	52
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	
<b>1. Población de estudio</b>	53
<b>2. Protocolo general de investigación</b>	54
<b>3. Instrumentos, aparatos y reactivos</b>	54
<b>4. Metodología</b>	55
4.1. Extracción de ADN	55
4.1.1. Concentración y pureza del ADN genómico	56
4.1.2. Integridad del ADN	56
4.2. Determinación de los genotipo <i>CYP1A2</i> , <i>2C9</i> y <i>3A4</i>	57
4.2.1. Detección del alelo <i>CYP1A2*1F</i>	57
4.2.2. Detección de los alelos <i>CYP2C9*2</i> , <i>*3</i> y <i>*6</i> , <i>CYP2C19*2</i> y <i>*3</i> y <i>CYP3A4*1B</i>	58
4.2.3. Determinación de marcadores genéticos tipo STR	59
<b>5. Consideraciones éticas</b>	59
<b>6. Análisis estadístico</b>	59
<b>IV. RESULTADOS</b>	
<b>ESTUDIO 1. Ancestría genética</b>	60
<b>ESTUDIO 2. Frecuencia alélicas y genotípica del <i>CYP1A2</i>.</b>	60
<b>ESTUDIO 3. Frecuencia alélicas y genotípica de <i>CYP2C9</i></b>	65
<b>ESTUDIO 4. Frecuencia alélicas y genotípica de <i>CYP2C19</i></b>	69
<b>ESTUDIO 5. Frecuencia alélicas y genotípica del <i>CYP3A4</i></b>	75
<b>V. DISCUSIÓN</b>	
<b>ESTUDIO 1. Ancestría</b>	79
<b>ESTUDIO 2. <i>CYP1A2</i></b>	79
<b>ESTUDIO 3. <i>CYP2C9</i></b>	81
<b>ESTUDIO 4. <i>CYP2C19</i></b>	82
<b>ESTUDIO 5. <i>CYP3A4</i></b>	84
<b>Discusión general</b>	86

---

	<b>Página</b>
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	
1. Conclusiones generales	87
2. Conclusiones específicas	87
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA</b>	88
<b>IX. ANEXOS</b>	
1. Índice de Figuras	102
2. Índice de Tablas	103
3. Índice de Abreviaturas	104
4. Agradecimientos	105
5. Financiación	106
6. Publicaciones	107

---

---

	Página
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	
<b>1. Metabolismo de fármacos</b>	1
1.1. Citocromo P450	2
1.1.1. Propiedades Bioquímicas	2
1.1.2. Actividad catalítica	4
1.1.3. Nomenclatura	6
1.1.4 Variabilidad interétnica	7
1.1.5 Polimorfismos genéticos	7
<b>2. Familia CYP1</b>	8
2.1. Citocromo CYP1A2	8
2.1.1. Polimorfismo <i>CYP1A2</i>	9
2.1.2. Frecuencia alélica de <i>CYP1A2</i>	11
2.1.3. Frecuencia genotípica de <i>CYP1A2</i>	14
2.1.4. Fármacos relacionados con <i>CYP1A2</i>	15
2.1.5. Implicaciones clínicas del polimorfismo <i>CYP1A2</i>	17
<b>3. Familia CYP2</b>	17
3.1. Citocromo CYP2C9	20
3.1.1. Polimorfismos del gen <i>CYP2C9</i>	20
3.1.2. Frecuencia alélica y genotípica de <i>CYP2C9</i>	21
3.1.3. Fármacos relacionados con <i>CYP2C9</i>	24
3.1.4. Implicaciones clínicas del polimorfismo <i>CYP2C9</i>	26
3.2. Citocromo CYP2C19	27
3.2.1. Polimorfismos del gen <i>CYP2C19</i>	27
3.2.2. Frecuencia alélica y genotípica del <i>CYP2C19</i>	28
3.2.3. Fármacos relacionados con <i>CYP2C19</i>	36
3.2.4. Implicaciones clínicas del polimorfismo <i>CYP2C19</i>	36
<b>4. Familia CYP3</b>	37
4.1. Citocromo CYP3A4	37
4.1.1. Polimorfismos del gen <i>CYP3A4</i>	38
4.1.2. Frecuencia alélica y genotípica de <i>CYP3A4</i>	40
4.1.3. Fármacos relacionados con <i>CYP3A4</i>	43
4.1.4. Implicaciones clínicas del polimorfismo <i>CYP3A4</i>	44
<b>5. Población Mexicana</b>	44
5.1. Población Indígena de México	45

---

---

	<b>Página</b>
5.1.1. Indígenas Huicholes	46
5.1.2. Indígenas Coras	46
5.1.3. Indígenas Tepehuanos	47
5.1.4. Indígena Mexicaneros	47
5.1.5. Indígena Tarahumaras	48
5.1.6. Indígena Guarijíos	49
5.1.7. Indígena Seris	50
5.1.8. Indígena Mayos	50

---

### 1. METABOLISMO DE FÁRMACOS

El ser humano tiene la capacidad de metabolizar y eliminar fármacos. Cuando los fármacos penetran en el organismo, la mayoría de ellos son biotransformados parcial o totalmente en otras sustancias, por medio de enzimas localizadas fundamentalmente en el hígado, aunque también se encuentran en menor proporción en otros órganos, como el riñón, pulmón, intestino, glándulas suprarrenales y otros tejidos, así como en la propia luz intestinal (mediante acción bacteriana). Asimismo, existe una minoría de fármacos que no experimentan transformación alguna y se excretan sin modificar <sup>del Arco y Flórez, 2008; González, et al., 2012</sup>.

Las reacciones que intervienen en el proceso del metabolismo de fármacos son múltiples y diversas, y en general puede considerarse que tienen lugar en dos fases. Las reacciones de *fase I* o de funcionalización consisten en reacciones de *oxidación* y *reducción*, que alteran o crean nuevos grupos funcionales, así como reacciones de *hidrólisis*, que rompen enlaces esteres y amidas liberando también nuevos grupos funcionales. Estos cambios producen por lo general un aumento en la polaridad de la molécula produciendo uno o varios de estos resultados:

- a. Inactivación
- b. Conversión de un producto inactivo en otro activo, en cuyo caso al producto original se denomina pro-fármaco.
- c. Conversión de un producto activo en otro también activo, cuya actividad aprovechable con fines terapéuticos puede ser cualitativamente similar o distinta del fármaco original.
- d. Conversión de un producto activo en otro activo, pero cuya actividad resulta tóxica.

Los productos que se generan en las reacciones de *fase I* suelen ser metabolitos intermedios reactivos y/o especies que contienen oxígeno activo, que pueden causar daño celular. Las reacciones de *fase II* suelen convertir los metabolitos intermedios procedentes de la *fase I*, en productos que son fácilmente eliminados del organismo. Las reacciones de *fase II* son reacciones de conjugación, en las cuales el fármaco o metabolito procedente de la *fase I* se acopla a un sustrato endógeno, como el ácido glucurónico, acético o sulfúrico,

umentando así el tamaño de la molécula. Por lo general se inactiva el fármaco y se facilita su excreción, aunque en ocasiones la conjugación puede generar metabolitos activos <sup>del Arco y Flórez, 2008; González, et al., 2012</sup>.

### 1.1. Citocromo P450

El principal sistema enzimático que participa en la Fase I es el sistema del citocromo P450 (CYP), que está constituido por una superfamilia de hemoproteínas que han existido desde hace más de 2,500 millones de años. Este sistema enzimático está presente en todos los organismos eucariontes y en la mayoría de los procariontes <sup>Nebert y Dieter, 2000</sup>.

El citocromo P450 (CYP) fue descubierto por Klingenberg y Garfinkel (1958) y su naturaleza de hemoproteínas fue descrita por Omura y Sato (1964), quienes propusieron su denominación por su máximo de absorción espectrofotométrica a 450 nm <sup>Estabrook, 2003</sup>. Este sistema se encuentra presente en diferentes tejidos como el riñón, pulmón, piel, intestino, corteza adrenal, testículos, placenta y otros, pero es particularmente activo en el hígado <sup>Ding y Kaminsky, 2003</sup>. Estas enzimas están generalmente involucradas en la activación de carcinógenos ambientales y de los alimentos, hidrocarburos policíclicos aromáticos y aminas heterocíclicas <sup>Crespi, et al., 1991; Degawa, et al., 1994</sup>. Además participan en el metabolismo de fármacos, disolventes orgánicos, plaguicidas entre muchos otros xenobióticos. El CYP también está involucrado en el metabolismo de sustratos endógenos (endobióticos) de importancia biológica como colesterol, ácidos biliares, hormonas esteroidales y ácidos grasos <sup>Capdevila, et al., 2002</sup>. En los mamíferos, el CYP se encuentra presente en la mitocondria y en diversos tipos de membranas celulares, siendo particularmente abundante en el retículo endoplásmico liso (microsomas) <sup>Goeptar, et al., 1995</sup>.

#### 1.1.1. Propiedades Bioquímicas

Las enzimas del CYP están constituidas por un grupo hemo (Protoporfirina IX) ligado a un grupo tiol del aminoácido cisteína, el cual sirve como quinto ligando al átomo de hierro del grupo hemo y el sexto ligando es una molécula de agua <sup>Ortiz y de Voss, 2002</sup>.

## I. INTRODUCCIÓN

La mayoría de los CYP están formados por 400-500 aminoácidos de los cuales cerca del 55% son de naturaleza apolar. La similitud en la secuencia de aminoácidos entre los diferentes p-450 es relativamente baja llegando ser menor del 20% en algunos casos <sup>Werck-Reichhart y Feyereisen, 2001</sup>. El extremo C-terminal de la molécula presenta una conservación de las secuencias de aminoácidos entre los distintos P-450s mayores que la región N-terminal. El menor grado de conservación corresponde a las secuencias intermedias <sup>Graham y Peterson, 1999</sup>. La molécula enzimática está constituida por una combinación de regiones  $\alpha$ -hélice y de hojas (lamina b) fundamentalmente en la región de la proteína que rodea al grupo hemo, mientras que las regiones más variables son las que constituyen los lugares de anclaje a la membrana o de unión y reconocimiento de sustratos <sup>Gotoh, 1992</sup>. La alta conservación de la región hemo, que corresponde al centro catalítico de la enzima, refleja un mecanismo común de transferencia de electrones y protones, así como activación de oxígeno <sup>Williams *et al.*, 2000</sup>. Las enzimas permanecen ancladas a la membrana a través de una hélice hidrofóbica cercana al extremo N-terminal, por lo que la mayor parte de las proteínas se sitúa en la cara citosólica de la membrana <sup>Chapple, 1998</sup>. Esta hélice transmembranal se continúa con una secuencia de aminoácidos básicos cuyos residuos interactúan con las cargas negativas de los lípidos de la membrana.

El monóxido de carbono puede unirse al hierro ferroso (forma reducida) del CYP para formar un complejo  $\text{Fe}^{2+}\text{-CO}$ , produciendo un cambio en el pico máximo de absorbancia del grupo hemo (pico de Soret) a 450 nm. El grupo tiol de la cisteína ligado al átomo de hierro es el responsable de este pico de Soret. Las hemoproteínas en las que la histidina actúa como ligando, el máximo de absorción aparece a 420 nm. El CO- se une con gran afinidad e impide la unión y la activación del oxígeno molecular y, de este modo, inhibe de forma reversible la actividad enzimática del CYP.

El CYP pueden clasificarse en cuatro clases en función del donador de electrones desde el NADPH hasta el centro catalítico de la enzima <sup>Werck-Reichhart y Feyereisen, 2001</sup>.

Las proteínas de clase I se encuentran asociadas a la membrana interna de la mitocondria y utilizan una reductasa que contiene FAD y una ferrosulfoproteína (ferridoxina). Estos CYP en los mamíferos catalizan diversos pasos de la biosíntesis de

hormonas esteroideas y vitamina D<sub>3</sub>, así como en el proceso de metabolismo de xenobióticos.

Las proteínas de clase II usan una cadena de transferencia de electrones más corta y sólo necesitan una reductasa del CYP que contiene FAD/FMN. En los mamíferos estas proteínas se encargan de la biosíntesis y catabolismo de moléculas señalizadoras, hormonas esteroideas y ácido retinoico, además de participar en el metabolismo de xenobióticos. Las proteínas de clase III son autosuficientes y no requieren un donador de electrones, estas proteínas participan en la síntesis de prostaglandinas en los mamíferos Honkakoski y Negishi, 2000. Las proteínas de clase IV reciben los electrones directamente del NAD(P)H, este tipo de proteínas solo se han identificado en hongos Mansuy, 1998.

### 1.1.2. Actividad catalítica

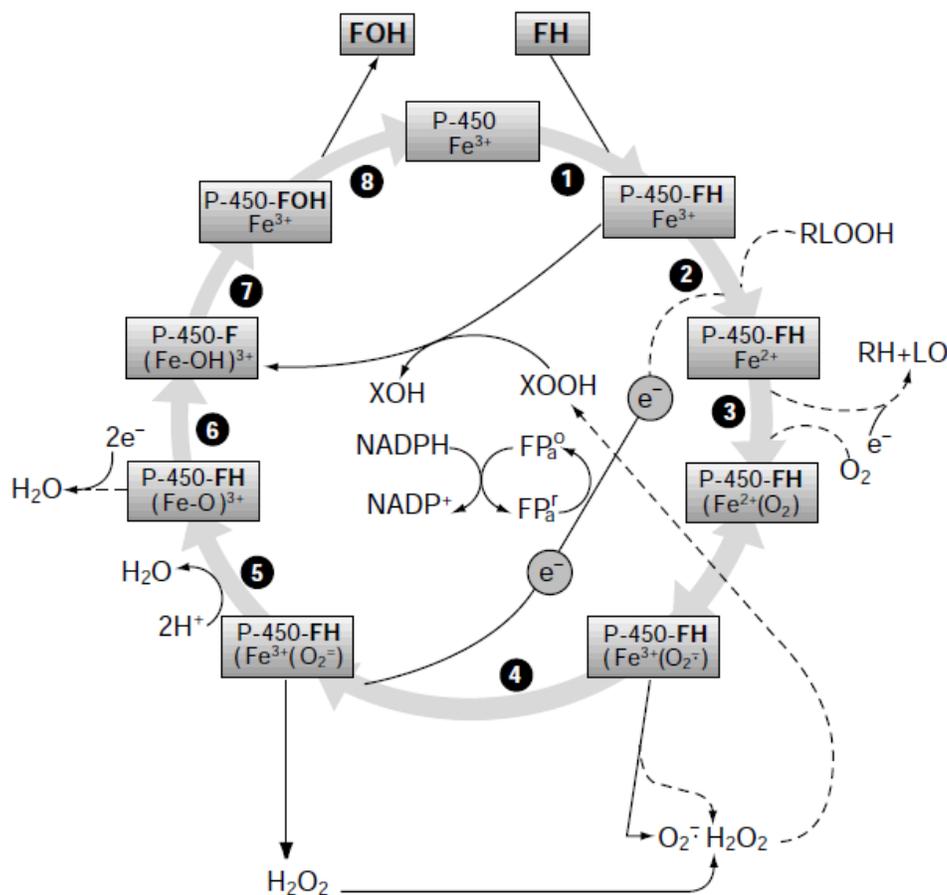
El centro catalítico de CYP es el átomo de hierro hexacoordinado (con los 4 anillos de la protoporfirina IX, con el grupo tiol de un residuo de cisteína de la cadena polipeptídica y con el solvente, normalmente agua). El **primer paso** del proceso catalítico consiste en la unión del sustrato y el desplazamiento del solvente en la sexta posición de coordinación del átomo de hierro, originando cambios en el estado de *spin*, en el potencial redox y en el máximo de absorbancia de la hemoproteína. En el **segundo paso** se produce la reducción del complejo hemoproteína-sustrato al estado ferroso (el Fe<sup>3+</sup> pasa a Fe<sup>2+</sup>) gracias al aporte de un electrón y al aumento en el potencial redox originado en el paso anterior. El **tercer paso** es la unión del oxígeno molecular para formar un complejo superóxido y en el **cuarto paso** se produce el aporte de un segundo electrón con la formación de una especie activada de oxígeno. A partir de este punto el mecanismo no se conoce con certeza. La naturaleza de la especie activada de oxígeno es desconocida, se presume que pudiera ser una mezcla de complejos hierro-peroxo o hierro-oxo con la hemoproteína, en cualquier caso, se trataría de un oxidante electrofílico de vida muy corta formado por la protonación del dióxígeno (O=O) Schlichting, et al., 2000. El resultado final sería la liberación de uno de los átomos de oxígeno en forma de una molécula de agua y la incorporación del otro en el sustrato.

## I. INTRODUCCIÓN

En la figura 1 se representa el proceso que daría lugar a la formación de un metabolito hidroxilado. El resultado de la actividad enzimática de CYP no siempre es la inserción de oxígeno en la molécula del sustrato, pudiendo catalizar también reacciones de deshidratación, deshidrogenación, isomerización, dimerización e incluso reducción.

El desacoplamiento del ciclo catalítico de CYP se produce cuando los electrones del cofactor NADPH son consumidos sin formación de metabolitos oxidados, esto ocurre cuando: a) el intermediario  $\text{Fe}^{2+}\text{-O}_2$  se auto-oxida liberando anión superóxido y regenerando la enzima en estado férrico, b) el intermediario  $\text{Fe}^{3+}$ -hidroperóxido se disocia en una molécula de  $\text{H}_2\text{O}_2$  y enzima férrica, y c) la especie  $\text{Fe=O}$  en lugar de oxidar el sustrato es reducida a una molécula de agua por transferencia adicional de electrones <sup>Ortiz</sup>

y De Voss, 2002



**Figura 1 Ciclo catalítico del citocromo P-450** del Arco y Flórez, 2008. Fe: átomo de hierro en el sitio activo; FH: fármaco en forma reducida; FOH: fármaco en forma oxidada; FP: NADPH-citocromo P-450-reductasa; XOOH: compuesto peróxido que sirve como donador alternativo de oxígeno al  $\text{O}_2$  molecular; RLOOH: hidroperóxido lipídico; RH: alcano; LO: oxácido (estos dos, productos de reducción), y  $\text{O}_2^-$ : anión superóxido

### 1.1.3. Nomenclatura

Inicialmente las enzimas se nombraban en función de la reacción que catalizan o de la capacidad de inducción de su expresión, lo que motivó que un mismo CYP recibiera diferentes nombres en cada uno de los laboratorios donde se habían caracterizado. A finales de los años 80, el elevado número de CYP conocidos, hizo que la comunidad científica se planteara la necesidad de establecer criterios de nomenclatura que evitara posibles ambigüedades. En 1987 se establecieron los principios del sistema de nomenclatura y clasificación que se utiliza hoy en día, el cual obedece a criterios filogenéticos y se basa en la identidad de la secuencia de aminoácidos en las cadenas polipeptídicas de los diferentes enzimas <sup>Nebert, et al., 1987</sup>.

Aquellas proteínas CYP de cualquier fuente que presentan 40% o más de identidad en su secuencia, son incluidas en la misma familia, designada por un número arábigo, que va después del término CYP (ej. *CYP2* y *CYP3* son enzimas que pertenecen a las familias 2 y 3); las isoformas con más de 55% de identidad, son incluidas en la misma subfamilia, designada por una letra mayúscula después del número arábigo (ej. *CYP2C*), y las enzimas individuales se les asigna un número arbitrario (ej. *CYP2C9*, *CYP2C19*) <sup>Yuan, et al., 2002</sup>. Actualmente, se han descubierto más de 160 genes CYP diferentes en eucariontes y al menos 17 familias se han descrito en mamíferos.

Aproximadamente la mitad de las enzimas CYP humanas actualmente conocidas, pertenecen a las familias 1, 2 y 3 y son las responsables de la biotransformación de la mayoría de los xenobióticos <sup>Yuan, et al., 2002</sup>. De las 15 enzimas CYP humanas caracterizadas hasta ahora, se demostró que ocho formas CYP (*CYP1A1*, *1A2*, *2A6*, *2C9*, *2C19*, *2D6*, *2E1* y *3A4*) son polimórficas a nivel de sus expresiones fenotípica, genotípica o ambas <sup>Wrighton y Stevens, 1992</sup>. Estas enzimas están implicadas en el metabolismo de fármacos, de tal forma que podrían estar implicadas en la falta de eficacia y de algunos efectos colaterales en los tratamientos médicos, como es el caso de las enzimas *CYP2C19* y *CYP2D6*, las cuales presentan polimorfismos que generan diferencias en la actividad metabólica de ciertos fármacos, en diferentes poblaciones humanas. Otras enzimas como *CYP1A1*, *CYP1B1*,

*CYP2D6*, *CYP2E1*, *CYP3A4* y *CYP3A5* se han asociado con el incremento de riesgo de cáncer o de efectos tóxicos que pueden llevar a la muerte <sup>Nebert, 2002; Dally, et al., 2003</sup>.

### 1.1.4 Variabilidad interétnica

Las diferencias étnicas no solo dependen de la herencia, sino también de diferencias fisiopatológicas, hábitos y estilo de vida, dieta, factores ambientales y culturales <sup>Yasuhara, et al., 1994</sup>. El porcentaje de la población que presenta un determinado patrón genético puede variar de forma importante de una raza a otra, por lo que individuos con una carga genética diferente que vive en ambientes distintos, con diferentes costumbres y alimentación presentan diferencias en la respuesta a fármacos <sup>Armijo y Sánchez, 2008</sup>. El origen étnico es una variable demográfica importante que contribuye a la variabilidad interindividual en el metabolismo de los fármacos y su respuesta ya que la raza tiene un efecto sobre la farmacocinética, farmacodinamia y la seguridad de los medicamentos <sup>Xie, et al., 2001</sup>, por lo que la respuesta de cada persona a un medicamento depende de la interrelación entre los factores ambientales y los genéticos, solos o combinados <sup>Relling y Giacomini, et al., 2012</sup>. La estructura de los genes puede variar de un individuo a otro, generándose cambios mayores como deleciones o duplicaciones de un gen completo o translocación de partes de varios genes que pueden dar lugar a un nuevo gen, o cambios menores o microcambio como son cambios en una sola base (Single nucleotide polymorphism, SNP) o varias bases de aminoácidos <sup>Armijo y Sánchez, 2008</sup>.

Los polimorfismos genéticos del sistema enzimático CYPs podrían explicar en parte la diferencia interindividual e interétnica en la respuesta a los fármacos. En el caso concreto del humano, se han secuenciado 57 genes y más de 59 pseudogenes (genes defectuosos que no originan proteínas funcionales) pertenecientes a 18 familias y 43 subfamilias (<http://drnelson.uthsc.edu/CytochromeP450.html>).

### 1.1.5 Polimorfismos genéticos

La capacidad metabólica del sistema de enzimas CYP no es igual en todos los miembros de una población. La conversión metabólica y la tasa de excreción de fármacos

## I. INTRODUCCIÓN

varían entre individuos, desde lentos a ultra-rápidos<sup>Van y Steijns, 1999</sup>. Esta característica se hereda por un mecanismo mendeliano autosómico recesivo, que si muestra prevalencia suficiente, origina subpoblaciones con distintas capacidades para metabolizar fármacos y otros xenobióticos, es decir un polimorfismo genético<sup>Van y Steijns, 1999</sup>, el cual se define como una variedad genética que puede aparecer en al menos el 1% de la población. Este tipo de polimorfismo se identificó inicialmente en individuos a quienes se les administró un fármaco de prueba y se determinó el índice metabólico (IM), el cual se define como la cantidad del fármaco inalterado excretado en orina, dividido entre la cantidad excretada en orina de su metabolito principal. Las diferencias fenotípicas en la cantidad del compuesto que se excreta por una vía controlada mediante mecanismos polimórficos, ha permitido que se clasifique a las personas en metabolizadores rápidos (MR) y metabolizadores lentos (ML)<sup>Steiner, et al., 1988</sup>, existiendo entre ellos un grupo de ultra-metabolizadores (UMs). Clínicamente, los ML serían aquellos individuos con tendencia a presentar efectos adversos cuando se les administran las dosis usadas para la mayoría de la población. Ante las mismas dosis los UMs tenderían a presentar fracaso terapéutico.

## 2. FAMILIA CYP1

Esta familia incluyen dos subfamilias: CYP1A, constituida por las isoenzimas CYP1A1 y CYP1A2, y CYP1B, a la que pertenece el CYP1B1. El control transcripcional de la expresión de las tres enzima tiene lugar a través de la vía del receptor nuclear *Ah* (*Aryl hydrocarbon receptor*)<sup>Nebert, et al., 2004; Zhou, et al., 2009a</sup>. Esta familia de enzimas participa en el metabolismo de ciertos fármacos como paracetamol, cafeína entre otros, además de ser las responsables de los efectos secundarios de los hidrocarburos aromáticos así como de otras sustancias tóxicas y cancerígenas<sup>del Arco y Flórez, 2008</sup>.

### 2.1. Citocromo CYP1A2

La enzima CYP1A2 se expresa fundamentalmente en el hígado, donde constituye aproximadamente el 15% del contenido total de CYP<sup>del Arco y Flórez, 2008</sup>. CYP1A2, desempeña un papel clave en el metabolismo de diversos fármacos de importancia clínica como

## I. INTRODUCCIÓN

clozapina <sup>Bertilsson, et al., 1994</sup> y verapamilo <sup>Kroemer, et al., 1993</sup>, además de participar en la activación de algunos procarcinógenos como nitrosaminas, aflatoxina B1 y aminas aromáticas <sup>Shimada, et al., 1996</sup>. Entre sus sustratos endógenos se encuentra la melatonina <sup>Harterter, et al., 2001</sup> y el estradiol <sup>Yamazaki, et al., 1998</sup>. La expresión de esta enzima es inducible por hidrocarburos policíclicos aromáticos, compuestos indólicos de vegetales y algunos fármacos como fenitoína y omeprazol <sup>Han, et al., 2002</sup>, mientras que puede ser inhibida por jugo de toronja <sup>Gunes y Dahl, 2008; Zhou, et al., 2010a</sup>. Se ha demostrado que aproximadamente el 28% de la variación en la actividad de *CYP1A2* se debe a factores ambientales, mientras que del 39% al 72% de esa variación, se debe a factores genéticos <sup>Zhou, et al., 2009a</sup>.

Para evaluar la actividad de *CYP1A2 in vivo* se utilizan la fenacetina, cafeína y teofilina <sup>Zhou, et al., 2009a</sup>. La cafeína, es metabolizada en un 95% por *CYP1A2* por lo que se le considera como el estándar de oro para medir la actividad del *CYP1A2* <sup>Kalow y Tang, 1991; Carrillo, et al., 2000</sup>.

### 2.1.1. Polimorfismo *CYP1A2*

El gen *CYP1A2* está situado en el brazo largo del cromosoma 15, en la región 15q24.1, abarca 7.8 kb y posee 7 exones y 6 intrones. *CYP1A2* contiene más de 20 variantes alélicas y más de 177 SNPs en la región promotora (<http://www.imm.ki.se/CYPalleles>) (Figura 2). El alelo silvestre se denomina *CYP1A2\*1A* <sup>Ghobti et al., 2007; Zhou et al., 2009a</sup>. Los polimorfismos *CYP1A2\*1C*, *\*1D*, *\*1E*, *\*1F* y *\*1K* presentan cambios en la región promotora <sup>Sachse et al. 2003</sup>. Las variantes *\*1C* y *\*1K* se han asociado con una disminuida actividad enzimática <sup>Nakajima et al., 1999; Aklillu et al., 2003</sup>, al igual que *CYP1A2\*1F*, el cual además es responsable de una mayor capacidad de inducción del gen por el uso del tabaco <sup>Sachse, et al., 1999</sup> (Tabla 1), sin embargo, esta función aún es controvertida <sup>Aklillu, et al., 2003; Nordmark, et al., 2002; Shimoda, et al., 2002; Larsen y Broesen, 2005</sup>. Los alelos *\*7*, *\*8*, *\*11*, *\*15* y *\*16* presentan cambios en la región estructural del gen y disminuyen la actividad enzimática <sup>Saito, et al., 2003</sup>.

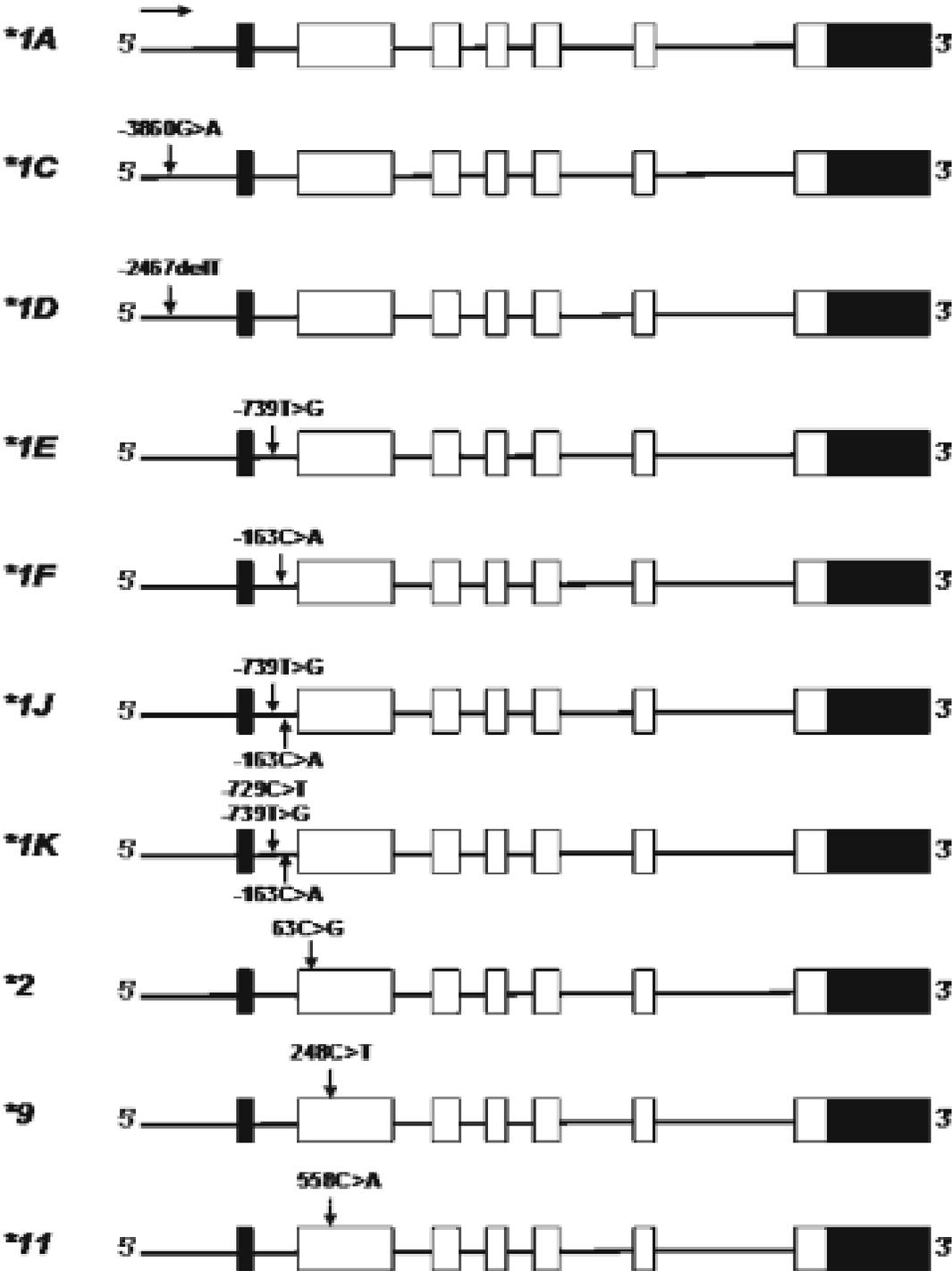


Figura 2. Alelos importantes de CYP1A2 en los seres humanos Shu-Feng, et al., 2010

Tabla 1. Algunas de las diferentes variantes alélicas del gen *CYP1A2* <http://www.cypalleles.ki.se/cyp1a2.htm>

Variante alélica	Proteína	Cambio de nucleótido	Actividad enzimática	
			<i>In vivo</i>	<i>In vitro</i>
<i>CYP1A2*1A</i>	CYP1A2.1	Ninguno	Normal	Normal
<i>CYP1A2*1C</i>	CYP1A2.1	-3860G>A	↓	
<i>CYP1A2*1F</i>	CYP1A2.1	-163C>A	↑	
<i>CYP1A2*1K</i>	CYP1A2.1	-739T>G; -729C>T; -163 C>A	↓	
<i>CYP1A2*3</i>	CYP1A2.3	2116G>A; 5347T>C	↓ expresión	
<i>CYP1A2*4</i>	CYP1A2.4	2499A>T	↓ expresión	
<i>CYP1A2*6</i>	CYP1A2.6	5090C>T	↓ expresión	
<i>CYP1A2*7</i>		3533G>A	↓	
<i>CYP1A2*8</i>	CYP1A2.8	5166G>A; 5347T>C		↓
<i>CYP1A2*11</i>	CYP1A2.11	558C>A		↓
<i>CYP1A2*15</i>	CYP1A2.15	125C>G; 5347T>C		↓
<i>CYP1A2*16</i>	CYP1A2.16	2473G>A; 5347T>C		↓

### 2.1.2. Frecuencia alélica de *CYP1A2*

Existen importantes diferencias étnicas en la distribución alélica de los polimorfismos del *CYP1A2* (Tabla 2). El alelo *CYP1A2\*1C* se presenta con mayor frecuencia en la población Asiática (0.21-0.23), mientras que en población de origen Africano y Caucásico las frecuencias son menores de 0.10 <sup>Salameh, et al., 2012</sup>.

La frecuencia alélica del *CYP1A2\*1D* es muy diversa en Caucásicos, la más baja se ha descrito en Británicos, Alemanes, Suecos y Serbios (0.034 - 0.079) <sup>Sachse, et al., 2003; Skarke, et al., 2005; Ghobte, et al., 2007; Djordjevic, et al., 2010</sup> en comparación con los Italianos (0.24) <sup>Pavanello, et al., 2005</sup> y Turcos (0.92) <sup>Bilgen, et al., 2008</sup>. La frecuencia de este alelo en Asiáticos comprende de 0.415-0.50 <sup>Chida, et al., 1999; Soyama, et al., 2005; Zhou, et al., 2009a</sup>, sin embargo, difiere mucho de la reportada en Coreanos (0.153) <sup>Ghobti, et al., 2007</sup>. La población Tunecina presenta una frecuencia menor (0.075) <sup>B'Chir, et al., 2009</sup> en comparación a los Jordanos (0.18) <sup>Salameh, et al., 2012</sup> y Egipcios (0.40) <sup>Hamdy, et al., 2003</sup>.

El *CYP1A2\*1E* (-739T>G) es menos frecuente en Caucásicos (0.01-0.034) <sup>Skarke, et al., 2005; Bilgen, et al., 2008; Djordjevic, et al., 2010</sup> que en Asiáticos (0.04-0.1) <sup>Chida, et al., 1999; Akiillu, et al., 2003; Zhou, et al., 2009a; Lim, et al., 2010</sup>, sin embargo en Africanos esta frecuencia es muy variada, los Egipcios presentan una frecuencia baja (0.03) <sup>Hamdy, et al., 2003</sup> en comparación con los Etiopes (0.105) <sup>Akiillu, et al., 2003</sup>.

Tabla 2. Frecuencia alélica del gen *CYP1A2* en diferentes poblaciones

Poblaciones	Número de individuos	*1C	*1D	*1E	*1F	*1J	*1K	*1L	*1V	*1W	Referencia
<b>Caucásicos</b>											
Británicos	65	-	0.054	-	0.338	-	-	-	-	-	Sachse, <i>et al.</i> , 2003
Alemanes	495	-	0.079	0.016	0.318	-	0.004	-	-	-	Skarke, <i>et al.</i> , 2005
Suecos	194	-	0.034	-	0.567	-	0.003	0.008	0.123	0.021	Ghobti, <i>et al.</i> , 2007
Suecos	1170	-	-	-	0.71	-	-	-	-	-	Nordmark <i>et al.</i> , 2002
Suizos	100	0.020	-	-	0.680	-	-	-	-	-	Todesco, <i>et al.</i> , 2003
Turcos	110	0.040	0.920	0.010	0.270	-	-	-	-	-	Bilgen, <i>et al.</i> , 2008
Españoles	117	-	-	-	-	0.013	0.005	-	-	-	Aklillu <i>et al.</i> , 2003
Españoles	207	-	-	-	0.652	-	-	-	-	-	Oliver, <i>et al.</i> , 2010
Serbios	126	0.004	0.050	0.034	0.611	-	-	-	-	-	Djordjevic, <i>et al.</i> , 2010
Italianos	95	0.04	0.24	-	0.33	-	-	-	-	-	Pavanello <i>et al.</i> , 2005
<b>Asiáticos</b>											
Chinos	27	0.210	0.500	0.090	0.360	-	-	-	-	-	Zhou, <i>et al.</i> , 2009a
Chinos	42	-	-	0.040	0.710	-	-	-	-	-	Lim, <i>et al.</i> , 2010
Chinos	168	-	-	-	0.331	-	-	-	-	-	Han, <i>et al.</i> , 2001
Chinos	78	-	-	-	0.340	-	-	-	-	-	Han <i>et al.</i> , 2000
Malayos	42	-	-	0.070	0.780	-	-	-	-	-	Lim, <i>et al.</i> , 2010
Indios asiáticos	42	-	-	0.100	0.580	-	-	-	-	-	Lim, <i>et al.</i> , 2010
Japoneses	159	0.210	0.415	0.082	0.387	-	-	-	-	-	Chida, <i>et al.</i> , 1999
Japoneses	250	-	0.438	-	0.372	-	-	0.230	-	-	Soyama <i>et al.</i> , 2005
Japoneses	126	0.230	-	-	0.620	-	-	-	-	-	Takata <i>et al.</i> , 2006
Arabes	136	-	-	0.096	-	0.059	0.036	-	-	-	Aklillu <i>et al.</i> , 2003
Coreanos	150	-	0.153	-	0.077	-	-	0.267	0.267	0.027	Ghobti, <i>et al.</i> , 2007
<b>Africanos</b>											
Egipcios	212	0.07	0.40	0.030	0.320	-	-	-	-	-	Hamdy, <i>et al.</i> , 2003
Jordanos	500-560	0.065	0.182	0.060	0.673	-	-	-	-	-	Salameh, <i>et al.</i> , 2012
Etiopes	173	-	-	0.105	0.496	0.075	0.030	-	-	0.40	Aklillu <i>et al.</i> , 2003
Etiopes	381	-	-	0.066	0.513	-	-	-	-	-	Browning, <i>et al.</i> , 2010
Sudafricanos	993	-	-	-	0.610	-	-	-	-	-	Dandara, <i>et al.</i> , 2011
Zimbabuenses	143	-	-	-	0.57	-	-	-	-	-	Dandara, <i>et al.</i> , 2004

Continuación Tabla 2.....

Poblaciones	Número de individuos	*1C	*1D	*1E	*1F	*1J	*1K	*1L	*1V	*1W	Referencia
<i>Africanos</i>											
Tanzanos	71	-	-	-	0.49	-	-	-	-	-	Dandara, <i>et al.</i> , 2004
Tunecinos	98	0.07	0.075	0.13	0.44	-	-	-	-	-	B'Chir, <i>et al.</i> , 2009

## I. INTRODUCCIÓN

La frecuencia del *CYP1A2\*1F* (-163C>A) es muy similar entre Británicos (0.338) Sachse, *et al.*, 2003, Alemanes (0.318) Skarke, *et al.*, 2005, Italianos (0.33) Pavanello *et al.*, 2005, Chinos (0.331-0.340) Han *et al.*, 2000; Han, *et al.*, 2001, Japoneses (0.387-0.372) Chida, *et al.*, 1999; Soyama *et al.*, 2005 y Egipcios (0.320) Hamdy, *et al.*, 2003, sin embargo se presentan frecuencias más elevadas de este alelo en población Sueca (0.71) Ghobti, *et al.*, 2007, Suiza (0.68) Todesco, *et al.*, 2003, Española (0.652) Oliver, *et al.*, 2010, Serbia (0.611) Djordjevic, *et al.*, 2010, China (0.71) Lim, *et al.*, 2010, Malaya (0.78) Lim, *et al.*, 2010, Japonesa (0.62) Takata, *et al.*, 2006, Jordana (0.673) Salameh, *et al.*, 2012 y Sudafricana (0.610) Dandara, *et al.*, 2011.

*CYP1A2\*1J* (-739T>G; -163C>A) se presenta con una frecuencia de 0.013 en Españoles, 0.059 en Árabes y 0.075 en Etiópes Akillu, *et al.*, 2003. *CYP1A2\*1K* (739T>G; -729C>T; -163 C>A) se presenta con baja frecuencia en Alemanes, Suecos y Españoles (0.004, 0.003 y 0.005 respectivamente) Akillu, *et al.*, 2003; Skarke, *et al.*, 2005; Ghobti, *et al.*, 2007, y con una frecuencia de 0.036 en Árabes y 0.03 en Etiópes Akillu, *et al.*, 2003. *CYP1A2\*1L* (-3860 G>A; -2467delT; -163C>A; 5347T>C) se presenta en menor proporción en Suecos (0.008) Ghobti, *et al.*, 2007 en comparación con Japoneses (0.230) Soyama, *et al.*, 2005 y Coreanos (0.267) Ghobti, *et al.*, 2007.

### 2.1.3. Frecuencia genotípica de *CYP1A2*

En la tabla 3 se presentan las frecuencias genotípicas del gen *CYP1A2\*1F* reportadas en diferentes poblaciones. La frecuencia de homocigotos del alelo C es baja en comparación con los heterocigotos y homocigotos mutados. Lim y colaboradores (2012) reportaron que los Malayos presentan una frecuencia baja (2.6 %) de homocigotos para el alelo C en comparación con Chinos (10.5 %) e Indios Asiáticos (14.3 %). En caucásicos esta frecuencia se presenta del 9.35 al 12.1 % de la población Sachse, *et al.*, 1999; Ghobti, *et al.*, 2007; Hilli, *et al.*, 2007; Oliver, *et al.*, 2010. En la población Africana los egipcios (10.8 %) Hamdy, *et al.*, 2003 y Sudafricanos (15 %) presentan una frecuencia más baja que los Zimbabuenses (22 %) y los Tanzanios (28%) Dandara, *et al.*, 2004 de este genotipo.

La frecuencia más alta reportada del genotipo homocigoto mutado (A/A) se reporta en Malayos (59 %) Lim, *et al.*, 2010 y la más baja los Tanzanos (25 %) Dandara, *et al.*, 2004. El genotipo heterocigoto (C/A) se presenta con una frecuencia del 39.6-45.4 % en

Caucásicos, del 36.5-46.31 % en Asiáticos<sup>Chida, et al., 1999; Ghotbi, et al., 2007; Lim, et al., 2010</sup> y del 42-49 % en Africanos<sup>Hamdy, et al., 2003; Dandara, et al., 2004; Dandara, et al., 2011</sup>.

Tabla 3. Frecuencia genotípica del gen *CYP1A2\*1F* en diferentes poblaciones

Poblaciones	Número de Individuos	C/C	C/A	A/A	Referencia
<b>Caucásicos</b>					
Espanoles	207	25 (12.1)	94 (45.4)	88 (42.5)	Oliver, et al., 2010
Caucásicos	236	24 (10.0)	104 (44.0)	108 (46.0)	Sachse, et al., 1999
Suecos	149	14 (9.4)	59 (39.6)	76 (51.0)	Ghotbi, et al., 2007
Finlandeses	449	42 (9.35)	181(40.31)	226 (50.34)	Hilli, et al., 2007
<b>Asiático</b>					
Chinos	42	4 (10.5)	14(36.8)	20 (52.6)	Lim, et al., 2010
Malayos	42	1 (2.6)	15 (38.5)	23 (59.0)	Lim, et al., 2010
Indios Asiáticos	42	6 (14.3)	23 (54.8)	13 (31.0)	Lim, et al., 2010
Coreanos	149	21 (14.09)	69 (46.31)	59 (39.6)	Ghotbi, et al., 2007
Japoneses	159	26 (16.4)	71 (44.6)	62 (39.0)	Chida, et al., 1999
<b>Africano</b>					
Zimbabe	143	31 (22)	62 (43.0)	50 (35.0)	Dandara, et al., 2004
Tanzania	71	20 (28)	33 (46.0)	18 (25.0)	Dandara, et al., 2004
Egipcios	212	23(10.8)	89 (42.0)	100 (47.2)	Hamdy, et al., 2003
Sudáfrica	983	147 (15.0)	482 (49.0)	354 (36.0)	Dandara, et al., 2011

#### 2.1.4. Fármacos relacionados con *CYP1A2*

Fenacetina, cafeína y teofilina han sido con frecuencia utilizados como sustratos modelo para evaluar la actividad de *CYP1A2 in vivo*<sup>Faber, et al., 2005</sup>. Investigadores de la industria farmacéutica han utilizado la reacción o-desetilación de fenacetina como el marcador más común para determinar la actividad de *CYP1A2 in vitro* en el 45 % de nuevos fármacos (87 de 194 estudios)<sup>Yuan, et al., 2002</sup>. La cafeína y en menor medida la tacrina, melatonina y tizanidina son utilizados como sondas para *CYP1A2 in vivo.*, fenacetina, 7-etoxicumarina, y 7-etoxiresorufina son sondas utilizadas comúnmente para determinar la actividad de *CYP1A2 in vitro*<sup>Waxman y Chang, 2006</sup>.

El *CYP1A2* metaboliza una gran variedad de fármacos de importancia clínica (Tabla 4). Dentro de los que son metabolizados > 30% por *CYP1A2* se incluyen la cafeína, clozapina, ropivacaína, olanzapina, tizanidina, teofilina, tacrina, aminopirina, zolmitriptán, melatonina, propranolol, duloxetina, leflunomida, promazina, verapamilo, tioridazina, nabumetona, ropinirol y riluzol. *CYP1A2* metaboliza en una magnitud de 10 al 30% al paracetamol, flutamida, lidocaína, imipramina, paraxantina, propafenona, terbinafina, warfarina, antipirina, la pentoxifilina, alosetrón, ente otros. Además, *CYP1A2* juega un papel menor (<10%) en el metabolismo de fluvoxamina,

## I. INTRODUCCIÓN

pranidipina, zolpidem, talidomida, ciclobenzaprina, naproxeno, cumarina, ondansetrón, haloperidol, rofecoxib, cinarizina, flunarizina, azelastina, almotriptán, carvedilol, amitriptilina, carbamazepina, albendazol, metadona, amiodarona entre otros <sup>Rendic, 2002</sup>. *CYP1A2* está implicado en el metabolismo de compuestos naturales <sup>Rendic, 2002; Zhou, et al., 2004</sup>. Estragol es bioactivado por las enzimas *CYP1A2* y *2C9* <sup>Ueng, et al., 2004</sup>. El ácido aristolóquico es activado por *CYP1A1* y *1A2*. Este compuesto se encuentra en algunos medicamentos a base de plantas y se ha relacionado con el desarrollo del cáncer urotelial en seres humanos <sup>Stiborova, et al., 2001</sup>.

*CYP1A2*, junto con *CYP1A1* y *1B1* desempeñan importantes funciones en la bioactivación de una gran variedad de hidrocarburos aromáticos policíclicos cancerígenos como son el caso del benzo [a] pireno, aminas o amidas heterocíclicas aromáticas y micotoxinas encontradas en algunos granos como la aflatoxina B1 <sup>Guengerich y Shimada, 1998</sup>. La aflatoxina B1 es una potente hepatotoxina y procarcinógeno la cual se ha asociados epidemiológicamente con una alta incidencia de carcinoma hepatocelular en los seres humanos <sup>Crespi, et al., 1997</sup>. Por otra parte, *CYP1A2* metaboliza varios sustratos endógenos como la melatonina, la bilirrubina, uroporfirinógeno, estrona y estradiol, y el ácido araquidónico <sup>Rendic, 2002</sup>.

**Tabla 4. Sustratos, inhibidores e inductores de *CYP1A2*** <sup>Del Arco y Flórez, 2008; [www.Drug-interactions.com](http://www.Drug-interactions.com)</sup>

Sustratos		Inhibidores		Inductores
Amitriptilina	Fenacetina	Fluvoxamina	Claritromicina	Brócoli
Cafeína	Acetaminofeno	Ciprofloxacino	Enoxacino	Coles de Bruselas
Clomipramina	Propranolol	Cimetidina	Eritromicina	Carne a la brasa
Clozapina	Riluzol	Amiodarona	Isoniazida	Rifampicina
Ciclobenzaprina	Ropivacaína	Fluoroquinolonas	Ketoconazol	Insulina
Estradiol	Tacrina	Interferón	Paroxetina	Fenitoína
Fluvoxamina	Teofilina	Metoxaleno	Quinolonas	Fenobarbital
Haloperidol	Tizanidina	Mibefradil		Metilcolantreno
Imipramina	Olanzapina			Modafinilo
Mexiletina	Ondansetrón			Nafcilina
Verapamilo	Eritromicina			Beta-naftoflavona
Warfarina	Diazepam			Omeprazol
Zileutón	Naproxeno			Tabaco
Zolmitriptán	Paracetamol			
	Desipramina			

### 2.1.5. Implicaciones clínicas del polimorfismo CYP1A2

Existen reportes de diferencias interindividuales y étnicas en la actividad de CYP1A2, las cuales toman importancia en la prescripción de fármacos con un estrecho margen terapéutico como es el caso de la clozapina. Por todo ello es importante identificar la capacidad metabólica para esta enzima con el fin de evitar el fracaso terapéutico o toxicidad. Un estudio en gemelos monocigóticos y dicigóticos reveló que las variaciones en la actividad de CYP1A2 son principalmente por factores genéticos <sup>Rasmussen, et al., 2002</sup>, no obstante los factores ambientales, el tabaquismo y componentes en la dieta como carne al carbón también desempeñan un papel importante en la inducción de la actividad de la enzima, por lo contrario los anticonceptivos orales y fluoroquinolonas <sup>Abernethy y Todd, 1985; Kalow y Tang, 1991</sup>, inhibe dicha actividad (<http://medicine.iupui.edu/Flockhart/table.htm>).

El alelo CYP1A2\*1F desempeña un papel importante en el metabolismo de estrógenos y modifica la susceptibilidad individual de cáncer de mama en mujeres tailandesas <sup>Sangrajrang, et al., 2009</sup>. Khvostova y colaboradores (2012) reportaron que las mujeres siberianas con el genotipo C/C tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y el genotipo heterocigoto C/A se asocia a un incremento en el número de receptores estrogénicos tumorales.

El polimorfismo C/C del CYP1A2\*1F se ha asociado con intervalos más prolongados del segmento QT en pacientes tratados con dosis altas de antipsicóticos <sup>Tay, et al., 2007</sup>.

Los individuos homocigotos para el alelo A del CYP1A2\*1F pueden tener un efecto ergogénico más grande después de la ingesta de cafeína <sup>Womack, et al., 2012</sup>. CYP1A2\*1F se asocia con aumento de la susceptibilidad de cáncer colorectal en coreanos particularmente ancianos y fumadores <sup>Bae, et al., 2006</sup>.

## 3. FAMILIA CYP2

La familia 2 del CYP comprende las siguientes familias en el humano: CYP2A, CYP2B, CYP2C, CYP2D, CYP2E, CYP2F, CYP2J, CYP2R, CYP2S y CYP2W <sup>Nebert y González, 1987</sup>. Se han identificado tres miembros de la subfamilia CYP2A: CYP2A6, CYP2A7 y CYP2A13. CYP2A6 se expresa en el hígado (5% del total) y se expresa, aunque a niveles mucho más bajos, en algunos otros tejidos, especialmente la mucosa nasal, es

inducible por fenobarbital y otros fármacos antiepilépticos<sup>Raunio y Rahnasto-Rilla, 2012</sup>. El gen *CYP2A6* es altamente polimórfico con aproximadamente 40 variantes alélicas e interviene en la activación de algunos procarcinógenos (aflatoxina B1, nitrosaminas)<sup>Kamataki, et al., 2002</sup>, en la metabolización de la nicotina<sup>Minematsu, et al., 2003</sup> y en el metabolismo de fármacos poco utilizados. La cumarina es la sustancia marcadora para determinar la actividad del *CYP2A6* tanto *in vitro* como *in vivo*. Aproximadamente el 80% de una dosis de nicotina se elimina por el *CYP2A6*, y hay una clara relación entre genotipos *CYP2A6*, la conducta de fumar y el riesgo de cáncer de pulmón<sup>Raunio y Rahnasto-Rilla, 2012</sup>. *CYP2A7* es una proteína no funcional y *CYP2A13* no se expresa en hígado y sí de forma importante en la mucosa olfativa<sup>Gu, et al., 2000</sup>.

Se ha identificado solamente un miembro de la familia **CYP2B** en el hombre (*CYP2B6*), los niveles en hígado de esta enzima son bajos y muy variables, su inducción está mediada por el receptor nuclear CAR (*constitutive active receptor*) y probablemente también por PXR (*pregnane X receptor*)<sup>Sueyoshi, et al., 1999; Wang y Negishi, 2003</sup>. Entre los substratos del *CYP2B6* se encuentran plaguicidas como el clorpirifos (organofosforado)<sup>Crane, et al., 2012</sup> y algunos fármacos<sup>Spatzenegger, et al., 2003</sup>.

La **subfamilia CYP2C** en el hombre está integrada por cuatro genes: *CYP2C8*, *CYP2C9*, *CYP2C18* y *CYP2C19*. De estos *CYP2C8*, *CYP2C9* y *CYP2C19* son de importancia clínica. Esta subfamilia representa aproximadamente el 20% del contenido hepático del total de los CYPs<sup>Shimada, et al., 1994; Imaoka, et al., 1996</sup>. Esta subfamilia metaboliza algunos compuestos endógenos como el ácido araquidónico y cada miembro de esta subfamilia es genéticamente polimórfico, el más conocido de estos polimorfismos se encuentra en *CYP2C19*<sup>Goldstein, et al., 2001</sup>. *CYP2C19* cataliza el metabolismo de compuestos de gran interés terapéutico como son fármacos antiinflamatorios o hipoglucemiantes<sup>Anzenbacher y Anzenbacherova 2001</sup>, presenta polimorfismo genético cuyas consecuencias fenotípicas conducen a la aparición de individuos considerados como ML<sup>Inoue, et al., 1998; Ingelman-Sundberg, et al., 1999</sup>. Este polimorfismo afecta al metabolismo de fármacos como la mefenitoína, warfarina u omeprazol<sup>Desta, et al., 2002</sup>. El *CYP2C8* se expresa en hígado en niveles variables y poco importantes. Entre sus substratos se encuentran moléculas endógenas (ácido retinoico, retinol) y algunos fármacos<sup>Marill, et al., 2000; Soyama, et al 2002</sup>. Hasta el momento no se ha detectado la existencia de formas polimórficas. El *CYP2C18* no se expresa en hígado, al menos de forma apreciable y se

desconocen su actividad funcional y las posibles implicaciones fenotípicas de las formas polimórficas identificadas <sup>Klose, et al., 1999; Minoletti, et al 1999</sup>.

En el hombre sólo se ha identificado el *CYP2D6* dentro de la **subfamilia CYP2D**, el cual se expresa en hígado y no es inducible. Este gen es extremadamente polimórfico tiene la mayor cantidad de variantes alélicas de todos los genes de las isoenzimas CYP, con más de 100 alelos identificados a la fecha (<http://www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp2d6.htm>). Estas variantes genéticas pueden dar lugar a proteínas con una baja actividad enzimática o a isoenzimas que, debido a una delección, a un defecto en el “splicing” (corte y ensamblaje) o en la alteración del marco de lectura (frameshift) carecen totalmente de funcionalidad. Se han establecido tres fenotipos del enzima que se conocen como ML (con alelos defectivos), MR (forma nativa o variantes alélicas sin consecuencias funcionales) y UM (con múltiples copias del gen). El impacto clínico de la alteración en la actividad de esta enzima se debe a la gran cantidad de agentes terapéuticos que son sustratos de esta enzima <sup>Bertilsson, et al., 2002</sup>.

*CYP2E1* es el único miembro de la **subfamilia CYP2E** identificado en la especie humana, se expresa en hígado y otros tejidos, aunque de forma menos importante <sup>Ding y Kaminsky, 2003</sup>. Este enzima participa en la activación de ciertos carcinógenos (hidrocarburos halogenados, nitrosaminas) y en el metabolismo de solventes (etanol, acetona, tolueno, anilina o benceno) <sup>Sheweita, 2000</sup>. Se conocen pocos fármacos metabolizados por el *CYP2E1* entre los que cabe destacar el paracetamol, acetaminofeno, clorzoxazona o ciertos anestésicos (halotano, enflurano) <sup>Tanaka, et al., 2000</sup>. Una de las características del *CYP2E1* es su inducibilidad por etanol y otros compuestos (acetona, isoniazida), pero también por ciertos estados fisiopatológicos tales como la diabetes o el ayuno <sup>Hu, et al., 1995; Wang, et al., 2003</sup>. *CYP2E1* metaboliza compuestos endógenos como el ácido araquidónico y ácidos eposiicosatrienoicos <sup>Roy, et al., 2005</sup>. El resto de subfamilias pertenecientes a la familia CYP2 incluyen diversas enzimas con muy baja expresión y con poca relevancia desde el punto de vista funcional y farmacológico

### 3.1. Citocromo CYP2C9

CYP2C9 es una de la 4 isoformas principales de la subfamilia CYP2C, esta subfamilia presenta una homología entre sus diferentes miembros hasta del 96% como es el caso de CYP2C9 y CYP2C19 que se diferencian entre sí en tan solo 43 de sus 490 aminoácidos <sup>Goldstein y de Morais, 1994; Goldstein, 2001</sup>. CYP2C9 está involucrado en el metabolismo de muchos fármacos clínicamente importantes incluyendo fenitoina, anticoagulantes orales como warfarina, fármacos antidiabéticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y agonistas del receptor angiotensina II <sup>Kirchheiner y Brockmoller, 2005</sup>. Se han identificado más de 40 polimorfismos alélicos del *CYP2C9* dando como resultado un decremento de la actividad de esta enzima (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c9.htm>).

#### 3.1.1. Polimorfismos del gen *CYP2C9*

La proteína CYP2C9 está compuesta por 490 aminoácidos, con un tamaño de aproximadamente 55 KDa <sup>Goldstein y de Morais, 1994</sup>. CYP2C9 se expresa fundamentalmente en hígado y representa alrededor del 20% del contenido hepático <sup>Ingelman-Sundberg, et al., 2007</sup>.

El gen humano que codifica para la proteína CYP2C9 ha sido localizado en el cromosoma 10q24.2, y es de 455 kb de longitud <sup>Goldstein y de Morais, 1994; Xie, et al., 2002</sup>. Su cADN posee 9 exones y 6 sitios de reconocimiento de sustrato <sup>Gotoh, 1992</sup>.

El gen *CYP2C9* es polimórfico <sup><http://www.imm.ki.se/CYPalleles/cyp2c9.htm></sup>. Las mutaciones que presenta este gen son puntuales, estando la mayoría localizadas en el exón 7, aunque también se localizan en los exones 3 y 5 (Figura 3).

El alelo más común el cual es considerado tipo silvestre se denota *CYP2C9*\*1. Algunas variantes del *CYP2C9* codifican proteínas con una actividad disminuida (*CYP2C9* \* 2, \*3, \*4, \*5 y \*13), mientras que el alelo *CYP2C9*\*6 produce un codón de paro prematuro lo que codifica una proteína truncada inactiva por la delección de un par de bases en la posición 818 (Tabla 5) <sup><http://www.cypalleles.ki.se></sup>. Aunque los polimorfismos que modifican principalmente el comportamiento de *CYP2C9* parecen ser dos variantes codificantes comunes: *CYP2C9*\*2 contiene una substitución Arg144Cys (R144C) (430C>T; Arg144Cys) en el exón 3 (CGT>TGT) y *CYP2C9*\*3 (I359L) en el exón 7

(ATT>CTT) (1075A>C; Ile359Leu), ambas producen enzimas con actividad disminuida

Ingelman-Sundberg, *et al.*, 2007

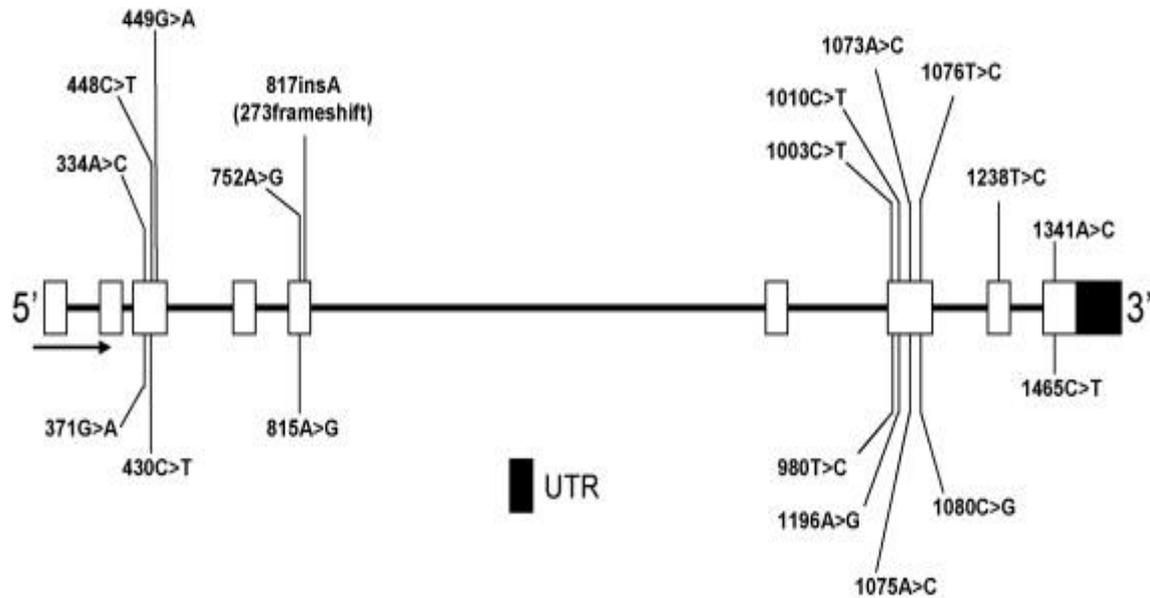


Figura 3. Polimorfismos del gen *CYP2C9* Zhou, *et al.*, 2010a

Tabla 5. Algunas de las diferentes variantes alélicas del gen *CYP2C9* Kirchheiner, *et al.*, 2004

Variante alélica	Cambio de nucleótido	Localización	Actividad enzimática
<i>CYP2C9</i> *1	ninguno		Normal
<i>CYP2C9</i> *2	400 C>T	Exon 3	↓
<i>CYP2C9</i> *3	1075 A>C	Exon 7	↓
<i>CYP2C9</i> *4	1076 T>C	Exon 7	
<i>CYP2C9</i> *5	1080 C>G	Exon 7	↓
<i>CYP2C9</i> *6	818 delA	Exon 5	Sin actividad
<i>CYP2C9</i> *7	55 C>A	Exon 1	
<i>CYP2C9</i> *8	449 G>A	Exon 3	↑
<i>CYP2C9</i> *9	752 A>G	Exon 5	↓
<i>CYP2C9</i> *10	815 A>G	Exon 5	
<i>CYP2C9</i> *11	1003 C>T	Exon 7	↓
<i>CYP2C9</i> *12	1465 C>T	Exon 9	↓

### 3.1.2. Frecuencia alélica y genotípicas de *CYP2C9* en diferentes poblaciones

Las frecuencias de las variantes alélicas del gen *CYP2C9* difieren entre las poblaciones (Tabla 6). El polimorfismo *CYP2C9*\*2 en población Europea se presenta con una frecuencia del 16 % en Españoles Dorado, *et al.*, 2003, 10.7 % en Suecos Yasar, *et al.*, 1999,

## I. INTRODUCCIÓN

12.5 % en Británicos<sup>Stubbins, et al., 1996</sup> y 11.2 % en Italianos<sup>Scordo, et al., 2001</sup>, esta frecuencia es muy parecida a la reportada en Americanos (15 %)<sup>Gaedigk, et al., 2001</sup>. La frecuencia de este polimorfismo es muy semejante en las poblaciones Egipcias, Iraníes y Turca 12, 11 y 10.6 % respectivamente<sup>Hamdy, et al., 2002; Peyvandi, et al., 2002; Aynacioglu, et al., 1999</sup> y más baja en la población Etíope (4.3%)<sup>Scordo, et al., 2001</sup>. En población del este de Asia este polimorfismo es poco frecuente ya que se presenta en una frecuencia  $\leq 0.1$  %<sup>Yang, et al., 2003</sup>.

**Tabla 6. Frecuencia alélica del gen CYP2C9 en diferentes poblaciones**

Poblaciones	n	*1	*2	*3	Referencia
<b>Asiático</b>					
Chinos-Han <sup>†</sup>	115	0.983	0	0.017	Wan, et al., 2001
Chinos <sup>†</sup>	102	0.951	0	0.049	Gaedigk, et al., 2001
Chinos <sup>†</sup>	394	0.963	0.001	0.036	Yang, et al., 2003
Chinos-Mongolian <sup>†</sup>	280	0.97	0	0.03	Yang, et al., 2010
Japoneses <sup>†</sup>	140	0.982	0	0.018	Kimura, et al., 1998
Japoneses <sup>†</sup>	218	0.979	0	0.021	Nasu, et al., 1997
Coreanos <sup>†</sup>	574	0.989	0	0.011	Yoon, et al., 2001
Taiwaneses <sup>†</sup>	98	0.974	0	0.026	Sullivan-Klose, et al., 1996
Iraníes <sup>‡‡</sup>	160	0.793	0.11	0.097	Peyvandi, et al., 2002
Turcos <sup>‡‡</sup>	499	0.794	0.106	0.1	Aynacioglu, et al., 1999
<b>Caucásicos</b>					
Afro-Americanos <sup>‡</sup>	100	0.985	0.01	0.005	Sullivan-Klose, et al., 1996
Afro-Americanos <sup>‡</sup>	120	0.946	0.025	0.013	Dickmann, et al., 2001
Indio-Canadiense	114	0.91	0.03	0.06	Gaedigk, et al., 2001
Inuit	151	1	0	0	Gaedigk, et al., 2001
Americanos -blancos <sup>‡</sup>	325	0.78	0.15	0.07	Gaedigk, et al., 2001
Americanos -blancos <sup>‡</sup>	140	0.825	0.132	0.043	Dickmann, et al., 2001
Americanos -blancos <sup>‡</sup>	100	0.86	0.08	0.06	Sullivan-Klose, et al., 1996
Mexicanos-Tepehuanos	99	0.975	0.01	0.015	Dorado, et al., 2011
Mexicanos-Mestizos <sup>‡</sup>	102	0.91	0.07	0.015	Dorado, et al., 2011
Mexicanos-American <sup>‡</sup>	98	0.86	0.08	0.06	Llerena, et al., 2004
Españoles	327	0.76	0.16	0.08	Dorado, et al., 2011
Suecos <sup>x</sup>	430	0.819	0.107	0.074	Yasar, et al., 1999
Británicos <sup>x</sup>	100	0.79	0.125	0.085	Stubbins, et al., 1996
Italianos <sup>x</sup>	157	0.796	0.112	0.092	Scordo, et al., 2001
<b>Africanos</b>					
Egipcios <sup>††</sup>	247	0.82	0.12	0.06	Hamdy, et al., 2002
Etíopes <sup>††</sup>	150	0.933	0.043	0.023	Scordo, et al., 2001

## I. INTRODUCCIÓN

La frecuencia de *CYP2C9\*2* en México-tepehuanos es baja del 1 % en comparación con la reportada en Mestizos Mexicanos y México-americanos (7 y 8 % respectivamente) <sup>Dorado, et al., 2011</sup>.

*CYP2C9\*3* se presenta en menor frecuencia en las poblaciones que *CYP2C9\*2* (Tabla 6). La mayor frecuencia de este polimorfismo lo presentan los Europeos (7.4-9.2 %), y las poblaciones del oeste de Asia (Iraníes (9.7 %) <sup>Peyvandi, et al., 2002</sup> y Turcos (10 %) <sup>Aynacioglu, et al., 1999</sup>). La frecuencia de este polimorfismo en el este de Asia es muy variada presentando mayor frecuencia la población China en comparación con los Japoneses y Coreanos (Tabla 6). En población Mexicana este polimorfismo se presenta en el 1.5 % de la población México-tepehuano y México-mestizo <sup>Dorado, et al., 2011</sup> y en un 6 % en población México-americana <sup>Llerena, et al., 2004</sup>.

Se ha reportado que la frecuencia del genotipo *CYP2C9\*2/\*2* es del 1 al 2.5 % en la población del oeste de Asia <sup>Peyvandi, et al., 2002; Aynacioglu, et al., 1999</sup> y del 2.8 % en población Americana <sup>Gaedigk, et al., 2001</sup>. En Europeos es muy variada la frecuencia de este polimorfismo, los Españoles, Italianos y Británicos presentan una frecuencia del 2.4, 2.5 y 3 % respectivamente, los Suecos reportan una frecuencia menor (0.5 %) <sup>Dorado, et al., 2003; Yasar, et al., 1999; Stubbins, et al., 1996</sup>. No existen reportes de la presencia de este genotipo en la población del este de Asia y en población Mexicana (Tabla 7).

Los Españoles presentan una frecuencia del 3.9 % del *CYP2C9\*2/\*3*, los Suecos y Alemanes del 1.9 %, los Americanos y México-americanos del 1.6 y 1 % respectivamente, los Turcos del 1.1 %.

*CYP2C9\*3/\*3* se presenta en el 1.9 % de la población Iraní y en el 8 % de la población Turca <sup>Peyvandi, et al., 2002; Aynacioglu, et al., 1999</sup>. Los Americanos presentan una frecuencia del 1.6 % <sup>Gaedigk, et al., 2001</sup>. Los Europeos presentan una frecuencia < 2 %. En población Mexicana no se ha reportado la presencia de este genotipo <sup>Dorado, et al., 2001</sup>.

Tabla 7. Frecuencias genotípicas del gen *CYP2C9* en diferentes poblaciones

Poblaciones	n	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3	Referencia
<b>Asiático</b>								
Chinos-Han <sup>†</sup>	115	0.965	0	0.035	0	0	0	Wan, <i>et al.</i> , 2001
Chinos <sup>†</sup>	102	0.892	0	0.108	0	0	0	Gaedigk, <i>et al.</i> , 2001
Chinos-Mongolian <sup>†</sup>	280	0.93	0	0.07	0	0	0	Yang, <i>et al.</i> , 2010
Japoneses <sup>†</sup>	140	0.964	0	0.036	0	0	0	Kimura, <i>et al.</i> , 1998
Japoneses <sup>†</sup>	218	0.959	0	0.041	0	0	0	Nasu, <i>et al.</i> , 1997
Coreanos <sup>†</sup>	574	0.977	0	0.023	0	0	0	Yoon, <i>et al.</i> , 2001
Taiwaneses <sup>†</sup>	98	0.918	0	0.082	0	0	0	Sullivan-Klose, <i>et al.</i> , 1996
Iranies <sup>‡‡</sup>	160	0.644	0.175	0.137	0.025	0	0.019	Peyvandi, <i>et al.</i> , 2002
Turcos <sup>‡‡</sup>	499	0.617	0.18	0.172	0.01	0.011	0.08	Aynacioglu, <i>et al.</i> , 1999
<b>Caucásicos</b>								
Norteamericanos	325	0.603	0.228	0.126	0.028	0.016	0	Gaedigk, <i>et al.</i> , 2001
Afro-Americanos <sup>‡</sup>	100	0.97	0.02	0.01	0	0	0	Sullivan-Klose, <i>et al.</i> , 1996
Afro-Americanos <sup>‡</sup>	120	0.892	0.05	0.025	0	0	0	Dickmann, <i>et al.</i> , 2001
Indio-Canadiense	114	0.825	0.061	0.114	0	0	0	Gaedigk, <i>et al.</i> , 2001
Inuit	151	0.1	0	0	0	0	0	Gaedigk, <i>et al.</i> , 2001
Americanos -blancos <sup>‡</sup>	325	0.603	0.228	0.126	0.028	0.016	0	Gaedigk, <i>et al.</i> , 2001
Americanos -blancos <sup>‡</sup>	140	0.671	0.221	0.086	0.021	0	0	Dickmann, <i>et al.</i> , 2001
Americanos -blancos <sup>‡</sup>	100	0.72	0.16	0.12	0	0	0	Sullivan-Klose, <i>et al.</i> , 1996
Mexicanos-Tepehuanos	99	0.949	0.02	0.03	0	0	0	Dorado, <i>et al.</i> , 2011
Mexicanos-Mestizos <sup>‡</sup>	102	0.824	0.013	0.029	0	0	0	Dorado, <i>et al.</i> , 2011
Mexicanos-American <sup>‡</sup>	98	0.74	0.015	0.1	0	0.01	0	Llerena, <i>et al.</i> , 2004
Españoles	327	0.596	0.239	0.092	0.024	0.039	0.009	Dorado, <i>et al.</i> , 2011
Suecos <sup>x</sup>	430	0.667	0.186	0.116	0.005	0.019	0.007	Yasar, <i>et al.</i> , 1999
Británicos <sup>x</sup>	100	0.62	0.19	0.15	0.03	0	0.01	Stubbins, <i>et al.</i> , 1996
Italianos <sup>x</sup>	157	0.65	0.168	0.14	0.025	0.019	0.013	Scordo, <i>et al.</i> , 2001
<b>Africanos</b>								
Egipcios <sup>‡‡</sup>	247	0.664	0.19	0.117	0.024	0	0.004	Hamdy, <i>et al.</i> , 2002
Etíopes <sup>‡‡</sup>	150	0.87	0.087	0.043	0	0	0	Scordo, <i>et al.</i> , 2001

### 3.1.3. Fármacos relacionados con *CYP2C9*

*CYP2C9* está involucrado en el metabolismo de más de 100 fármacos, entre los que se encuentran fármacos anticonvulsivantes, algunos antidepresivos, hipoglucemiantes, anticoagulantes, antibacteriales y anti-inflamatorios correspondientes entre el 10 al 20% de medicamentos prescritos comúnmente (Tabla 8) <sup>Kirchheiner, 2004; Kirchheiner y Brockmoller, 2005</sup>. Se han utilizados con frecuencia como sustratos modelo para evaluar la actividad

de CYP2C9 como es el caso del losartan <sup>Yasar, et al., 2002</sup> y diclofenaco <sup>Dorado, et al., 2003b</sup>, para la evaluación de la capacidad de metabolización de la enzima.

**Tabla 8. Principales sustratos para el CYP2C9** <sup>Kirchheiner, 2004</sup>

<b>Fármacos</b>			
<b>AINEs</b>	<b>Anti-infecciosos</b>	<b>Hipoglucemiantes orales</b>	<b>Hipnóticos y antiepilépticos</b>
Aceclofenaco	Dapsona	Rosiglitazona	Fenobarbital
Acido Acetil Salicílico	Sulfadiazina	Troglitazona	Hexobarbital
Azapropazona	Sulfametoxazol	Tolbutamida	Fenitoína
Celecoxib	Trimetoprim	Glibenclamida	Valproato
Diclofenaco	Terbinafina	Glimepirida	Temazepam
Flurbiprofeno	Azidotimidina	Glipizida	Zopiclon
S-Ibuprofeno	Nelfinavir	Nateglinida	Zolpidem
Indometacina	Nevirapina	<b>Anticoagulantes orales</b>	<b>Psicotrópicos</b>
Lornoxicam	<b>Antagonistas de la angiotensina-2</b>	S-Warfarina	R-Fluoxetina
Acido Mefenámico	Losartan	S-Fenprocumon	Moclobemida
Meloxicam	Candesartan	R,S-Acenocumarol	Sertraline
S-Naproxeno	Irbesartan	Dicumarol	Venlafaxina
Fenilbutazona	<b>Duréticos</b>		Perazina
Piroxicam	Torasemida		Perfenazina
Suprofeno	Ácido tienilico		<b>Otros</b>
Tenoxicam			Fluvastatina
Valdecoxib			Tetrahydrocannabinol
<b>Analgésicos</b>			Sildenafil
Paracetamol			Seratrodist
Antipirina			Carvedilol
Aminopirina			
Amidopirina			
Fenacetina			
<b>Toxinas</b>			
<b>Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos</b>		<b>Insecticidas y herbicidas</b>	<b>Otros</b>
Benzopireno	Dibenzopireno	Clorpirifos	Ocratoxina A
Nafthaleno		Metoxicloro	Nicotina
<b>Sustratos endobióticos</b>			
<b>Esteroides</b>		<b>Hormonas sintéticas</b>	<b>Ácidos grasos</b>
Estradiol	Estrona	Desogestren	Ácido araquidónico
Progesterona	Testosterona	Tamoxifen	Ácido linoleico

Algunos fármacos tienen la capacidad de inhibir la enzima CYP2C9 pudiendo provocar interacciones de cierta importancia clínica (Tabla 9). A este respecto, existen estudios que demuestran la potenciación del efecto anticoagulante de la warfarina cuando se administra conjuntamente con amiodarona <sup>Heimark, et al., 1992</sup>, efecto adverso que continúa aún semanas después de la retirada del fármaco. Asimismo, el antidepresivo fluvoxamina es capaz de reducir significativamente el aclaramiento de tolbutamida, un antidiabético oral sustrato de CYP2C9, con el consiguiente riesgo de hipoglucemia <sup>Madsen, et al., 2001</sup>. Los azoles antifúngicos también han mostrado capacidad

de inhibir la actividad CYP2C9 *in vivo* y/o *in vitro*. Varias pirazonas también se encuentran entre los inhibidores del CYP2C9, algunos antiinflamatorios como fenilbutazona y oxifenbutazona son conocidos como potentes inhibidores del metabolismo de tolbutamida *in vivo* <sup>Pond, et al., 1977</sup>, a su vez, el tratamiento durante una semana con sulfipirazona reduce el aclaramiento plasmático de tolbutamida y S-warfarina en aproximadamente un 40%, con el consiguiente trastorno en la terapia hipoglucémica <sup>Miners, et al., 1982 ab</sup>.

Tabla 9. Algunos fármacos inhibidores e inductores de la actividad de CYP2C9

Inhibidores		
Amiodarona	Fenofibrato	Sertralina
Fluconazol	Fluvastatina	Sulfametoxazol
Probenicid	Fluvoxamina	Sulfafenazol
Lovastatina	Isoniazida	Voriconazol
Fenilbutazona	Oxifenbutazona	Tenipósido
Floxedina	Oxandrolona	Zafirlukast
Sulfipirazona		
Inductores		
Rifampicina		Fenobarbital
Carbamazepina		Dexametasona

### 3.1.4. Implicaciones clínicas del polimorfismo CYP2C9

Existen efectos adversos clínicamente relevantes derivados del uso de fármacos sustratos de CYP2C9 que tienen una explicación genética, se ha observado en estudios actuales, que las diferencias étnicas en los polimorfismos de los alelos CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 han sido un factor significativo en la aparición de efectos adversos e ineficacias terapéuticas en pacientes bajo tratamiento con sulfonilureas <sup>Zhou, et al., 2010b</sup>. Se ha reportado que el anticoagulante warfarina, puede provocar hemorragias en individuos con una enzima CYP2C9 defectuosa <sup>Linder, et al., 2002</sup>. En el caso del antiepiléptico fenitoína se ha descrito un caso de toxicidad importante, con síntomas de confusión mental y pérdida de memoria asociada a este fármaco, en un paciente con una variante alélica no funcional de CYP2C9 <sup>Kidd, et al., 2001</sup>.

La determinación de CYP2C9\*3 puede ser útil para el estudio de la patogénesis de la hipertensión y la terapéutica ya que se ha asociado a un efecto protector secundario de hipertensión en mujeres <sup>Yu, et al., 2004</sup>. También CYP2C9\*3 se ha asociado con hiperlipidemia en población China <sup>Luo, et al., 2005</sup>.

Estos polimorfismos, pueden ser importantes en el metabolismo local de sustratos neuroactivos de esta enzima como fenitoína, amitriptilina, fluoxetina y varios AINEs con actividad analgésica <sup>Ghahraman, et al., 1997; Liu, et al., 2001</sup>.

### 3.2. Citocromo CYP2C19

Esta enzima pertenece a la subfamilia 2C, la cual metaboliza aproximadamente el 15% de fármacos biotransformados por el CYP. Es una enzima polimórfica la cual ha sido objeto de amplia investigación farmacogenética no sólo por tener entre sus sustratos agentes importantes como los inhibidores de la bomba de protones, el antiagregante plaquetario clopidogrel y algunos antidepresivos de primera línea, sino porque existen grandes diferencias en las frecuencias de ML entre los grupos étnicos <sup>Goldstein, et al., 1997</sup>.

#### 3.2.1. Polimorfismos del gen CYP2C19

*CYP2C19* es una proteína de 490aa, presente principalmente en el hígado, aunque también se ha observado en el intestino <sup>Obach et al., 2001</sup>. El gen *CYP2C19* está localizado en el cromosoma 10q24, contiene 9 exones y 38 SNPs en la región codificante (Figura 4) <sup>NCBI, 2010</sup>.



Figura 4. Secuencia del gen *CYP2C19*

Actualmente se han identificado diversas variantes alélicas del *CYP2C19* <sup>Ibeanu, et al., 1998</sup>, las cuales están asociados con la producción de proteínas deficientes o con la ausencia de actividad enzimática (Tabla 10) <sup>Gardiner, et al., 2006</sup>. Las más comunes en los ML son *CYP2C19\*2* y *\*3* (<http://www.imm.ki.se/cypalleles>), originadas de una sustitución de un par de bases en los exones 4 (*CYP2C19\*3*) y 5 (*CYP2C19\*2*) que introducen codones de término prematuro y una troncada proteína sin actividad <sup>Goldstein y de Morais, 1994</sup>.

## I. INTRODUCCIÓN

*CYP2C19* \*2, se conoce históricamente como *CYP2C19m1*, se detectó por primera vez en poblaciones de Caucásicos y Asiáticos como ML de mefenitoína <sup>De Morais, et al., 1994</sup>, este alelo también contribuye al fenotipo ML de omeprazol <sup>Roh, et al., 1996</sup>. El polimorfismo *CYP2C19*\*2 se caracteriza por llevar una sustitución de G>A en el nucleótido 681 en el exón 5 que crea un sitio de empalme aberrante. El cambio altera el marco de lectura del ARNm a partir del aminoácido 215 y produce un codón de terminación prematuro con 20 aminoácidos menos, dando lugar a una proteína truncada no funcional. De morais et al., (1994) desarrolló una prueba basado en PCR para los alelos defectuosos del *CYP2C19*, donde demostró que 7 de cada 10 Caucásicos y 10, de cada 17 Japoneses eran homocigotos para este alelo. En poblaciones Asiáticas el 99 % de los pacientes con mefenitoina presentan este polimorfismo *CYP2C19* \*2 <sup>De Morais, et al., 1994</sup>.

*CYP2C19*\*3 es la segunda variante alélica mas estudiada del *CYP2C19*. *CYP2C19*\*3 fue conocida históricamente como *CYP2C19m2*, este polimorfismo se da por el cambio 636G> A que resulta de cambiar el codón triptófano al codón terminal en el aminoácido 212 y el truncamiento de la proteína <sup>De morais, et al., 1994, Feng, et al., 2011</sup>.

Recientemente, fue identificado el alelo *CYP2C19*\*17 en el 18 % de los Suecos y Etiópes, y en el 4 % de Chinos. Este alelo se caracteriza por tener el cambio -806C>T y 3402C>T en la región reguladora 5' del *CYP2C19*. Los portadores de esta variante presentan una menor área bajo la curva (AUC) del omeprazol, lo que da lugar a UM de *CYP2C19* <sup>Rosemary y Adithan, 2007</sup>.

**Tabla 10. Algunas variantes alélicas del citocromo *CYP2C19*** <http://cypalleles.ki.se/cyp2c19.htm>

Variante alélica	Mutación más relevante	Efecto en el producto del gen	Actividad enzimática
<i>CYP2C19</i> *1	No mutado	Ninguno (wildtype)	Normal
<i>CYP2C19</i> *2	681 G>A	Splicing aberrante	Inactiva
<i>CYP2C19</i> *3	636 G>A	Terminación prematura	Inactiva
<i>CYP2C19</i> *4	1.A>G	Codón de inicio aberrante	Inactiva
<i>CYP2C19</i> *5	1297 C>T	Cambio de aminoácido	Inactiva
<i>CYP2C19</i> *6	395 G>A	Cambio de aminoácido	Inactiva
<i>CYP2C19</i> *7	IVS5+2 T>A	Splicing aberrante	Inactiva
<i>CYP2C19</i> *8	358 T>C	Cambio de aminoácido	Inactiva
<i>CYP2C19</i> *17	-806 C>T	Cambio de aminoácido	Incrementada

### 3.2.2. Frecuencia alélica y genotípica del CYP2C19

CYP2C19\*2 es relativamente común en Caucásicos (Tabla 11) con una frecuencia del 12.7 % comparada con 0.09 % de CYP2C19\*3<sup>Luo, et al., 2006</sup>. CYP2C19\*2 se detectó con una frecuencia de 7.8 % en Bolivianos y de 9.7 % en Americanos Mexicanos, mientras que CYP2C19\*3 fue raro (0.1 %) en ambos grupos<sup>Bravo-Villata, et al., 2005; Luo, et al., 2006</sup>.

Salazar-Flores y colaboradores (2012) reportaron la frecuencia alélica de CYP2C19\*1, \*2, \*3 y \*4 en los grupos mestizos, Tarahumaras, Purépecha, Tojolabal, Tzotzil y Tzeltal de México, CYP2C19\*2 se presentó con una frecuencia del 6.9, 31, 5.4, 3.6 y 5.6 % respectivamente, los alelos \*3 y \*4 no se presentaron en estas poblaciones<sup>Salazar-Flores, et al., 2012</sup>. Se han estudiado indígenas de Canadá observándose una frecuencia del alelo mutado CYP2C19\*2 de 19.1 %, y de 0 % para el alelo CYP2C19\*3, con una prevalencia de ML del 7 %<sup>Nowak, et al., 1998</sup>. En población Inuit de Canadá se reportó una prevalencia de 3.3 % de ML del fármaco mefenitoína y una frecuencia de CYP2C19\*2 y \*3 de 12 y 0 %, respectivamente<sup>Jurima-Romet, et al., 1997</sup>. En Amerindios Brasileños ha sido reportada una frecuencia de CYP2C19\*2, \*3 y \*17 del 10.4, 0 y 15.8 % respectivamente<sup>Santos, et al., 2011</sup>.

En africanos, CYP2C19\*2 se presenta con menor frecuencia en la población Ghana en comparación con Etiopios y Egipcios (6, 13.6 y 11.0 % respectivamente). CYP2C19\*3 se presenta con una frecuencia del 0.2 % en Egipcios, 1.8 % en Etiopes y 0.8 % en Afro-Americanos<sup>Persson, et al., 1996; Hamdy, et al., 2002; Luo, et al., 2006; Kudzi, et al., 2009</sup>. CYP2C19\*17 se presenta con una frecuencia del 21.3 % en Afro-brasilenos<sup>Santos, et al., 2011</sup>.

En población Asiática los Chinos Hui presentan la frecuencia más alta del alelo \*2 (49.4 %) y los Judíos de Israel la más baja (15 %)<sup>Sviri, et al., 1999; Zuo, et al., 2012</sup>. CYP2C19\*3 se presenta con una frecuencia del 8-12 % en población Coreana y del 9-13 % en las Japonesa. En el este y sudeste de Asia el alelo \*3 se presenta con una frecuencia del 9.6 y 5.7 % respectivamente<sup>Luo, et al., 2006</sup>. En la población Tamil y Jordana no se presenta este polimorfismo<sup>Takakubo, et al., 1996; Roh, et al., 1996; Myrand, et al., 2008; Sugimoto, et al., 2008</sup>. CYP2C19\*17 se presenta con una frecuencia del 17.9 % en población Jordana, 1.3 % en Japoneses y 1.5 % en Coreanos<sup>Sugimoto, et al., 2008; Kim, et al., 2010; Anichavezhi, et al., 2012</sup>.

## I. INTRODUCCIÓN

El genotipo \*2/\*2 del *CYP2C19* se presenta con mayor frecuencia en el sudeste de Asia (17.5 %) y en la población Tamil (18.4 %) <sup>Luo, et al., 2006; Anichavezhi, et al., 2012</sup>. La frecuencia de este genotipo en Mexico-Americanos es baja (0.6 %) en comparación con Caucásicos-Brasileños (5.2 %), Mongolianos (6.0 %) <sup>Luo, et al., 2006; Yang, et al., 2010, Santos, et al., 2011</sup>, Afro-Americanos (3.5 %) y Afro-Brasileños (6.1 %) <sup>Luo, et al., 2006</sup>.

La frecuencia del genotipo \*2/\*3 es muy variada en la población Asiática (0.3-11.0 %) presentándose con mayor frecuencia en Coreanos (7 %) y Chinos (11%) <sup>Miao, et al., 2007; Kim, et al., 2010</sup>. En Mongolianos, Caucásicos y Afro-americanos se presenta con una frecuencia del 1.0, 0.7, 0.8 % respectivamente <sup>Luo, et al., 2006; Yang, et al., 2010</sup>.

El genotipo \*3/\*3 (Tabla 12) se presenta con una frecuencia del 2.5 % en el este de Asia y del 1-1.9 % en poblaciones Coreanas y Chinas. Los Caucásicos reportan una frecuencia del 0.4% y del 1 % en población Mongoliana <sup>Luo, et al., 2006; Yang, et al., 2010</sup>. El genotipo \*3/\*3 no se ha reportado en población Africana.

Aunque relativamente pocos fármacos son metabolizados por el *CYP2C19*, se han reportado pronunciados efectos farmacodinámicos en Asiáticos tratados con omeprazol, por la mayor frecuencia de ML <sup>Furuta, et al., 1999</sup>. Existen reportes en los cuales los individuos con fenotipo ML presentan un área bajo la curva 12 veces mayor que la observada en los MR por lo cual el fármaco tiene una prolongada vida media en los sujetos ML <sup>Andersson, et al., 1998</sup>.

La frecuencia de ML varía a través de las diferentes poblaciones, presentándose con una frecuencia significativamente mayor (13-23 %) en Asiáticos del Este y Sudeste que en Europeos y Americanos de origen Caucásico (1-6 %) y/o en Africanos (3-5 %) <sup>Desta, et al., 2002</sup>. A pesar de la alta frecuencia de ML en Asiáticos, no se ha reportado ML en Amerindios de Panamá <sup>Inaba, et al., 1988</sup>. Un estudio realizado en Americanos Mexicanos describe una frecuencia de ML del 3.2 % <sup>Luo, et al., 2006</sup>, mientras que una frecuencia del 6 % fue previamente reportada para Mexicanos del Occidente <sup>Gonzalez, et al., 2003</sup>.

Tabla 11. Frecuencia alélica del gen *CYP2C19* en diferentes poblaciones.

Poblaciones	N	*1	*2*	*3	*4	*17	*23	*24	*25	Bibliografía
<b>Caucásicos</b>										
Mestizos Mexicanos	145	93.1	6.9	0	0	-	-	-	-	Salazar-Flores, <i>et al.</i> , 2012
Tarahumaras Mexicanos	84	69	31	0	0	-	-	-	-	Salazar-Flores, <i>et al.</i> , 2012
Purépecha Mexicanos	101	94.6	5.4	0	0	-	-	-	-	Salazar-Flores, <i>et al.</i> , 2012
Tojolabal Mexicanos	68	96.3	3.6	0	0	-	-	-	-	Salazar-Flores, <i>et al.</i> , 2012
Tzotzil Mexicanos	88	94.3	5.6	0	0	-	-	-	-	Salazar-Flores, <i>et al.</i> , 2012
Tzeltal Mexicanos	20	100	0	0	0	-	-	-	-	Salazar-Flores, <i>et al.</i> , 2012
Americanos Mexicanos	692	90.2	9.7	0.1	-	-	-	-	-	Luo, <i>et al.</i> , 2006
Caucasicos	546	86.4	12.7	0.9	-	-	-	-	-	Luo, <i>et al.</i> , 2006
Indios-Canadienses	115	80.9	19.1	0	-	-	-	-	-	Nowak, <i>et al.</i> , 1998
CNI	115	80.9	19.1	0	-	-	-	-	-	Jaja, <i>et al.</i> , 2008
Inuits	90	ND	12	0	-	-	-	-	-	Jaja, <i>et al.</i> , 2008
Europeo-Americanos	105	87.0	13.0	0	-	-	-	-	-	Goldstein, <i>et al.</i> , 1997
Amerindios-Brasileños	183	73.8	10.4	0	-	15.8	-	-	-	Santos, <i>et al.</i> , 2011
Caucásicos -Brasileños	615	65.1	16.9	0	-	18.0	-	-	-	Santos, <i>et al.</i> , 2011
Colombianos	189	91.3	8.7	0	0	-	-	-	-	Isaza, <i>et al.</i> , 2007
Italianos	360	77.7	12.5	9.7	-	-	-	-	-	Scordo, <i>et al.</i> , 2004
Griegos	283	79	12.8	8.2	-	-	-	-	-	Arvanitidis, <i>et al.</i> , 2007
Rusos	290	82.7	10.5	6.7	-	-	-	-	-	Gaikovitch, <i>et al.</i> , 2003
Puerto Rico	122	86.1	13.9	-	-	-	-	-	-	Duconge, <i>et al.</i> , 2008
Alemanes	328	83.9	15.9	0.2	-	-	-	-	-	Aynacioglu, <i>et al.</i> , 1999
Portugueses	153	87.0	13.0	0	-	-	-	-	-	Ruas y Lechner, 1997
Suecos	160	83.4	16.6	0	-	-	-	-	-	Chang, <i>et al.</i> , 1995
Turcos	404	87.5	12.1	0.4	-	-	-	-	-	Aynacioglu, <i>et al.</i> , 1999
Bolivianos	778	92.2	7.8	0.1	-	-	-	-	-	Bravo-Villalta, <i>et al.</i> , 2005
<b>Asiático</b>										
Japoneses	200	56.5	34.5	9.0	-	-	-	-	-	Myrand, <i>et al.</i> , 2008
Japoneses	265	57.9	27.9	12.8	-	1.3	-	-	-	Sugimoto, <i>et al.</i> , 2008
Japoneses	217	61.8	27.4	10.8	-	-	-	-	-	Takakubo, <i>et al.</i> , 1996
Coreanos	60	28.4	10.1	-	-	1.5	-	-	-	Kim, <i>et al.</i> , 2010

Continuación Tabla 11.....

Poblaciones	N	*1	*2*	*3	*4	*17	*23	*24	*25	Bibliografía
<b>Asiático</b>										
Coreanos	103	67.5	20.9	11.7	-	-	-	-	-	Roh, <i>et al.</i> , 1996
Coreanos	200	67.0	25.0	8.0	-	-	-	-	-	Myrand, <i>et al.</i> , 2008
Este de Asia	322	61.5	28.9	9.6	-	-	-	-	-	Luo, <i>et al.</i> , 2006
Sudeste asiáticos	160	63.1	31.2	5.7	-	-	-	-	-	Luo, <i>et al.</i> , 2006
Chinos	200	66.8	29.7	3.5	-	-	-	-	-	Myrand, <i>et al.</i> , 2008
Chinos	121	50.0	45.5	4.5	-	-	-	-	-	Yamada, <i>et al.</i> , 2001
Chinos-Han	136	56.2	38.6	5.2	-	-	-	-	-	Zuo, <i>et al.</i> , 2012
Chinos Han	100	67.5	25.5	2.0	0.5	3.0	0.5	0.5	0.5	Zhou, <i>et al.</i> , 2009b
Chinos Han	103	64.0	28.8	7.2	-	-	-	-	-	Wang, <i>et al.</i> , 2009
Chinos-Uighur	214	65.4	32.5	2.1	-	-	-	-	-	Zuo, <i>et al.</i> , 2012
Chinos Uygur	149	74.5	16.1	9.4	-	-	-	-	-	Wang, <i>et al.</i> , 2009
Chinos Hui	164	45.4	49.4	5.2	-	-	-	-	-	Zuo, <i>et al.</i> , 2012
Chinos-Mongolianos	158	54.1	41.5	4.4	-	-	-	-	-	Zuo, <i>et al.</i> , 2012
Chinos Kazakh	107	76.6	15.4	8.0	-	-	-	-	-	Wang, <i>et al.</i> , 2009
Vietnamitas	72	63.2	30.6	6.2	-	-	-	-	-	Veiga, <i>et al.</i> , 2009
Jordania	78	84.0	16.0	0	-	-	-	-	-	Zalloum, <i>et al.</i> , 2012
Tamiles	206	42.0	40.2	0	-	17.9	-	-	-	Anichavezhi, <i>et al.</i> , 2012
Tamiles	112	59.8	37.9	2.2	-	-	-	-	-	Adithan, <i>et al.</i> , 2003
Iraníes	147	64.8	25.3	9.8	-	-	-	-	-	Azarpira, <i>et al.</i> , 2010
Mongolia	280	72	24.0	4.0	-	-	-	-	-	Yang, <i>et al.</i> , 2010
India	58	60.4	37.1	2.5	-	-	-	-	-	Chakradhara, <i>et al.</i> , 2009
Malasia	54	72.0	23.0	5.0	-	-	-	-	-	Pang, <i>et al.</i> , 2004
Tailandeses	121	59.9	35.1	5.0	-	-	-	-	-	Yamada, <i>et al.</i> , 2001
Tailandeses	107	71.0	27.0	2.0	-	-	-	-	-	Tassaneeyakul, <i>et al.</i> , 2002
Judíos de Israel	140	84.0	15.0	1.0	-	-	-	-	-	Sviri, <i>et al.</i> , 1999
Afro-Americanos	472	81.0	18.2	0.8	-	-	-	-	-	Luo, <i>et al.</i> , 2006
Afro-Americanos	108	75.0	25.0	0	-	-	-	-	-	Goldstein, <i>et al.</i> , 1997
Brasil (Mulatos)	315	62.2	16.5	0	-	21.3	-	-	-	Santos, <i>et al.</i> , 2011
Afro-Brasileños	99	53.5	20.2	-	-	26.3	-	-	-	Santos, <i>et al.</i> , 2011

Continuación Tabla 11.....

Poblaciones	N	*1	*2*	*3	*4	*17	*23	*24	*25	Bibliografía
<b>Africano</b>										
Ghana	-	94.0	6.0	-	-	-	-	-	-	Kudzi, <i>et al.</i> , 2009
Egipcios	247	88.8	11.0	0.2	-	-	-	-	-	Hamdy, <i>et al.</i> , 2002
Etiopia	114	84.6	13.6	1.8	-	-	-	-	-	Persson, <i>et al.</i> , 1996
Aborígenes australianos	227	50.1	35.5	14.3	-	-	-	-	-	Griese, <i>et al.</i> , 2001

Tabla 12. Frecuencia genotípica del gen *CYP2C19* en diferentes poblaciones

Poblaciones	n	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*1/*4	*1/*17	*1/*24	*1/*25	*2/*2	*2/*3	*2/*17	*2/*23	*3/*3	*3/*17	*1/*17 *17/*17	*17/*17	Referencia
<b>Mexicanos</b>																	
México- americano	346	80.9	18.2	0.3	-	-	-	-	0.6	-	-	-	0	-	-	-	Luo, <i>et al.</i> , 2006
Mestizos Mexicanos	145	87.6	11	-	-	-	-	-	1.4	-	-	-	-	-	-	-	Salazar-Flores, <i>et al.</i> , 2012
México- Tarahumaras	84	48.8	40.5	-	-	-	-	-	10.7	-	-	-	-	-	-	-	Salazar-Flores, <i>et al.</i> , 2012
México- Purépecha	101	89.1	10.9	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	Salazar-Flores, <i>et al.</i> , 2012
México- Tojolabal	68	93.3	6.6	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	Salazar-Flores, <i>et al.</i> , 2012
México-Tzotzil	88	88.6	11.3	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	Salazar-Flores, <i>et al.</i> , 2012
México-Tzeltal	20	100	0	-	-	-	-	-	0	-	-	-	-	-	-	-	Salazar-Flores, <i>et al.</i> , 2012
<b>Caucásicos</b>																	
Caucásicos	273	77.6	17.2	0.4	-	-	-	-	3.7	0.7	-	-	0.4	-	-	-	Luo, <i>et al.</i> , 2006
Bolivianos	778	85.35	13.5	0.13	-	-	-	-	1.02	0	-	-	0	-	-	-	Bravo-Villalta, <i>et al.</i> , 2005
Amerindios Brasileños	183	62.3	88.8	-	-	-	-	-	3.7	-	4.4	-	-	-	20.8	-	Santos, <i>et al</i> 2011

Continuación Tabla 12.....

Poblaciones	n	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*1/*4	*1/*17	*1/*24	*1/*25	*2/*2	*2/*3	*2/*17	*2/*23	*3/*3	*3/*17	*1/*17 *17/*17	*17/*17	Referencia
<b>Caucásicos</b>																	
Caucásicos Brasileños	615	47.0	17.9	-	-	-	-	-	5.2	-	5.5	-	-	-	24.4	-	Santos, <i>et al</i> 2011
Italianos	360	79.4	18.8	81.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Scordo, <i>et al.</i> , 2004
Colombianos	189	83.6	15.3	-	-	-	-	-	1.1	-	-	-	-	-	-	-	Isaza, <i>et al.</i> , 2007
Griegos	283	76	22	-	-	-	-	-	2.0	-	-	-	-	-	-	-	Arvanitidis, <i>et al.</i> , 2007
Eslovenios	129	68.2	30	0.7	-	-	-	-	0.7	-	-	-	-	-	-	-	Herman, <i>et al.</i> , 2003
Mongolianos	280	51.0	35.0	6.0	-	-	-	-	6.0	1.0	-	-	1.0	-	-	-	Yang, <i>et al.</i> , 2010
Puertorriqueños	122	73.7	24.6	1.64	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Duconge, <i>et al.</i> , 2008
<b>Asiático</b>																	
Este-Asia	161	41.0	32.3	8.7	-	-	-	-	9.9	5.6	-	-	2.5	-	-	-	Luo, <i>et al.</i> , 2006
Sudeste-Asia	80	48.7	22.5	6.3	-	-	-	-	17.5	5.0	-	-	0	-	-	-	Luo, <i>et al.</i> , 2006
Coreanos		35.7	36.5	10.7	-	1.1	-	-	5.9	7.0	1.4	-	1.1	0.3	-	-	Kim, <i>et al.</i> , 2010
Chinos Han	103	43.7	33.0	6.8	-	-	-	-	9.7	5.8	-	-	1.0	-	-	-	Wang, <i>et al.</i> , 2009
Chinos Han	100	42.0	41.0	3.0	1.0	4.0	1.0	1.0	3.0	1.0	2.0	1.0	-	-	-	-	Zhou, <i>et al.</i> , 2009b
Chinos Kazakh	107	60.7	21.5	10.3	-	-	-	-	3.7	1.9	-	-	1.9	-	-	-	Wang, <i>et al.</i> , 2009
Chinos	68	36.7	38.2	5.8	-	-	-	-	5.8	11.0	-	-	1.4	-	-	-	Miao, <i>et al.</i> , 2007
India	20	35.0	55.0	-	-	-	-	-	10.0	-	-	-	-	-	-	-	Mushiroda, <i>et al.</i> , 2006
Chinos Uygur	149	57.0	22.1	12.8	-	-	-	-	3.4	3.4	-	-	1.3	-	-	-	Wang, <i>et al.</i> , 2009

Continuación Tabla 12.....

Poblaciones	n	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*1/*4	*1/*17	*1/*24	*1/*25	*2/*2	*2/*3	*2/*17	*2/*23	*3/*3	*3/*17	*1/*17 *17/*17	*17/*17	Referencia
<b>Asiático</b>																	
Tamiles	206	16.1	31.0	-	-	20.7	-	-	18.4	-	12.6	-	-	-	-	1.2	Anichavezhi, <i>et al.</i> , 2012
Tamiles	112	29.5	58.0	2.7	-	-	-	-	8.0	1.8	-	-	0	-	-	-	Adithan, <i>et al.</i> , 2003
Iraníes	147	74.14	24.49	10.68	-	-	-	-	0	0.58	-	-	0	-	-	-	Azarpira, <i>et al.</i> , 2010
Ruso	290	76.6	19.0	0.3	-	-	-	-	1.7	0.3	-	-	-	-	-	-	Gaikovitch, <i>et al.</i> , 2003
Iraníes	200	75.0	22.0	-	-	-	-	-	3.0	-	-	-	-	-	-	-	Zand, <i>et al.</i> , 2007
Jordanios	78	74.4	19.2	0	-	-	-	-	6.4	0	-	-	0	-	-	-	Zalloum, <i>et al.</i> , 2012
<b>Africano</b>																	
Afro-Brasileños	99	33.3	19.2	-	-	-	-	-	6.1	-	9.1	-	-	-	32.3	-	Santos, <i>et al.</i> 2011
Afro-Americanos	236	66.1	28.8	0.8	-	-	-	-	3.5	0.8	-	-	0	-	-	-	Luo, <i>et al.</i> , 2006
Brasil (Mulatos)	315	40.6	20.1	-	-	-	-	-	3.5	-	6.0	-	-	-	29.8	-	Santos, <i>et al.</i> 2011
Egipcios	247	78.5	20	0.4	-	-	-	-	0.8	-	-	-	-	-	-	-	Lamba, <i>et al.</i> , 2000

3.2.3. *Fármacos relacionados con CYP2C19*

*CYP2C19* es responsable del metabolismo de medicamentos clínicamente relevantes, algunos con un estrecho margen terapéutico, incluido el anticonvulsivo mefenitoína, el inhibidor de la bomba de protones omeprazol, el antiepiléptico diazepam, y algunos barbitúricos. En la tabla 13 se enlistan los sustratos, inhibidores e inductores del gen.

**Tabla 13. Sustratos, Inhibidores e Inductores del gen *CYP2C19*** <sup>Flockhart, 2007</sup>

Sustratos		Inhibidores		Inductores
lansoprazol	imipramina	cloranfenicol	lansoprazol	carbamazepina
omeprazol	indometacina	cimetidina	modafinilo	noretindrona
pantoprazol	mefobarbital	felbamato	omeprazol	prednisona
rabeprazol	moclobemida	fluoxetina	oxcarbazepina	rifampicina
esomeprazol	nelfinavir	fluvoxamina	probenecid	
fenitoína	nilutamida	indometacina	ticlopidina	
mefenitoína	primidona	ketoconazol	topiramato	
fenobarbital	progesterona	moclobemida	valproato	
amitriptilina	proguanil	carbamacepina		
carisoprodo	propranolol			
citalopram	tenipósido			
clomipramina	warfarina			
imipramina	clopidogrel			
ciclofosfamida	diazepam			
hexobarbital	mephenytoin			
metilfenobarbita	nordazepam			
cloranfenicol	gliclazida			

3.2.4. *Implicaciones clínicas del polimorfismo CYP2C19*

La importancia clínica del polimorfismo genético *CYP2C19* radica en su participación en el metabolismo de varios medicamentos de valor farmacológico como inhibidores de la bomba de protones, anticonvulsivos, hipnosedativos, antiinfecciosos y antidepresivos <sup>Desta, et al., 2002</sup> usados para el tratamiento de úlceras, asimientos, malaria y ansiedad. El anticonvulsivo mefenitoína fue el primer fármaco de prueba efectivo para la discriminación de los fenotipos ML y MR de la actividad del *CYP2C19*. Alternativamente, el omeprazol y su metabolito pueden también usarse para discriminar los fenotipos del *CYP2C19* <sup>Desta, et al., 2002; Machorro-Lazo, et al., 2003</sup>

Resultados, sugieren que el genotipo del *CYP2C19* puede influir en la tasa de cura por infección con *Helicobacter pylori* en pacientes con úlcera péptica. La tasa de cura fue del 100% en ML (homocigotos para un alelo inactivo), 60% en pacientes con genotipo heterocigoto y 29% en individuos con genotipo homocigoto silvestre. Lo

anterior puede ser explicado por la mayor acumulación de omeprazol en plasma en los ML, lo cual da lugar a un mayor grado de supresión de ácido gástrico <sup>Furuta, et al., 1999</sup>. También se ha reportado que *CYP2C19* juega un papel importante en la variabilidad de la respuesta a clopidogrel, pero no tiene impacto en respuesta a prasugrel <sup>Kelly, et al., 2012</sup>.

El genotipo *CYP2C19\*2* se ha asociado con resistencia a la quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de mama <sup>Seredina, et al., 2012</sup>, este genotipo también se asocia con un mayor riesgo de trombosis después de la colocación de stent coronario en pacientes chinos con enfermedad arterial coronaria que recibieron clopidogrel <sup>Luo, et al., 2011</sup>.

*CYP2C19\*17* se ha asociado con aumento de la respuesta al clopidogrel y mayor riesgo de presentar sangrado en individuos con enfermedad coronaria diagnosticados con el síndrome de estasis sanguínea <sup>Dai, et al., 2012</sup>. Esta variante se ha asociado con un menor riesgo de cáncer de mama en población Alemana <sup>Justenhoven et al., 2009</sup>. El alelo *CYP2C19\*3* se asocia significativamente con carcinoma de laringe en población China Han <sup>Feng, et al., 2011</sup>. También en población China de Han la hipertensión se ha asociado al genotipo AA de rs10509676 del gen *CYP2C19* humano, el haplotipo AG como factor de riesgo y el haplotipo TT como un factor protector de la hipertensión <sup>Ma, et al., 2011</sup>.

### 4. FAMILIA CYP3

En el hombre esta familia contiene una única subfamilia, subfamilia CYP3A. Esta subfamilia tiene un papel importante en el metabolismo de fármacos de uso clínico y de ciertos químicos ambientales <sup>Gibson, et al., 2002</sup>. Además, juega un papel importante en procesos fisiológicos ya que participa en el metabolismo de diversas hormonas. Actualmente se han caracterizado los genes y proteínas pertenecientes a la subfamilia CYP3A en diferentes especies <sup>Maurel, 1996</sup>. En el humano, esta subfamilia se expresa en todas las etapas de desarrollo <sup>Schuetz, et al., 1994</sup> y está constituida por cuatro isoformas funcionales: *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP3A7* y *CYP3A43*, con una alta homología en la secuencia de aminoácidos (> 85 %).

#### 4.1. Citocromo CYP3A4

En el hígado adulto *CYP3A4* constituye la principal isoforma CYP, donde se expresa con una abundancia del 60 % respecto al total de los CYPs presentes <sup>Shimada, et</sup>

*al.*, 1994. Este citocromo es la principal isoforma presente en el intestino delgado, predominantemente en las células epiteliales (enterocitos), representando aproximadamente el 70 % del total de los CYPs que ahí se expresan <sup>Kolars *et al.*, 1992.</sup> Existen otros tejidos donde se expresa como lo son los testículos, las glándulas suprarrenales y el riñón <sup>Guengerich, 1993.</sup>

### 4.1.1. Polimorfismos del gen *CYP3A4*

En humanos el gen *CYP3A4* está localizado en el cromosoma 7 en la región 7q 21.3-22.1. Tiene una longitud de 27 Kb y está constituido de 13 exones y 12 intrones. La región promotora incluye una caja TATA y el elemento de transcripción básico. Esta región además contiene varios sitios de unión para factores de transcripción, tales como la proteína de unión al octámero (Oct-1), proteínas de unión a CCAAT (CP-1), proteína activadora 3 (AP-3), receptor de estrógenos (ER), receptor progesterona/glucocorticoide (PR/GR), factor nuclear hepático 4 y 5 (HNF4, 5) y P53. Varios factores de transcripción se han asociado con la regulación del gen *CYP3A4*, tales como CAR, ER, FXR, GR, PXR y VDR, los cuales intervienen en la inducción de *CYP3A4*, dependiente de xenobióticos <sup>Gibson, 2002.</sup>

El *CYP3A4* presenta una variación interindividual tanto en su expresión como en su actividad. Se han encontrado variaciones de más de 40 veces en los niveles de expresión del *CYP3A4* en hígado <sup>Shimada, *et al.*, 1994</sup> y de 10 veces en el metabolismo de sustratos *in vivo* <sup>Thummel y Wilkinson, 1998</sup>. Estas diferencias pueden ser atribuidas a los polimorfismos que presenta el gen *CYP3A4*, del que se han descrito numerosos variantes (Tabla 14) (<http://www.cypalleles.ki.se/CYP3a4.htm>), pero solo pocas afectan la transcripción o actividad de *CYP3A4* en relación con el alelo silvestre *CYP3A4\*1A* <sup>Gonzalez, *et al.*, 1988</sup>. En un meta-análisis se determinó que la contribución genética en la variabilidad interindividual del metabolismo de varios sustratos de *CYP3A4* está en el rango del 66-98 %. A este respecto, las variantes *CYP3A4\*1B*, *CYP3A4\*2*, *CYP3A4\*4*, *CYP3A4\*5* y *CYP3A4\*18* son las que se han relacionado con una alteración en la actividad de este citocromo y con diversas enfermedades <sup>Ozdemir, *et al.*, 2000</sup>.

Tabla 14. Lista de variantes alélicas del citocromo *CYP3A4* <http://www.cypalleles.ki.se/cyp3a4.htm>.

Variante alélica	Cambio de nucleótido	Cambio de aminoácido	Actividad enzimática	
			In vivo	In vitro
<i>CYP3A4*1A</i> (alelo silvestre)	-----	-----		
<i>CYP3A4*1B</i>	-392 A>G	-----		
<i>CYP3A4*1C</i>	-444 T>G	-----		
<i>CYP3A4*1D</i>	-62 C>A	-----		
<i>CYP3A4*1E</i>	-369 T>A	-----		
<i>CYP3A4*1F</i>	-747 C>G	-----		
<i>CYP3A4*1G</i>	20230 G>A	-----		
<i>CYP3A4*1H</i>	20230G>A; 26206C>A	-----		
<i>CYP3A4*1J</i>	6077A>G	-----		
<i>CYP3A4*1K</i>	-655A>G	-----		
<i>CYP3A4*1L</i>	-630A>G	-----		
<i>CYP3A4*1M</i>	-156C>A	-----		
<i>CYP3A4*1N</i>	14200T>G	-----		
<i>CYP3A4*1P</i>	15727G>A	-----		
<i>CYP3A4*1Q</i>	15809T>C	-----		
<i>CYP3A4*1R</i>	16775A>G	-----		
<i>CYP3A4*1S</i>	17815_17816delAT	-----		
<i>CYP3A4*1T</i>	26013T>C	-----		
<i>CYP 3A4*2</i>	15713 T>C	S222P		
<i>CYP 3A4*3</i>	23171 T>C	M445T		
<i>CYP 3A4*4</i>	13871 A>G	I118V		
<i>CYP 3A4*5</i>	15702 C>G	P218R		
<i>CYP 3A4*6</i>	17661_17662ins A	Corrimiento de lectura		
<i>CYP 3A4*7</i>	6004 G>A	G56D		
<i>CYP 3A4*8</i>	13908 G>A	R130Q		↓
<i>CYP 3A4*9</i>	14292 G>A	V170I		
<i>CYP 3A4*10</i>	14304G>C	D174H		
<i>CYP 3A4*11</i>	21867 C>T	T363M		↓
<i>CYP 3A4*12</i>	C>T	L373F		↓
<i>CYP 3A4*13</i>	C>T	P416L		↓
<i>CYP 3A4*14</i>	T>C	L15P		
<i>CYP 3A4*15A</i>	G>A	R162Q		
<i>CYP 3A4*15B</i>	A>G; G>A	R162Q		
<i>CYP 3A4*16A</i>	15603C>G	T185S		↓
<i>CYP 3A4*16B</i>	15603C>G; 20230G>A	T185S		↓
<i>CYP 3A4*17</i>	15615 T>C	F189S		↓
<i>CYP 3A4*18A</i>	20070 T>C	L293P	↓	↑
<i>CYP 3A4*18B</i>	20070T>C; 20230G>A	L293P		
<i>CYP 3A4*19</i>	C>T; G>A	P467S		
<i>CYP3A4*20</i>	25889insA	Frameshift		
<i>CYP3A4*21</i>	20148 A>G	Y319C		
<i>CYP3A4*22</i>	15389 C>T		↓	

La variante alélica *CYP3A4\*1B* consiste en un cambio de una adenina por guanina (A-392G) en la región conocida como elemento específico de nifedipina localizado dentro de la región 5' del gen *CYP3A4* <sup>Rebbeck et al., 1998; Sata et al., 2000</sup>. Se ha demostrado *in vitro*, a través de cambios en la movilidad electroforética (EMSA, por sus siglas en

inglés), que en la variante *CYP3A4\*1B* se observa una disminución en la afinidad de unión de factores de transcripción, provocando un decremento en la actividad transcripcional.

La variante alélica *CYP3A4\*2* consiste en una sustitución de timina por citosina (T673C) en el exón 7, provocando el cambio de aminoácido Ser222Pro. Aunque aún es incierto si esta mutación modifica la actividad enzimática *in vivo*, este cambio puede alterar la estructura tridimensional de la enzima. De acuerdo a un estudio *in vitro*, midiendo la actividad de oxidación de la nifedipina, se encontró una disminución en la actividad catalítica de la proteína variante *CYP3A4\*2* en comparación con la enzima silvestre *CYP3A4\*1A* <sup>Sata, et al., 2000</sup>.

La variante alélica *CYP3A4\*4* consiste en una sustitución de A359G en el exón 5 y se manifiesta como un cambio de Ile118Val. Mientras que la variante *CYP3A4\*5* se debe a un cambio de C653G en el exón 7, el cual da lugar a una sustitución de Pro218Arg <sup>Hsieh, et al. 2001</sup>.

La variante *CYP3A4\*18* presenta una sustitución de T878C dentro del exón 10, provocando un cambio de Leu293Pro. A través de un vector de expresión, en un estudio *in vitro*, se demostró que dicha variante daba lugar a una proteína con una alteración en su actividad, presentando una mayor capacidad para metabolizar el plaguicida organofosforado clorpirifos y la testosterona en comparación con la variante silvestre *CYP3A4\*1A* <sup>Dai et al., 2001</sup>.

### 4.1.2. Frecuencia alélica y genotípica del *CYP3A4*

La frecuencia con que se presentan las variantes *CYP3A4\*1B*, *CYP3A4\*2*, *CYP3A4\*4*, *CYP3A4\*5* y *CYP3A4\*18* ya han sido determinadas en distintas poblaciones del mundo. En la tabla 15 se muestran los resultados obtenidos de las frecuencias alélicas en diferentes grupos étnicos de la variante *CYP3A4\*1B*.

Tabla 15. Frecuencia alélicas del *CYP3A4\*1B* en diferentes poblaciones

Poblaciones	n	Frecuencia alélica		Referencias
		*1A	*1B	
<b>Caucásicos</b>				
América central	464	0.875	0.125	Sinues, <i>et al.</i> , 2007
Españoles del norte	408	0.960	0.040	Sinues, <i>et al.</i> , 2007
Portugueses	100	0.96	0.04	Cavaco, <i>et al.</i> , 2003
Ecuatorianos	634	0.920	0.080	Sinués, <i>et al.</i> , 2008
Finlandés	59	0.958	0.042	Sata, <i>et al.</i> , 2000
Americanos	273	0.964	0.036	Ball, <i>et al.</i> , 1999
Hispano-Americanos	188	0.907	0.093	Paris, <i>et al.</i> , 1999
Hispano-Americanos	121	0.89	0.11	Paris, <i>et al.</i> , 1999
Mestizos Mexicanos	69	0.942	0.058	Reyes-Hernández, <i>et al.</i> , 2004
Mestizos Mexicanos	108	0.912	0.088	Reyes-Hernández, <i>et al.</i> , 2008
México-Tepehuanos	100	0.920	0.08	Reyes-Hernández, <i>et al.</i> , 2008
Caucásicos	163	0.957	0.043	Gervasini, <i>et al.</i> , 2007
Italianos	50	0.95	0.05	Turolo, <i>et al.</i> , 2010
Escocés	101	0.95	0.05	Tayeb, <i>et al.</i> , 2000
Españoles	177	0.96	0.04	Gervasini, <i>et al.</i> , 2005
<b>Asiáticos</b>				
Chinos	59	1	0	Sata, <i>et al.</i> , 2000
Arabia	101	0.91	0.09	Tayeb, <i>et al.</i> , 2000
Chino-Americano	78	1	0	Paris, <i>et al.</i> , 1999
Vietnamita-Kinh	72	0.974	0.021	Veiga, <i>et al.</i> , 2009
Japoneses-Americanos	77	1	0	Paris, <i>et al.</i> , 1999
Taiwaneses	102	1	0	Hsieh, <i>et al.</i> , 2001
India	200	0.95	0.05	Rais, <i>et al.</i> , 2006
<b>Africanos</b>				
Ghanés	100	0.31	0.69	Tayeb, <i>et al.</i> , 2000
Ghanés	203	0.280	0.720	Kudzi, <i>et al.</i> , 2010
Sur de África	983	0.26	0.74	Dandara, <i>et al.</i> , 2011
Afro-americanos	186	0.454	0.546	Paris, <i>et al.</i> , 1999
Afro-Americanos	186	0.45	0.55	Ball, <i>et al.</i> , 1999
Afro-Americanos	75	0.34	0.66	Sata, <i>et al.</i> , 2000

La frecuencia alélica de *CYP3A4\*1B* en población Asiática es baja o nula, los individuos de Vietnam, India y Arabia presentan frecuencias del 2.1, 5 y 9 % respectivamente <sup>Tayeb, *et al.*, 2000; Rais, *et al.*, 2006; Veiga, *et al.*, 2009</sup>, no se ha reportado la presencia de este genotipo en población China, Japonesa y Taiwanesa <sup>Paris, *et al.*, 1999; Sata, *et al.*, 2000; Hsieh, *et al.*, 2001</sup>.

En población Caucásica la presencia de este genotipo también es baja, se presenta con una frecuencia del 3.6 % al 11 %. En la población Mexicana los mestizos del Distrito Federal presentan una frecuencia menor que los mestizos del estado de Durango (5.8 y 8.8 %, respectivamente) y los ndígenas México-tepehuanos presentan una frecuencia parecida a los mestizos del estado de Durango del 8 % <sup>Reyes Hernández, *et al.*,</sup>

## I. INTRODUCCIÓN

2004; Reyes Hernández, *et al.*, 2008 . La población Española presenta una frecuencia del 4 % Sinues, *et al.*, 2007; Gervasini, *et al.*, 2005 .

La población negra es la que presenta la frecuencia más elevada de este polimorfismo. La población Ghanés presenta una frecuencia del 69 al 72 % Tayeb, *et al.*, 2000; Kudzi, *et al.*, 2010 y las poblaciones del sur de África del 74 % Dandara, *et al.*, 2011 . Los Afro-americanos presentan una frecuencia con un intervalo del 54 al 66 % Paris, *et al.*, 1999; Ball, *et al.*, 1999; Sata, *et al.*, 2000 .

El genotipo heterocigoto (*\*1A/\*1B*) es más frecuente en población de América central (23.28 %) en comparación con la población Española (8.33 %) Sinues, *et al.*, 2007 . En poblaciones Ecuatoriana, hispana, México-mestizo y México-tepehuano (Tabla 16) la frecuencia del genotipo heterocigoto fue muy parecida (del 14 al 18 %) Sinués, *et al.*, 2008; Reyes-Hernández, *et al.*, 2008 , el genotipo homocigoto mutado se presentó con menor frecuencia ( $\leq 2\%$ ) en estas poblaciones.

**Tabla 16. Frecuencia genotípicas del CYP3A4\*1B en diferentes poblaciones**

Poblaciones	n	Frecuencia genotípica (%)			Referencias
		<i>*1A/*1A</i>	<i>*1A/*1B</i>	<i>*1B/*1B</i>	
<b>Caucásicos</b>					
América central	464	75.86	23.28	0.86	Sinues, <i>et al.</i> , 2007
Norte de España	408	91.67	8.33	0	Sinues, <i>et al.</i> , 2007
Ecuatorianos	634	83.60	15.80	0.60	Sinués, <i>et al.</i> , 2008
Mexicanos-Mestizos	108	83.33	15.74	0.93	Reyes-Hernández, <i>et al.</i> , 2008
Mexicanos-Tepehuanos	100	84.00	14.00	2.00	Reyes-Hernández, <i>et al.</i> , 2008
Caucásicos	117	93.00	6.00	1.00	Paris, <i>et al.</i> , 1999
Hispanos	121	80.00	18.00	2.00	Paris, <i>et al.</i> , 1999
<b>Asiáticos</b>					
Vietnamita-Kinh	72	95.83	4.17	0	Veiga, <i>et al.</i> , 2009
Asiático-americanos	80	1	0	0	Paris, <i>et al.</i> , 1999
<b>Africanos</b>					
Ghanés	203	7.39	42.36	50.25	Kudzi, <i>et al.</i> , 2010
Sur de África	987	55.00	39.00	6.00	Dandara, <i>et al.</i> , 2011
Afro-Americanos	116	19.00	53.00	28.00	Paris, <i>et al.</i> , 1999

En población Vietnamita y Asiática-americana no se presentó el genotipo homocigoto mutado (*\*1B/\*1B*) y el genotipo heterocigoto solo se presentó en la población Vietnamita con una frecuencia del 4.17 % Paris, *et al.*, 1999; Veiga, *et al.*, 2009 .

En la población de Ghana se reportó una frecuencia del 50.25 % del genotipo *\*1B/\*1B* y del 42.36 % de genotipo *\*1A/\*1B* y en Afro-americanos del 28 % y 53 %, respectivamente Paris, *et al.*, 1999; Kudzi, *et al.*, 2010 .

4.1.3. Fármacos relacionados con CYP3A4

El CYP3A4 tiene una amplia selectividad por diversos sustratos <sup>Wrighton et al., 2000</sup> ya que, además de participar en el metabolismo de numerosos compuestos endógenos como esteroides (estradiol, cortisol, testosterona, etc.), ácidos biliares, ácidos grasos y prostaglandinas <sup>Nelson et al., 1996</sup>, participa en la biotransformación de aproximadamente el 60 % de los medicamentos de uso actual <sup>Cholerton et al., 1992</sup> como son: analgésicos, anestésicos, antibióticos, anticancerígenos, anticonvulsionantes, anticoagulantes, antiestrógenos, antivirales, benzodiazepinas, bloqueadores de calcio, etc. También participa en la biotransformación y activación de plaguicidas organofosforados <sup>Dai et al., 2001</sup> y de carcinógenos como el benzo[*a*]pireno y otros derivados de hidrodiolos de hidrocarburos aromáticos policíclicos y micotoxinas carcinógenas <sup>Nebert y González, 1987 y Li, et al., 1995</sup>. En la tabla 17 se enlistan los sustratos, inhibidores e inductores del CYP3A4.

**Tabla 17. Sustratos, inductores e inhibidores de CYP3A4**

<b>Sustratos</b>	
<i>Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina</i>	Citalopram, fluxetina, norfluoxetina, sertralina
<i>Bloqueadores de los canales de calcio</i>	Diltiazem, nifedipino, felodipino, verapamilo
<i>Inmunosupresores</i>	Ciclosporina, tacrolimus, sirolimus
<i>Quimioterápicos</i>	Ciclofosfamida, docetaxel, doxorubicina, etopósido, iofosfamida, paclitaxel, tamoxifeno, tenipósido, vinblastina, vindesina, gefitinib
<i>Benzodiazepinas</i>	flunitrazepam, midazolam, alprazolam, triazolam, clonazepam
<i>Azoles antifúngicos</i>	Ketoconazol, itraconazol, clotrimazol
<i>Antidepresivos tricíclicos</i>	Aamitriptilina, imipramina, clomipramina
<i>Antibióticos macrolidos</i>	Eritromicina, claritromicina
<i>Estatinas</i>	Atrovastatina, lovastatina, simvastatina
<i>Inhibidores de la proteasa</i>	Indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir
<i>Antipsicóticos</i>	Aripiprazol, risperidona, ziprasidona
<i>otros</i>	Buspirona, haloperidol, venlafaxina, amiodarone, etinilestradiol, quinina, mirtazapina, nefazodona, pimizide, reboxetina, zopiclona, nevirapina, alfentamina, budesonida, , esomeprazol, omeprazol, glibenclamida, cisaprida, terfenadina, fenobarnital, carbamazepina, codeína, dextrometorfano, digoxina, estradiol, fentanilo, lidocaína, metadona, paracetamol, quinidina, testosterona, teofilina, valproato, warfarinatetrahidrocannabinol
<b>Inhibidores</b>	
Fluconazol, ritonavir, eritromicina, telitromicina, claritromicina, ketaconazol, itraconazol, nefazodona, amiodarona, cimetidina, ciprofloxacino, ciclosporina, diltiazem, imatinib, equinacea, enoxacina, ergotamina, metronidazol, nevirapina, efavirenz, gestodene, mibefradil, saquinavir, indinavir, fluoxetina, piperina, verapamil	
<b>Inductores</b>	
Fenobarbital, carbamazepina, hiperforina, efavirenz, nevirapina, etravirina, fenitoína, rifampicina, modafinilo, dexametasona, felbamato, glucocorticoide, griselfuvina, pioglitazona, primidona, topiramato, troglitazona, rifabutina, cafestol	

### 4.1.4. Implicaciones clínicas del polimorfismo CYP3A4

*CYP3A4\*1B* se ha asociado con mayor susceptibilidad a desarrollar cáncer de próstata, *CYP3A4* participa en el metabolismo de la testosterona, hidroxilandola y por lo tanto inactivándola, de este modo los individuos que porten la variante *CYP3A4\*1B* presentarán una disminución en los niveles de *CYP3A4*, lo cual promoverá una mayor biodisponibilidad de testosterona. Al existir un aumento en los niveles de esta hormona, se fomenta la conversión de esta en dihidrotestosterona, el principal andrógeno involucrado en la regulación de la proliferación celular en próstata <sup>Rebbeck, et al., 1998</sup>. La incidencia de este padecimiento varía sustancialmente entre grupos étnicos, las poblaciones de raza negra presentan una mayor predisposición a desarrollar esta enfermedad, los Afro-americanos presentan la mayor incidencia, lo que concuerda con la alta frecuencia alélica encontrada de dicha variante en esta población <sup>Sata et al., 2000</sup>, mientras que en Asiáticos es menor, por lo que es posible relacionar la nula frecuencia de la variante *CYP3A4\*1B* en esta población con la poca incidencia de cáncer de próstata. También este polimorfismo se ha asociado con una baja capacidad para hidroxilar quinina <sup>Rodríguez-Antona, et al., 2005</sup>.

Estudios demuestran que los sujetos que presentan la variante alélica *CYP3A4\*1B* y que padecen cáncer de mama inflamatorio o metastático presentan un incremento de la concentración sanguínea de la forma inactiva de ciclofosfamida con la segunda y tercera dosis de administración de este profármaco, por lo que disminuye el tiempo promedio de supervivencia de estos pacientes en comparación con aquellos que no presentaban la variante alélica <sup>Petros, et al., 2005</sup>.

Los individuos que presentan las variantes *CYP3A4\*4* y *CYP3A4\*5* muestran una disminución en la capacidad de biotransformar el cortisol a 6 $\beta$ -hidrocortisol <sup>Dai, et al., 2001</sup>. La expresión de *CYP3A4/5* se ha sugerido que puede ser utilizada como biomarcador en osteosarcomas, el tumor óseo más común en pediatría: una alta expresión de estas enzimas estaría relacionada con un mayor riesgo de aparición de metástasis <sup>Dhaini, et al., 2003</sup>.

## 5. POBLACIÓN MEXICANA

La población mexicana actual es predominantemente mestiza, resultado de la mezcla de nativos americanos y españoles quienes arribaron al continente durante la

conquista, y una pequeña proporción de africanos traídos al país como esclavos<sup>Beltran, 1994; Gorodezky, et al., 2001; Guardado-Estrada, et al., 2008; Martínez-Fierro, et al., 2009</sup>. Algunos estudios de ancestría de la población mexicana reporta que existen fluctuaciones regionales, con un incremento de ancestría europea en el norte de México y un fondo predominantemente nativo americano en el sur de México<sup>Lisker, et al., 1986; Cerda-Flores, et al., 2002; Bonilla, et al., 2005</sup>. En el noroeste de México se reportó que la mezcla ancestral es del 56 % nativo americano, 38 % de europeo y 6 % de africano<sup>Martínez-Fierro, et al., 2009</sup>.

México cuenta con una población total de 112,336,538 habitantes de los cuales 57,481,307 son mujeres y 54,855,231 hombres<sup>INEGI 2010</sup>. México se distingue a nivel mundial por su gran diversidad étnica, integrado por 62 grupos etnolingüísticos con tradiciones particulares que conservan características de sus formas de vida ancestrales.

### 5.1. Población indígena de México

México tiene una composición pluriétnica y pluricultural producto de la diversidad de grupos indígenas que habitan y conservan sus propias instituciones sociales, económicas, culturales y políticas. La diversidad de lenguas, orígenes, formas de vida y ecosistemas se traduce en una inagotable diversidad cultural. Los mitos y rituales, las tecnologías y las costumbres, las formas de vestir y las de hablar, las ideas y las creencias varían mucho entre los diferentes pueblos indígenas<sup>Navarrete, 2008</sup>.

Se define a los indígenas como los descendientes de las poblaciones que vivían en lo que hoy es el territorio mexicano antes de la llegada de los españoles en 1517, son indígenas únicamente aquellos que conservan total o parcialmente las culturas, las instituciones y las formas de vida de estos pueblos prehispánicos<sup>Navarrete, 2008</sup>.

Los pueblos indígenas en México están integrados por aproximadamente 6.6 millones de personas. En el Censo 2005, se registró a la población indígena con 62 grupos etnolingüísticos y sus respectivas variantes<sup>INEGI, 2010</sup>, de los cuales el 96% de los indígenas viven en áreas rurales, con escasos caminos, transporte público deficiente, malas condiciones de vivienda, bajo nivel educativo y en condiciones de pobreza extrema y alta marginación<sup>Torres, et al., 2003</sup>.

Las malas condiciones de salud, están influenciadas por la desigualdad social, que se refleja en el proceso de transición epidemiológica en México<sup>Torres, et al., 2003</sup>. El

proceso de transición se caracteriza por una disminución en la incidencia de enfermedades infecciosas y un incremento en la incidencia de enfermedades crónico-degenerativas. En México los índices de morbilidad y mortalidad por ambas causas siguen siendo elevados <sup>Torres, et al., 2003</sup>.

### 5.1.1. Indígenas Huicholes

Los *wixaritari* (singular: *wixarika*) o Huicholes son uno de los cuatro grupos indígenas que habitan en la región conocida como el Gran Nayar, en la porción meridional de la Sierra Madre Occidental <sup>Johannes, 2003</sup>. El conteo de población y vivienda del 2005 estimó que el total de población Huichol era de 43,929 <sup>INEGI 2005</sup>, los cuales residen principalmente en los estados de Nayarit, Jalisco, Durango y Zacatecas <sup>Johannes, 2003</sup>. A nivel nacional, 11.4 % de los Huicholes no habla español <sup>Navarrete, 2008</sup>. A pesar del patrón de asentamiento disperso, los Huicholes cuentan con organizaciones comunitarias estables y complejas <sup>Navarrete, 2008</sup>.

Las principales actividades económicas realizadas por los Huicholes son el cultivo de maíz y frijol, la ganadería, el trabajo asalariado durante temporadas de migración estacional teniendo como destino principal los ejidos tabacaleros de la costa de Nayarit y la venta de artesanías <sup>Johannes, 2003</sup>. Las enfermedades más comunes en la población son: infecciones gastrointestinales, respiratorias y de la piel; parasitosis, tuberculosis, problemas dentales, partos de alto riesgo y cáncer de matriz y mama. La desnutrición afecta a la mayoría de la población <sup><http://www.cdi.gob.mx/></sup>.

### 5.1.2. Indígenas Coras

En el país hay 17 086 hablantes Coras los cuales en un 97.1 % habitan la región montañosa de la sierra madre occidental correspondiente al noreste del estado de Nayarit siendo los municipios El Nayar (12,935), Rosamorada (1,296) y Ruiz (1,235) con el mayor número de habitantes, el 0.6% reside en el estado de Baja California y el 0.7% en Jalisco. A nivel nacional el 22.3 % de la población que habla cora no habla español <sup>Jáuregui, 2004</sup>.

Las viviendas de los hogares Coras presentan características precarias. Destaca que 12.5 % están constituidas por un solo cuarto; 30.5 % obtienen el agua de un río, arroyo, lago u otra fuente semejante y 17.8 % la obtienen de un pozo; 70.6 % carecen

de drenaje; 56 % no tienen electricidad; 67.4 % no tienen servicio sanitario y 65.4 % tienen piso de tierra <sup>INEGI, 2005</sup>. En la actualidad, aunque la agricultura sigue siendo básicamente de autoconsumo, se han incrementado la dependencia de los Coras respecto de los productos foráneos. Este grupo indígena no sobreviviría sin el dinero obtenido por el trabajo estacional en la bocasierra y la costa del estado de Nayarit, como jornaleros en las cosechas de café, frijol y tabaco, y los ingresos logrados como trabajadores migrantes en Estados Unidos <sup>Jáuregui, 2004</sup>.

### 5.1.3. Indígenas Tepehuanos

Los Tepehuanos están divididos en dos grupos: Tepehuanos de norte y del sur. Los Tepehuanos del sur son uno de los cuatro grupos indígenas que habitan en la región conocida como el gran Nayar, en el área meridional de la Sierra Madre Occidental, en porciones de los estados de Durango, Nayarit, Zacatecas y Jalisco. La denominación de Tepehuanos del sur, fue para distinguirlos del grupo de Tepehuanos que habitan en el estado de Chihuahua (Tepehuanos del norte). En el país hay 22 549 hablantes de Tepehuano de Durango, 11 033 hombres y 11 516 mujeres. El 96.4 % residen dentro del estado de Durango, aunque en Zacatecas y Nayarit tienen presencia significativa. Los municipios con mayor número de hablantes Tepehuanos de Durango son: Mezquital (17 233), Pueblo Nuevo (2 720) y Durango (981). A nivel nacional, 17 % de los hablantes Tepehuanos del estado de Durango no hablan español (12.1 % de los hombres y 21.7 % de las mujeres). El 97.1 % de los Tepehuanos son monolingües y residen en Mezquital <sup>Navarrete, 2008</sup>. La lengua nativa de los Tepehuanos del sur cuenta con dos variantes dialectales: el *o'dam*, o tepehuán del sureste, y el *audam*, o tepehuán del suroeste <sup>Reyes, 2006</sup>. Entre los Tepehuanos de Durango la ganadería es la actividad económica más importante <sup>Navarrete, 2008</sup>.

### 5.1.4. Indígenas Mexicaneros

El pueblo que vive en la región del gran nayar y habla la lengua náhuatl, se llama a sí mismo Mexicanero. Las principales comunidades Mexicaneras son Santa Cruz de Güejolota, en el municipio de Acaponeta, Estado de Nayarit (en donde son vecinos del pueblo Cora o náayariite), San Pedro Jícora y San Buenaventura, en el municipio de Mezquital, Estado de Durango (en donde son vecinos del pueblo tepehuán del sur u

o'dam). Los Mexicaneros también comparten el territorio Nayar con el pueblo Huichol. La mayoría de los Mexicaneros son bilingües (Mexicanero-español), aunque también hay trilingües y hasta algunos casos excepcionales de cuatrilingüismo (Tepehuán-huichol) <sup>Alvarado, 2007</sup>.

Los Mexicaneros acostumbran la residencia patrilocal, de manera que cuando una pareja contrae matrimonio construye una casa cercana a la casa del padre del esposo. Los asentamientos son dispesos, unas cuantas familias ocupan el centro político-religioso y otras las rancherías de la comunidad, localidades que se encuentran a cierta distancia del centro <sup>Alvarado, 2007</sup>. Durante la temporada seca, muchos Mexicaneros migran temporalmente a la costa nayarita, a los municipios de Acaponeta y Ruiz, en donde, se contratan como jornaleros agrícolas para el ensarte de tabaco y el corte de caña. Tras esta temporada de trabajo, regresan a sus comunidades para iniciar las labores agrícolas y las ceremonias ligadas a ellas <sup>Alvarado, 2007</sup>.

### 5.1.5. *Indígenas Tarahumaras*

Los Tarahumaras se llaman a sí mismos rarámuri que significa «corredores a pie»; proviene de las raíces: rara (pie) y muri (correr). Para ellos es sinónimo de las personas o los humanos. Habitan la parte de la Sierra Madre Occidental que atraviesa el Estado de Chihuahua y el suroeste de Durango y Sonora. Comparten esta región con los Tepehuanes, Pimas, Guarijíos y Mestizos. De los grupos originarios de la región es el más numeroso y habita un espacio más amplio que los demás por lo que a su territorio también se le denomina Sierra Tarahumara. Los rarámuri se concentran en 17 municipios entre los que destacan por su alta densidad de población indígena: Guachochi, Urique, Batopilas, Balleza, Carichí y Guazapares. También es significativa su presencia en Bocoyna, Guadalupe y Calvo, Guerrero, Maguarichi, Morelos, Nonoava, Cuauhtémoc e Hidalgo del Parral <sup>Pintado, 2004</sup>.

El XII Censo General de Población y Vivienda (2000) registró 70 842 hablantes Tarahumara en el Estado de Chihuahua y 75 545 a nivel nacional, aunque estimaciones del antes Instituto Nacional Indigenista calculaban una cifra de 98 847 Tarahumaras. La lengua Tarahumara o rarámuri forma parte del tronco yuto-nahua, familia taracahita. Los Tarahumaras habitan en ranchos; su vivienda consiste en una casa habitación, un granero y un corral de madera. Las casas se construyen rústicamente con madera,

adobe, cantera o piedra, dependiendo del material que haya en la región. Actualmente, la indumentaria se ha perdido en algunas partes de la sierra, en tanto que en otras se mantiene; es la mujer quien sigue conservando la vestimenta tradicional <sup>Pintado, 2004</sup>.

Para los Tarahumaras la principal actividad para su subsistencia es el cultivo del maíz. La cría y el cuidado del ganado es también una actividad importante sobre todo en los municipios de Balleza, Carichí y Nonoava. La posesión de animales es un símbolo de riqueza. Complementan su economía con la venta de artesanías, el empleo asalariado en los aserraderos o centros de población más cercanos, así como la migración en busca de empleo a los Estados de Sonora, Sinaloa y Durango <sup>Pintado, 2004</sup>.

### 5.1.6. *Indígenas Guarijíos.*

Los Guarijíos se autodenominan macurawe o macoragüi, término que significa «los que agarran la tierra» o «los que andan por la tierra». Su territorio se ubica al sureste del estado de Sonora en las faldas de la Sierra Madre Oriental, donde colindan los estados de Sonora y Chihuahua. En este último estado se encuentran dispersos en los municipios de Chínipas, Guazapares, Moris y Uruachi. La población está dispersa entre varias comunidades principales y rancherías menores o se encuentran básicamente en los municipios de Álamos y el Quiriego, Sonora <sup>Vélez y Harriss, 2004</sup>. La lengua de los Guarijío pertenece a la familia taracahita, del tronco yuto-nahua, y se le conoce como guarojío, guarijío, varogío o varohío. De esta lengua se reconocen dos variantes; una de Sonora y otra de Chihuahua. En general la población es bilingüe, a excepción de algunos ancianos que desconocen el español.

El XII Censo General de Población y Vivienda (2000), reporta que a nivel nacional había un total de 1 671 hablantes Guarijíos, 917 de ellos en Chihuahua y 732 en Sonora. Practican una agricultura de temporal y para el autoconsumo, con base en la siembra del maíz y el frijol; eventualmente comercializan el ajonjolí y el chile chiltepín. La economía familiar es complementada con la venta de artesanías que elaboran con palma, madera, barro y textiles. Los varones buscan trabajo asalariado en la pizca del algodón y tomate, en los distritos de riego de navojoa y ciudad obregón. Las casas están hechas de adobe, con postes de madera y techos de tierra o de palma; constan de una o dos habitaciones y tienen una enramada anexa de varas, ramas y

palma; ahí pasan la mayor parte de su tiempo ya que el clima es cálido. Entre los Guarijíos ha desaparecido el vestido tradicional <sup>Vélez y Harriss, 2004</sup>.

### 5.1.7. *Indígenas Seris*

Los Seris se llaman a sí mismos «konkaak», que significa en su lengua «la gente», también son conocidos como konkauk, comcaac o salineros. El término Seri, proviene de la lengua Yaqui que significa «hombres de la arena» <sup>Rentería, 2007</sup>. Para el año 2000 existían, de acuerdo con el XII Censo General de Población y Vivienda, 425 hablantes Seris en Sonora y 458 a nivel nacional. Su lengua pertenece al tronco hokano y tiene parentesco con las lenguas de la familia tequistlateca. Hoy en día la mayoría de la población es bilingüe y en algunos casos trilingüe (Seri, Español e Inglés).

El territorio konkaak comprende un área aproximada de 211 000 ha al nivel del mar; está integrado por una parte continental y por la isla de tiburón. La población se concentra en dos localidades de la costa desértica del Estado de Sonora: Desemboque, municipio de Pitiquito y Punta Chueca, municipio de Hermosillo. Sin embargo, durante la temporada de pesca migran hacia campos pesqueros como El Sargento, El Dólar, La Ona, Los Paredones, Las Víboras y El Egipto, que se encuentran entre las localidades antes mencionadas. La principal fuente de aprovechamiento es el litoral de donde obtienen almeja, mejillón, ostión, caracol, camarón, langosta, cazón, tiburón, atún, sierra, curvina, anchoveta, arenque de rabo, baqueta, lenguado, lisa, mero y caguama. El trabajo artesanal consiste actualmente en el tallado en madera de palo fierro, con el que se producen figuras zoomorfas, el tejido de coritas (canastos) de diferentes tamaños y la elaboración de collares de caracoles, conchas, vértebras de víbora de cascabel y de pescado, semillas y últimamente también chaquira. Los konkaak se han caracterizado por su resistencia a perder su identidad, su territorio y su autonomía <sup>Rentería, 2007</sup>.

### 5.1.8. *Indígenas Mayos*

La palabra Mayo significa «la gente de la ribera». Los Mayos se reconocen a sí mismos como yoremes, «el pueblo que respeta la tradición»; en contraposición, al hombre blanco le llaman yori, «el que no respeta». La región Mayo se localiza entre la parte norte del Estado de Sinaloa y sur de Sonora. Las altitudes de su territorio varían

## I. INTRODUCCIÓN

desde el nivel del mar hasta los 100 m en la zona costera y los valles; hacia las faldas de la Sierra Madre Occidental llegan a los 2 000 m <sup>Moctezuma y López, 2007</sup>.

Según datos del XII Censo General de Población y Vivienda (2000), a nivel nacional se reportan 31 513 hablantes Mayo, de los cuales la mayoría reside en 11 municipios de Sonora, entre los que destacan Etchojoa, Huatabampo y Navojoa; y en menor medida en seis municipios de Sinaloa: Ahome, Fuerte, Guasave, Culiacán, Choix y Sinaloa de Leyva, en el primero de estos estados, la cifra total de hablantes Mayo ascendía a 24 114 personas, mientras que en segundo se identificaba una cifra importante de 6 865 hablantes.

La lengua hablada por los Mayos, al igual que los Yaquis, es el cahita, también conocida como Mayo o yoreme. Esta lengua pertenece a la familia taracahita del tronco yuto-nahua y está emparentada con el Tarahumara y Guarijío. Algunos lingüistas piensan que el Mayo en realidad es una lengua distinta a la Yaqui y no sólo se trata de variantes de una misma lengua. En la zona predomina la agricultura intensiva y altamente tecnificada donde es común el uso de fertilizantes, pesticidas y sistemas de riego, aunque también existe una franja de temporal. La producción se organiza ejidalmente; entre los Mayos es frecuente que renten su tierra y se empleen ellos mismos como jornaleros agrícolas. La vivienda se construye con diversos materiales que proporciona el medio ambiente, las hay a base de carrizo, corazón de pitahaya o sahuaro enjarrado de adobe. Los rasgos de vestimenta tradicional mayo son prácticamente inexistentes <sup>Ruiz, 2006; Moctezuma y López, 2007</sup>.

## II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

	Página
1. Justificación	52
2. Objetivo general	52
3. Objetivos específicos	52

### 1. JUSTIFICACIÓN

Desde la perspectiva farmacogenética, existen pocos estudios en grupos indígenas de México. Esta población presenta un componente genético distinto al resto de la población Mestiza Mexicana, además de otros factores no genéticos que los hacen diferentes, por lo que es difícil obtener inferencias claras acerca de cómo estas poblaciones podrían responder a los fármacos en relación a otras poblaciones como es el caso de los Caucásicos, Asiáticos y Africanos. La determinación de polimorfismos del CYP450 implicados en la variabilidad interindividual en la respuesta a fármacos, permitirá desarrollar estrategias de terapia farmacológica y seguridad clínica de fármacos que son sustratos de las enzimas del CYP450, enfocados a la población indígena de México.

### 2. OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de los polimorfismos genéticos que afectan la función de los citocromos CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4, en población indígena del noroeste de México y compararla con las reportadas en otras poblaciones.

### 3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar la ancestría genética en los grupos de estudio por medio de 15 marcadores STR.
- Determinar las frecuencias alélicas y genotípicas de la variante *CYP1A2\*1F*, en población indígena del noroeste de México.
- Determinar las frecuencias alélicas y genotípicas de las variantes de la subfamilia *CYP2C*: *CYP2C9\*2*, *\*3* y *\*6*; y *CYP2C19\*2* y *\*3*, en población indígena del noroeste de México.
- Determinar la frecuencias alélica y genotípica de *CYP3A4\*1B* en población indígena del noroeste de México.
- Comparar las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos de *CYP1A2*, *CYP2C9*, *CYP2C19* y *CYP3A4* entre las poblaciones indígenas de estudio.

---

	Página
<b>1. Población de estudio</b>	53
<b>2. Protocolo general de investigación</b>	54
<b>3. Instrumentos, aparatos y reactivos</b>	54
<b>4. Metodología</b>	55
4.1 Extracción de ADN	55
4.1.1 Concentración y pureza del ADN genómico	56
4.1.2 Integridad del ADN	56
4.2 Determinación de los genotipo de los genes <i>CYP1A2</i> , <i>2C9</i> y <i>3A4</i>	57
4.2.1 Detección del alelo <i>CYP1A2*1F</i>	57
4.2.2 Deteccion de los alelos <i>CYP2C9*2</i> , <i>*3</i> y <i>*6</i> , <i>CYP2C19*2</i> y <i>*3</i> y <i>CYP3A4*1B</i> .	58
4.2.3 Determinación de marcadores genéticos tipo STR	59
<b>5. Consideraciones éticas</b>	59
<b>6. Analisis estadístico</b>	59

---

1. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

Se estudiaron 506 individuos, de ocho grupos indígenas del noroeste de México (Figura 5). En la tabla 18 se muestran los grupos étnicos, el lugar de origen y el número de participantes incluidos de cada grupo étnico.

Tabla 18. Poblaciones de estudio y lugar de origen

Poblaciones	n	Lugar de origen
Coras	81	San Juan Corapan y Presidio de los Reyes, Municipio de Ruiz, Estado de Nayarit.
Tepehuanos	127	Duraznitos, Municipio del Mezquital, Estado de Durango
Huicholes	107	Bancos de Calitique, Municipio del Mezquital, Estado de Durango
Mayos	44	Masiaca y Choacalle, Municipio de Navojoa, Estado de Sonora.
Seris	19	Comunidad Desemboque, Municipio de Pitiquito, Estado de Sonora
Guarijíos	15	San Bernardo, Municipio de Alamos, Estado de Sonora.
Tarahumaras	74	Choguita, Boquimoba, Huichochi, Municipios de Maguarichi y Carichí, Estado de Chihuahua.
Mexicaneros	39	Santa Cruz de Güejolota, municipio de Acajoneta, Estado de Nayarit



Figura 5. Grupos indígenas de México

## 2. PROTOCOLO GENERAL DE INVESTIGACIÓN

### *Examen clínico*

A cada individuo se le realizó una historia clínica y fue interrogado de acuerdo a un cuestionario impreso que incluía: edad, lugar de nacimiento, grupo étnico de pertenencia, género, peso, talla, uso de fármacos, hábitos dietéticos, tabaquismo, alcoholismo y consumo de plantas medicinales.

### *Criterios de inclusión y exclusión*

#### *Inclusión*

- Hombres y mujeres mayores de 18 años.
- Que firmen la carta de consentimiento informado
- Ancestría indígena de 3 generaciones
- Que pertenezcan a las etnias de estudio.

#### *Exclusión*

- Personas mestizas.
- Personas de un grupo indígena diferente al de estudio.
- Muestras de sangre insuficiente, contaminada y/o con ADN degradado.
- Individuos que retiren su consentimiento informado.
- Relación parental en 1ro a 2do grado.

## 3. INSTRUMENTOS, APARATOS Y REACTIVOS

El ADN genómico de cada individuo fue extraído a partir de una muestra de sangre total recolectada en tubos con EDTA potásico (Vacutainer®, BD, EE.UU), previamente codificados. El ADN se extrajo con el estuche QIAGEN Blood ADN isolation kit™ (QIAGEN, Hilden, Alemania) y fue cuantificado en un espectrofotómetro NanoDrop 2000/2000c (THERMO SCIENTIFIC).

Los loci STR se determinarán mediante el kit AmpFISTR Identifier utilizando un ABI-Prism 3130 Genetic Analyzer, y el software Genemapper 3,2 (Applied Biosystems, Foster City, CA).

La determinación de los polimorfismos de los genes CYP450 se realizó mediante la aplicación de las técnicas de PCR-RFLP y PCR en tiempo real (PCR-RT). Las reacciones

### III. MATERIAL Y MÉTODOS

de PCR se amplificaron en un termociclador Mastercycler 384 (Eppendorf AG, Hamburgo, Alemania). Se utilizó la mezcla de las enzimas Taq y Pwo ADN Polymerase (Expand Long Template PCR System, Roche Diagnostics GmbH, Alemania). Los dNTPs fueron Deoxynucleoside Triphosphate Set PCR Grade (Roche Diagnostics GmbH, Alemania) y los oligonucleótidos fueron adquiridos de MWG Biotech ([www.mwg-biotech.com](http://www.mwg-biotech.com)). La agarosa utilizada para la elaboración de los geles fue adquirida en Panreac (Barcelona, España), se usó el bromuro de etidio (10 µg/ml) para la tinción del ADN (Sigma S.A., Madrid, España) y se visualizó en un transiluminador Gel Doc 1000 (Bio-Rad Laboratories, Inc.). Las reacciones de PCR-RT se llevaron a cabo en un termociclador StepOne® (Applied Biosystems, Carlsbad, California, USA).

## 4. METODOLOGÍA

### 4.1. Extracción de ADN

A continuación se describen los reactivos y el procedimiento de extracción del kit QIAamp® ADN Mini and Blood Mini (QIAGEN, Hilden, Alemania).

El kit consta de los siguientes reactivos:

- Solución stock QIAGEN proteasa
- Buffer ALj
- Buffer AW1j
- Buffer AW2\*
- Columna Mini spin QIA amp
- Buffer AE

El procedimiento fue el siguiente:

1. Se colocaron 20 µl de proteinasa K (QIAGEN) en un tubo de micro centrifugación de 1.5 ml.
2. Se adicionaron 200µl de la muestra (sangre total) al tubo de centrifuga.
3. Se agregaron 200µl del Buffer ALj a la muestra y se mezcló por pulso-vortex durante 15 segundos.
4. Se incubó el tubo a 56°C por 10 min.
5. Se centrifugó brevemente para remover las gotas de la tapa.

### III. MATERIAL Y MÉTODOS

6. Se adicionaron 200  $\mu$ l de etanol (90-100%) a la muestra, y se mezcló de nuevo por vortex-pulso durante 15 segundos, después de mezclar, se centrifugó brevemente el tubo para remover las gotas de la tapa del tubo.
7. Cuidadosamente, se transfirió la mezcla obtenida hasta el paso seis a la columna de Mini spin QIA amp, la cual estaba sobre un tubo de 2ml, sin mojar el borde. Se cerró la tapa y se centrifugó a 8000 rpm durante un min. Se cambio el tubo de debajo de la columna por otro tubo de 2ml.
8. Cuidadosamente se abrió el tubo con la columna Mini spin QIA amp y se adicionaron 500 $\mu$ l del buffer AW1 sin mojar la tapa, se cerró el tubo y se centrifugó a 8000rpm por un minuto. Se volvió a cambiar el tubo de debajo de la columna por otro tubo de 2ml.
9. Cuidadosamente se abrió el tubo con la columna Mini spin QIA amp y se adicionaron 500 $\mu$ l del buffer AW2 sin mojar la tapa, se cerró el tubo y se centrifugó a 14,000 rpm por tres min. Se cambio el tubo de debajo de la columna por otro tubo de 2ml.
10. Se colocó la columna QIA amp en un tubo eppendor limpio de 1.5 ml previamente rotulado, se adicionó cuidadosamente 200 $\mu$ l de buffer AE y se incubó a una temperatura de 15-25°C por 1 min y finalmente se centrifugó a 8000 rpm por un min. Se desecho la columna, se cerró el tubo y guardo a -20°C hasta su utilización.

#### 4.1.1. Concentración y pureza del ADN genómico

Para determinar el grado de pureza de las muestras de ADN se obtuvo el cociente de la concentración de ADN/proteína, mediante espectrofotometría. Se evaluó la cantidad de ADN y proteína a una longitud de onda de 260 y 280 nm, respectivamente. Cuando el ADN tiene un cociente menor a 1.8 se considera con impurezas <sup>Robert E and Farrell JR, 2010</sup>.

#### 4.1.2. Integridad del ADN

Para comprobar la integridad del ADN genómico, se realizó un análisis por electroforesis en gel de agarosa al 1% teñido con bromuro de etidio. Se cargaron 4  $\mu$ l de muestra de ADN por pozo y se corrió la electroforesis en una cámara horizontal

### III. MATERIAL Y MÉTODOS

durante 45 min a 90 volts. El ADN se visualizó mediante luz UV en el transiluminador. Una vez que se observó que el ADN migraba como una banda compacta, es decir, no había un barrido o difusión dentro del gel de agarosa, se confirmó la integridad del material genético (Figura 6).

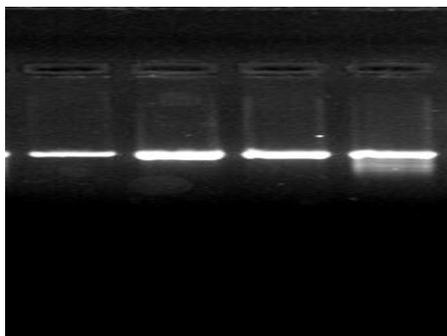


Figura 6. ADN genómico en gel de agarosa al 1%.

#### 4.2. Determinación de los genotipos de los genes *CYP1A2*, *2C9*, *2C19* y *3A4*

##### 4.2.1. Detección del alelo *CYP1A2\*1F*

La determinación de la variante alélica *CYP1A2\*1F* se realizó mediante PCR-RFLP. La reacción de PCR se realizó en un volumen final de 25  $\mu$ l, con 1.5 mM MgCl<sub>2</sub>, 1x PCR buffer Perkin Elmer, 200  $\mu$ M dNTPs, 60 pmol de oligonucleótidos, 1.5 U de EcoTaq ADN polimerasa y 100 ng de ADN genómico. Las condiciones de amplificación fueron las siguientes: desnaturalización inicial de 94°C durante 2 min, seguido de 35 ciclos en los que se incluyó una desnaturalización a 94°C durante 30 segundos, hibridación a 60°C durante 10 s y una extensión a 72°C durante 60 s. Finalmente, se realizó una última extensión a 72°C durante 7 min.

Alícuotas de 9  $\mu$ l de cada producto de PCR fueron objeto de análisis con la endonucleasa de restricción *Apal* (5 U). Después de una incubación durante toda la noche a 37°C, el producto de la digestión fue analizado mediante electroforesis en geles de agarosa al 1.5% teñidos con bromuro de etidio, y posteriormente visualizados en el transiluminador. El alelo *CYP1A2\*1F* fue cortado en fragmentos de 709 y 211 pb, mientras que el alelo silvestre permaneció sin digerir en un fragmento de 920 pb.

### III. MATERIAL Y MÉTODOS

#### 4.2.2. Detección de los alelos CYP2C9\*2, \*3 y \*6, CYP2C19\*2 y \*3 y CYP3A4\*1B

La determinación de estas variantes alélicas se realizó mediante la técnica de PCR en tiempo real, en la cual hay una discriminación alélica basada en fluorescencia con sondas TaqMan, utilizándose kits de reactivos con ensayos TaqMan predesarrollados, que contiene un par de primers y un par de sondas TaqMan con fluorescencia (Applied Biosystems, Forster City, CA, EEUU) (Tabla 19).

Esta técnica es una variante de la PCR convencional que se basa en la detección y cuantificación simultánea de la fluorescencia emitida por los productos de PCR que se acumulan durante el proceso de amplificación. El equipo utiliza una cámara de video para monitorear múltiples reacciones en cadena de la polimerasa (PCR) de forma simultánea a lo largo del termociclado. La cámara de video detecta la acumulación de ADN de doble cadena en cada PCR utilizando el aumento de la fluorescencia. Esta fluorescencia es transmitida por otro fragmento de ADN (sonda) complementario a una parte intermedia del ADN que queremos amplificar. Esta sonda lleva adherida una molécula fluorescente y otra molécula que inhibe esta fluorescencia (quencher), de tal forma que sólo cuando la sonda es desplazada de su sitio por la acción 5', 3' exonucleasa de la ADN polimerasa, la molécula fluorescente se libera de la acción del "quencher" y emite fluorescencia al ser iluminada con un láser. Los resultados obtenidos con este método indican la sensibilidad de la cinética para el análisis de PCR para cuantificar ADN, de forma selectiva y con un amplio rango. Este también proporciona un medio para determinar diferentes condiciones de reacción sobre la eficacia de la amplificación por lo que da una idea de los procesos fundamentales de PCR. El ADN que se está amplificando será directamente proporcional a la cuantificación de la fluorescencia emitida durante cada ciclo de PCR <sup>Higuchi et al., 1993</sup>.

La mezcla de reacción al 1X utilizada contenía 2 µl de ADN genómico (~20 ng), 5 µl de Taqman Universal PCR Master mix (Applied Biosystems, Forster City, CA, EEUU), 0.5 µl de oligonucleótidos y sonda y 2.5 µl de agua grado biología molecular. Las condiciones iniciales fueron un paso de desnaturalización de 10 min a 95°C, seguidos de 40 ciclos de desnaturalización a 92°C por 15 s, y alineación a 60°C durante 1 min. El proceso de la discriminación alélicas se llevo a cabo mediante un último paso de 1 min a 60°C. Los fluoróforos fueron marcados: FAM para el alelo silvestre (color azul) y VIC para el alelo Mutado (color rojo)

**Tabla 19. Sondas TaqMan utilizadas para la determinación de las variantes alélicas de *CYP2C9*, *2C19* y *3A4*.**

Variante	dbSNP ID	Assay ID
<i>CYP2C9</i> *2	rs1799853	C_25625805_10
<i>CYP2C9</i> *3	rs1057910	C_27104892_10
<i>CYP2C9</i> *6	rs9332131	C_32287221_20
<i>CYP2C19</i> *2	rs4244285	C_25986767_70
<i>CYP2C19</i> *3	rs4986893	C_27861809_10
<i>CYP3A4</i> *1B	rs2740574	-nif

#### 4.2.3 Determinación de marcadores genéticos tipo STR

Se determinaron 15 marcadores genéticos tipo STR (repeticiones cortas en tándem), mediante el kit AmpFISTR Identifiler seguido por electroforesis capilar de acuerdo con las instrucciones del proveedor utilizando un ABI-Prism 3130 Genetic Analyzer, y el software Genemapper 3,2 (Applied Biosystems, Foster City, CA).

### 5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El trabajo de investigación fue aprobado por el comité de ética e investigación del Hospital General de Durango, México de la Secretaría de Salud (SSA). Antes de la toma de muestras para la realización de las pruebas, los individuos que aceptaron participar en el estudio fueron informados verbalmente y por escrito acerca de los objetivos, protocolos y características de los estudios dando por escrito su consentimiento. El estudio siguió la Declaración de Helsinki y sus revisiones posteriores sobre la investigación en humanos.

### 6. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Las diferencias interétnicas en las frecuencias alélicas fueron comparadas mediante el uso del test Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) y el test exacto de Fisher. Para verificar que las frecuencias de los genotipos se encontraban en equilibrio con el sistema genético Hardy-Weinberg, se calcularon las frecuencias genotípicas esperadas a partir de las frecuencias alélicas obtenidas. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa Sigma Plot v11.

---

IV. RESULTADOS	Página
ESTUDIO 1. Ancestría genética	60
ESTUDIO 2 Frecuencia alélica y genotípica de <i>CYP1A2</i> .	60
ESTUDIO 3. Frecuencia alélica y genotípica de <i>CYP2C9</i> .	65
ESTUDIO 4. Frecuencia alélica y genotípica de <i>CYP2C19</i> .	69
ESTUDIO 5. Frecuencia alélica y genotípica de <i>CYP3A4</i> .	75

---

**ESTUDIO 1. Ancestría genética**

Se estimó la ancestría genética de 8 grupos indígenas del noroeste de México mediante el análisis de 15 marcadores STR, como se muestra en la Figura 7. La ancestría amerindia predomina en todas los grupos indígenas estudiados >65%, mientras que el componente europeo fue considerablemente mayor en los Seris (11%), Mayos (32.6%) y Guarijíos (16.8%). Por otra parte, la ancestría africana no fue notable en ninguna población estudiada ≤ 1.8 %.

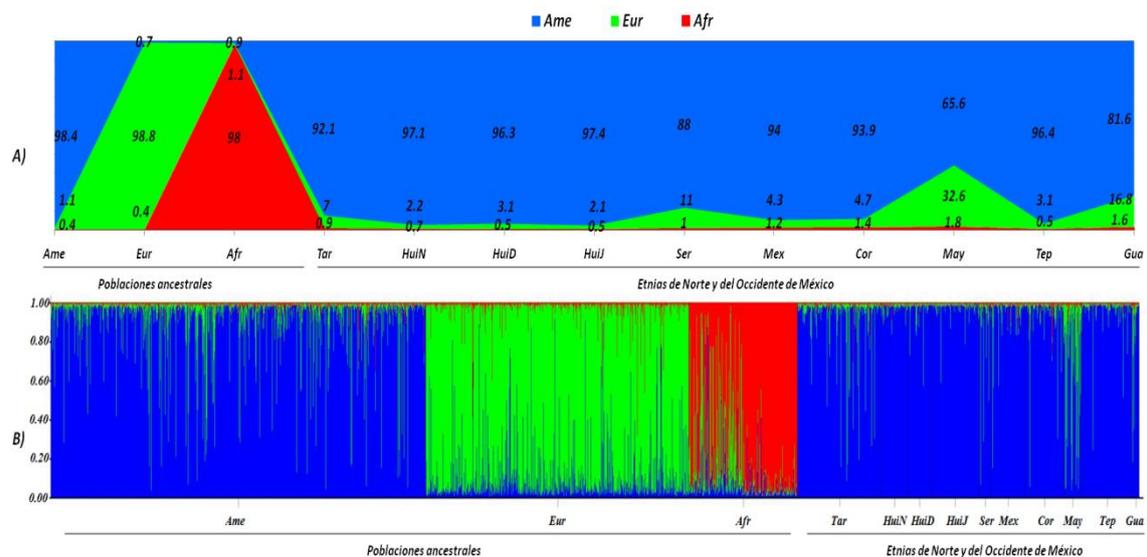


Figura 7. **Ancestría en las poblaciones de estudio.** A) Ancestría (%) en poblaciones ancestrales y en poblaiones indígenas del norte de México. B) La ancestría de los individuos de cada población se representa en barras verticales de color Azul (Amerindios), Verde (Europeos) y Rojo (Africanos). Tar: Tarahumara; HuiN, D, J: Huicholes de Nayarit, Durango, Jalisco; Ser: Seris; Mex: Mexicaneros; Cor: Coras; May: Mayos; Tep: Tepehunaos; Gua: Guarijíos.

**ESTUDIO 2. Frecuencia alélica y genotípica de CYP1A2**

Se determinó la frecuencia alélica y genotípica de *CYP1A2\*1F* (-163 C>A; rs:762551) en ocho poblaciones indígena de México (Tabla 20). Las frecuencias genotípicas se encontraron en equilibrio Hardy-Weinberg.

Las poblaciones indígenas estudiadas presentaron una elevada frecuencia del alelo *\*1F* en comparación con el alelo silvestre *\*1A*. Los Seris presentaron una frecuencia del (0.92) de este alelo, la cual fue estadísticamente más elevada que la presentada por los otros grupos de estudio (p <0.05), seguida por la frecuencia presentada por los Guarijíos (0.80) y Mayos (0.81). Los Tarahumaras presentaron la frecuencia más baja de este alélo (0.53) (Figura 8). Los Mexicaneros, Guarijios y Mayos presentaron mayor frecuencia del alelo *CYP1A2\*1F* que los Tarahumaras (p <0.001) y

#### IV. RESULTADOS

Coras ( $p = 0.014$ ,  $p = 0.005$ ,  $p = 0.003$ , respectivamente). Los Tarahumaras presentaron una frecuencia menor de este alelo que los Tepehuanos ( $p = 0.02$ ).

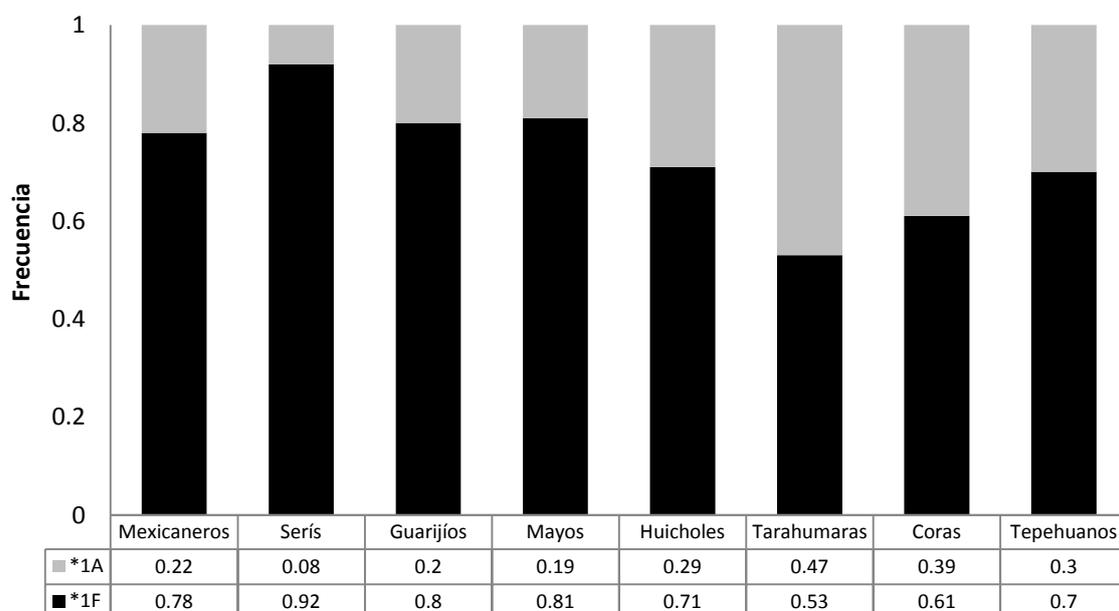
**Tabla 20. Frecuencia alélicas y genotípicas de *CYP1A2* en poblaciones indígenas de México.**

Frecuencia alélica					
Población	n	<i>CYP1A2*1A</i>		<i>CYP1A2*1F</i>	
		Frecuencia	IC 95%	Frecuencia	IC 95%
Mexicaneros	78	0.22	0.13-0.35	0.78	0.67-0.86
Seris	38	0.08	0.02-0.21	0.92	0.78-0.98
Guarijíos	30	0.20	0.08-0.38	0.80	0.61-0.92
Mayos	88	0.19	0.11-0.29	0.81	0.70-0.88
Huicholes	196	0.29	0.23-0.34	0.71	0.64-0.77
Tarahumaras	146	0.47	0.38-0.55	0.53	0.45-0.61
Coras	158	0.39	0.32-0.47	0.61	0.53-0.68
Tepehuanos	238	0.30	0.24-0.36	0.70	0.64-0.76

Frecuencia genotípica									
Población	<i>CYP1A2*1A/*1A</i>			<i>CYP1A2*1A/*1F</i>			<i>CYP1A2*1F/*1F</i>		
	n	%	IC 95%	N	%	IC 95%	n	%	IC 95%
Mexicaneros	1	2.56	0.0-13	15	38.46	23-55	23	58.98	42-74
Seris	0	-	-	3	15.79	3-39	16	84.21	60-96
Guarijíos	1	6.66	0-32	4	26.67	8-55	10	66.67	38-88
Mayos	1	2.27	0-12	15	34.09	20-50	28	63.64	47-78
Huicholes	10	10.2	5-17	37	37.76	28-48	51	52.04	41-62
Tarahumaras	14	19.18	11-30	40	54.79	42-66	19	26.03	16-37
Coras	12	15.19	8-25	38	48.1	36-59	29	36.71	26-48
Tepehuanos	10	8.4	3-13	52	43.7	35-53	57	47.9	39-57

**Figura 8. Frecuencias alélicas de *CYP1A2\*1F* en los grupos de estudio.**



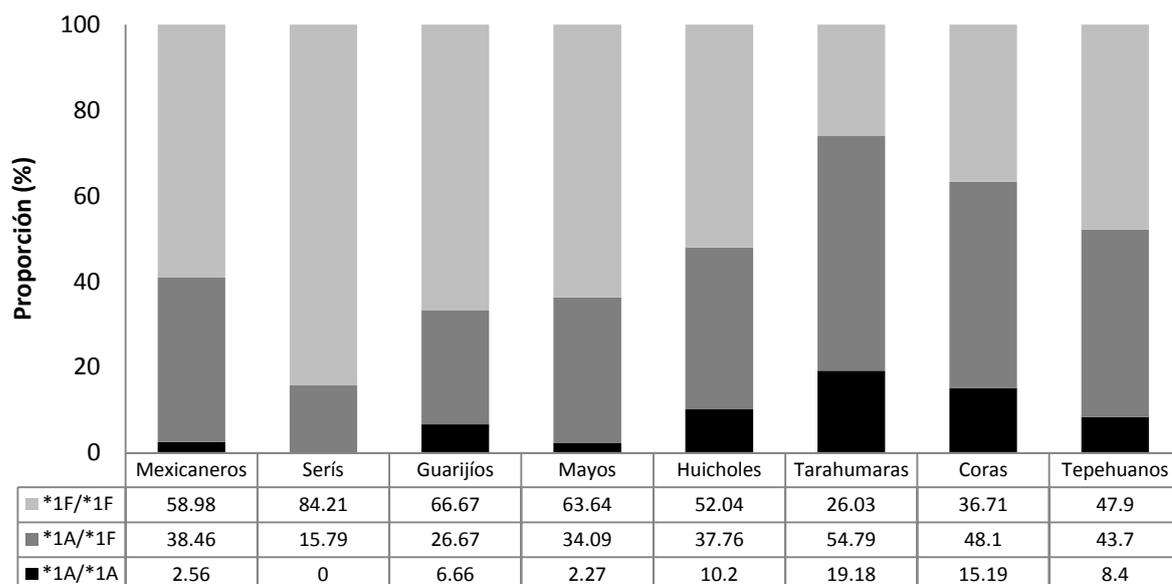
El genotipo homocigoto *CYP1A2\*1F/\*1F* se presentó con mayor proporción los grupos indígenas originarios del estado de Sonora: Seris, Guarijíos y Mayos (84.21,

#### IV. RESULTADOS

66.67 y 63.64 % respectivamente). Los Tepehuanos, Mexicaneros y Huicholes presentaron una proporción del 47.9, 58.98, 52.04 % respectivamente. En los Coras y Tarahumaras la proporción fue menor de este genotipo 36.71 y 26.03 % respectivamente (Figura 9). El genotipo homocigoto *\*1F/\*1F* se presentó con mayor proporción en el grupo indígena Seri siendo estadísticamente diferente a los demás grupos de estudio ( $p \leq 0.009$ ). En el grupo Tarahumara y Cora fue menor esta proporción en comparación con los Mexicaneros, Guarijíos, Mayos y Huicholes ( $p \leq 0.05$ ). La proporción en el grupo indígena Tepehuano fue menor a la presentada por los Guarijíos ( $p = 0.01$ ) y Mayos ( $p = 0.03$ ) y mayor que la presentada por los Tarahumaras ( $p = 0.002$ ).

La proporción del genotipo heterocigoto *CYP1A2\*1A/\*1F* fue menor en los grupos indígenas Serís y Guarijío (15.79 y 26.67 %) y en mayor en los Tarahumaras, Coras y Tepehuanos (54.79, 48.1 y 43.7 % respectivamente). Al realizar las comparaciones intergrupales, la proporción de este genotipo en el grupo Tarahumaras fueron estadísticamente mayor a la presentada por Mexicaneros ( $p = 0.023$ ), Seris ( $p < 0.001$ ), Guarijios ( $p < 0.001$ ), Mayos ( $p = 0.004$ ) y Huicholes ( $p = 0.023$ ). La proporción de este genotipo en los Seris fue menor que la presentada por los Mexicaneros ( $p < 0.001$ ), Mayos ( $p = 0.006$ ), Huicholes ( $p < 0.001$ ), Coras ( $p < 0.001$ ) y Tepehuanos ( $p < 0.001$ ), así mismo los Guarijios presentaron una menor proporción de este genotipo que los Coras ( $p = 0.003$ ) y Tepehuanos ( $p = 0.018$ ). El genotipo homocigoto *CYP1A2\*1A/\*1A* se presentó en menor proporción en los grupos de estudio. Los Tarahumaras y Coras presentaron la mayor proporción de este genotipo. Los Mexicaneros y Mayos presentaron las proporciones más bajas (2.56 y 2.27 % respectivamente) y el grupo Serí no presentó este genotipo (Figura 9).

Figura 9. Frecuencia genotípica del gen CYP1A2 en los grupos de estudio



En el Tabla 21 se muestran los valores obtenidos del análisis estadístico (valor de  $p$ ) al realizar la comparación de las frecuencias alélicas de *CYP1A2\*1F* entre las poblaciones indígenas de estudio y las reportadas en otras poblaciones del mundo (cuadro 2). Como se muestra en el Tabla 21, fue más frecuente el alelo *CYP1A2\*1F* en la población Seri que en la reportada en otras poblaciones del mundo ( $p \leq 0.01$ ). La frecuencia en Mexicaneros fue muy similar a la reportada en Suizos, Malayos, Españoles y Jordanos y estadísticamente diferente a otras poblaciones del mundo reportadas ( $p \leq 0.05$ ). Los Guarijíos, Mayos y Huicholes presentaron frecuencias muy similares a la reportada en Malayos, la frecuencia de este alelo en las poblaciones Guarijía, Mayo y Huichol fue estadísticamente diferente a la reportada en poblaciones Caucásicas (con excepción de la población Suiza para el grupo Mayo y Huicho, y con la Sueca en el caso de los Huicholes), Asiáticas (excepto con los Jordanos para los grupos Guarijío y Huichol) y Africanas ( $p \leq 0.05$ ). Sin embargo los Tarahumara, Coras y Tepehuanos, los cuales presentaron las frecuencias más bajas de este alelo en comparación con los otros grupos indígenas de estudio, presentaron frecuencias muy similares a las reportadas en Africanos (Sudafricanos y Zimbabuenses) y estadísticamente diferente a la reportada en Coreanos, Egipcios, Turcos, Italianos, Alemanes y Británicos ( $p \leq 0.05$ ).

#### IV. RESULTADOS

Tabla 21. Resultados del análisis estadístico de las comparaciones realizadas entre las poblaciones indígenas estudiadas y las reportadas en el mundo del alelo *CYP1A2\*1F*.

	Mexicaneros	Seris	Guarijios	Mayos	Huicholes	Tarahumaras	Coras	Tepehuanos
<b>Británicos</b>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.01	<0.001	<0.001
<b>Alemanes</b>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.004	<0.001	<0.001
<b>Suecos</b>	0.043	<0.001	0.018	0.011	ns	Ns	ns	ns
<b>Suizos</b>	ns	<0.001	0.076	ns	ns	0.043	ns	ns
<b>Italianos</b>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.007	<0.001	<0.001
<b>Turcos</b>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<b>Españoles</b>	ns	<0.001	0.034	0.022	ns	Ns	ns	<0.001
<b>Serbios</b>	0.014	<0.001	0.005	0.003	0.049	Ns	ns	ns
<b>Chinos</b>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	Ns	0.023	<0.001
<b>Malayos</b>	ns	0.01	ns	ns	ns	<0.001	0.014	ns
<b>Indios-Asiáticos</b>	0.004	<0.001	0.001	<0.001	0.017	Ns	ns	ns
<b>Japoneses</b>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	Ns	0.047	<0.001
<b>Coreanos</b>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
<b>Egipcios</b>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.004	<0.001	<0.001
<b>Jordanos</b>	ns	<0.001	ns	0.036	ns	Ns	ns	ns
<b>Etiopios</b>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	Ns	ns	0.009
<b>Sudafricanos</b>	0.014	<0.001	0.005	0.003	0.049	Ns	ns	ns
<b>Zimbabuenses</b>	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	0.011	Ns	ns	ns
<b>Tanzanos</b>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	Ns	ns	0.004
<b>Tunecinos</b>	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	Ns	0.023	<0.001

Las comparaciones se realizaron mediante la prueba de  $\chi^2$  de Pearson y el test exacto de Fishers

**ESTUDIO 3. Frecuencia alélica y genotípica de CYP2C9**

En el Tabla 22 se presentan los resultados obtenidos de las frecuencias alélicas y genotípica de *CYP2C9*\*2, \*3 y \*6 en ocho poblaciones indígenas del noroeste de México (Mexicaneros, Seris, Huicholes, Coras, Tepehuanos, Tarahumaras, Guarijíos y Mayos). Las frecuencias genotípicas de los grupos estudiados se encontraron en equilibrio Hardy-Weinberg.

**Tabla 22. Frecuencia alélica y genotípica de CYP2C9 en poblaciones indígenas de México.**

<i>Frecuencia alélica</i>										
Población	n	<i>CYP2C9</i> *1		<i>CYP2C9</i> *2		<i>CYP2C9</i> *3				
		FC	IC 95%	FC	IC 95%	FC	IC 95%			
Mexicaneros	76	1	0.89-0.96	0	-	0	-			
Seris	38	0.974	0.86-0.99	0.026	0-14	0	-			
Guarijíos	30	0.933	0.78-0.99	0	-	0.67	0.01-0.22			
Mayos	88	0.852	0.76-0.92	0.057	0.02-0.13	0.091	0.04-0.17			
Huicholes	214	0.967	0.94-0.99	0	-	0.033	0.01-0.06			
Tarahumaras	178	0.896	0.85-0.95	0	-	0.104	0.05-0.15			
Coras	162	0.963	0.93-0.99	0	-	0.037	0.0-0.07			
Tepehuanos	254	0.925	0.89-0.96	0	-	0.075	0.04-0.10			

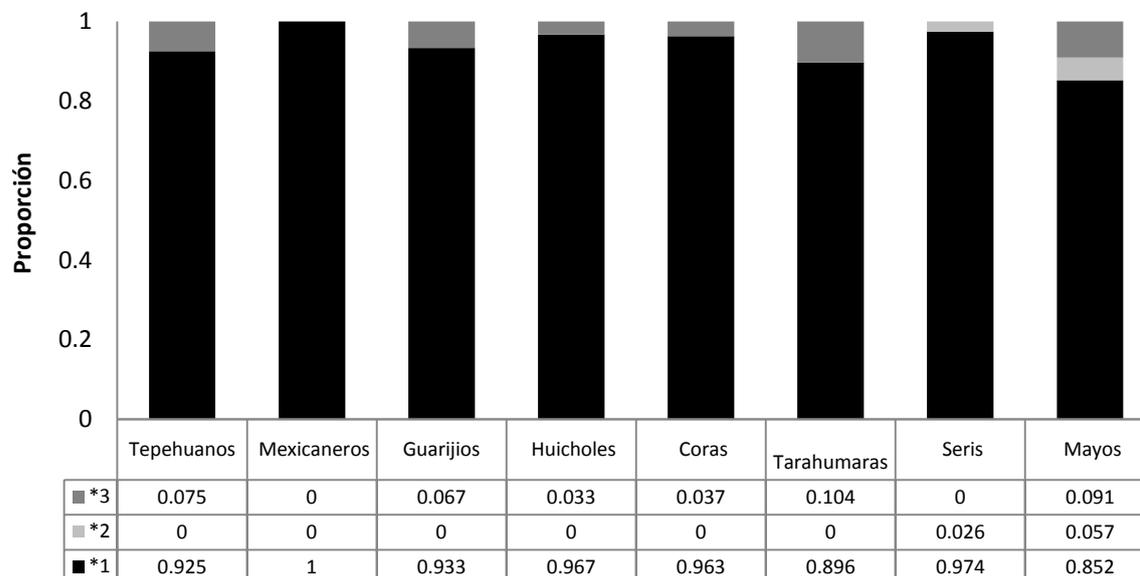
<i>Frecuencia genotípica</i>												
Población	<i>CYP2C9</i> *1/*1			<i>CYP2C9</i> *1/*2			<i>CYP2C9</i> *1/*3			<i>CYP2C9</i> *3/*3		
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
Mexicaneros	38	100	90-100	0	-	-	0	-	-	0	-	-
Seris	18	94.74	74-100	1	5.26	0.13-26	0	-	-	0	-	-
Guarijíos	13	86.67	59-98	0	-	-	2	13.33	1.6-40	0	-	-
Mayos	31	70.45	54-83	5	11.36	3.8-24	8	18.18	8.2-33	0	-	-
Huicholes	100	93	88-99	0	-	-	7	6.5	1.3-12	0	-	-
Tarahumaras	74	79.73	69-88	0	-	-	15	20.27	12-31	0	-	-
Coras	75	92.59	85-97	0	-	-	6	7.41	3-15	0	-	-
Tepehuanos	110	86.61	80-92	0	-	-	15	11.81	5-18	2	1.57	1-4

El alelo \*6 y los genotipo \*2/\*2, \*2/\*3 y \*1/\*6 no fueron detectados en los grupos de estudio. FC: Frecuencia; IC: Intervalo de Confianza; %: Porcentaje.

Como se muestra en la Figura 10 el alelo tipo salvaje *CYP2C9*\*1 fue el más frecuente en los grupos de estudio (> 0.85) y fue el único que se presentó en el grupo Mexicano. El alelo \*2 se encontró sólo en las poblaciones indígenas Seri y Mayos con una frecuencia del 0.026 y 0.057 respectivamente, al realizar las comparaciones intergrupales de este alelo, el grupo Mayo fue estadísticamente diferente a los Tepehuanos, Mexicaneros, Huicholes, Tarahumaras y Seris ( $p < 0.05$ ). Los Tarahumaras y Mayos presentaron la mayor frecuencia de *CYP2C9*\*3 (0.104 y 0.091 respectivamente), seguido por Guarijíos (0.067) y Tepehuanos (0.075). La frecuencia más baja de *CYP2C9*\*3 la presentaron los Huicholes (0.033) y Coras (0.037), existiendo diferencia significativa con un valor de  $p < 0.05$  al comparar la frecuencia obtenida del

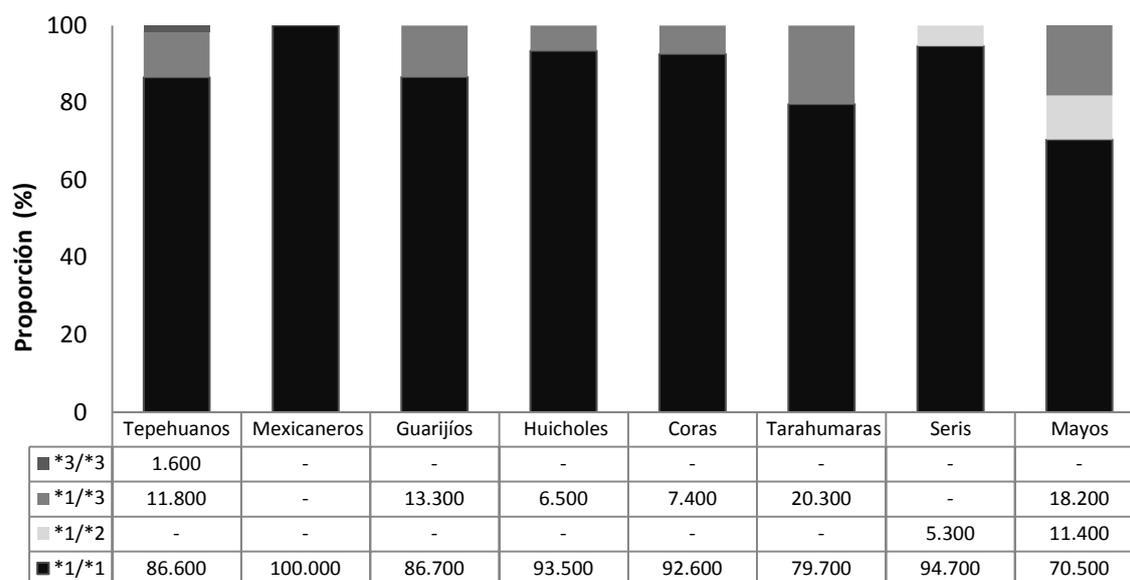
grupo Tarahumara contra los Huicholes y Coras. La variante *CYP2C9\*6* no se detectó en ningún grupo de los grupos de estudio.

Figura 10. Frecuencia alélica de *CYP2C9\*1*, *\*2* y *\*3* en población indígena del noroeste de México



El genotipo *CYP2C9\*1/\*2* (Figura 11) se identificó sólo en un sujeto del grupo Seri (5.26 %) y cinco sujetos del grupo Mayo (11.3 %), por lo que la proporción de este genotipo en los Mayos fue mayor que la encontrada en Huicholes, Coras, Tarahumaras ( $p < 0.01$ ), Tepehuanos ( $p = 0.001$ ), y Mexicaneros ( $p = 0.023$ ). El genotipo homocigoto *CYP2C9\*2/\*2* no se presentó en las poblaciones estudiadas.

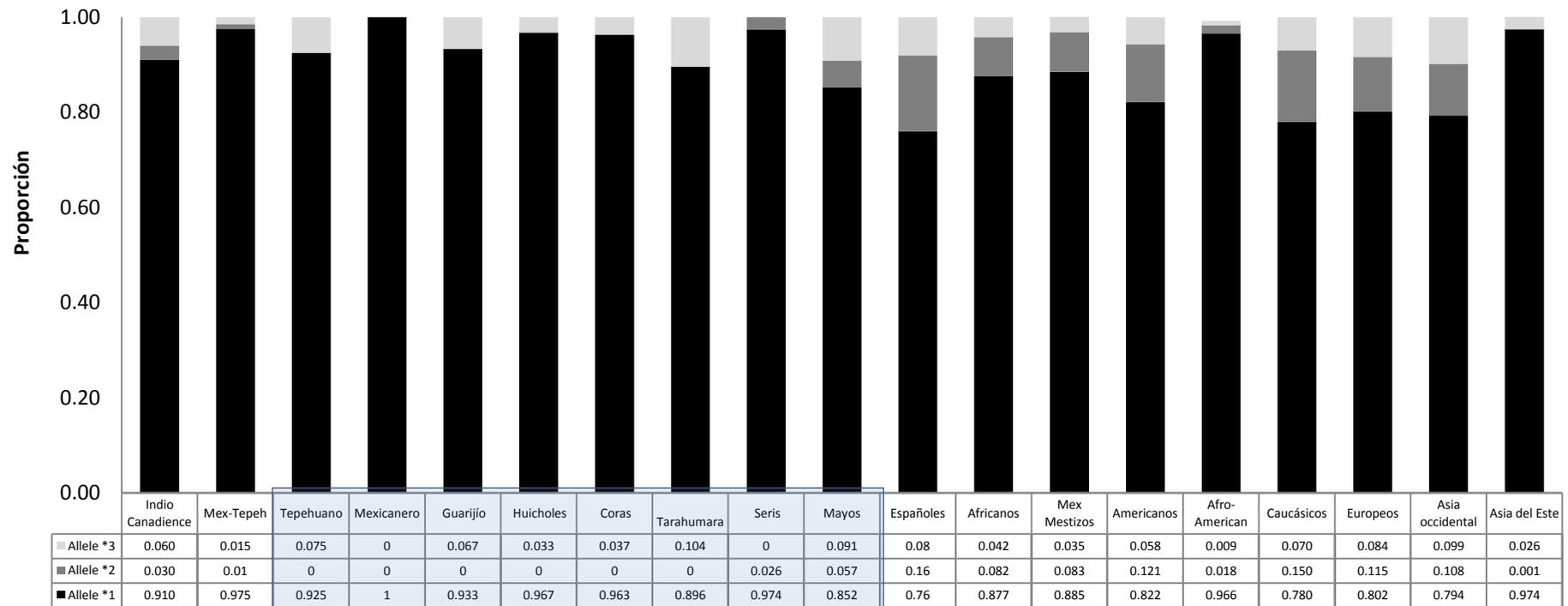
El genotipo homocigoto *CYP2C9\*3/\*3* se presentó en solo dos individuos Tepehuanos (1.57 %) y el genotipo heterocigoto *CYP2C9\*1/\*3* fue el más frecuente entre los Tarahumaras (20.27 %), Mayos (18.18 %), Guarijíos (13.33 %) y Tepehuanos (11.81 %) y menos frecuente en Coras (7.41 %) y Huicholes (6.54 %). En la población Tarahumara la proporción del este genotipo (*\*1/\*3*) fue significativamente mayor que en Mexicaneros ( $p = 0.007$ ), Seris, Huicholes y Coras ( $p < 0.05$ ). También este genotipo fue significativamente mayor en los Mayos que en Mexicaneros ( $p = 0.005$ ), Huicholes y Seris ( $p < 0.05$ ). No se presentaron los genotipos *CYP2C9\*2/\*3*, *\*1/\*6*, *\*2/\*6*, *\*3/\*6* y *\*6/\*6* en las poblaciones de estudio.

Figura 11. Frecuencias genotípicas de *CYP2C9* en ocho grupos indígenas de México.

La comparación de las frecuencias alélicas de *CYP2C9* entre las poblaciones estudiadas y las reportadas a nivel mundial (Tabla 6) se presentan en la Figura 12. La frecuencia alélica de *CYP2C9\*2* en las poblaciones Seris y Mayos fue mayor que la reportada en el Este de Asia ( $p < 0.001$ ), por el contrario, en Seris y Mayos fue menor que la reportada en Españoles (0.16) ( $p = 0,017$  y  $p = 0,009$ , respectivamente) y Euro-Americanos (0.15) ( $p = 0,030$  y  $p = 0,017$ , respectivamente). No se encontró diferencia estadística de la frecuencia de *CYP2C9\*2* entre las poblaciones estudiadas y las Asiáticas así como en Mestizos Mexicanos (0.07) y México-Tepehuanos (0.01).

La frecuencia de *CYP2C9\*3* en Huicholes, Coras y Guarijíos fue muy semejante a la reportada en poblaciones Asiáticas (0.015 al 0.05), Mestizos Mexicanos (0.015) y México-tepehuanos (0.015) La frecuencia de *CYP2C9\*3* en Huicholes y Coras fue diferente a la reportada en Españoles ( $p = 0.006$  y  $p = 0.023$ , respectivamente) y otros países Europeos ( $p = 0.004$  y  $p = 0.023$ , respectivamente). El grupo indígena Tarahumaras presentó mayor frecuencia del alelo *CYP2C9\*3* que la reportada en México-Tepehuanos y el Mestizos Mexicanos ( $p < 0,009$ ). No se observó diferencia en la frecuencia de *CYP2C9\*3* entre las poblaciones de estudio y la población Canadiense india (0.06), a excepción de los Tepehuanos que presentaron una frecuencia más alta ( $p < 0.001$ ). La frecuencia de este alelo en Tarahumaras, Tepehuanos y Mayos fue mayor que la reportada en el este de Asia y en la población Afro-americana ( $p < 0.001$ ).

Figura 12. Diferencias en las frecuencias alélicas del gen *CYP2C9* entre las poblaciones indígenas mexicanas estudiadas y las reportadas en otras poblaciones.



Las comparaciones se hicieron mediante la prueba exacta de Fisher. *CYP2C9\*2*  $p < 0.05$ : Mayos vs españoles, norteamericanos y asiáticos del este; Seris vs españoles, Afroamericanos, Norteamericanos y Asiáticos del este. *CYP2C9\*3*  $p < 0.05$ : Tepehuanos vs Indios canadienses, Afroamericanos y Asiáticos del este; Huicholes vs Españoles, Norteamericanos, Europeos y Asiáticos occidentales; Tarahumaras vs Africanos, Mestizos Mexicanos, Afro-americanos, Asiáticos del este; Coras vs Españoles, Afro-americanos, europeos y asiáticos occidentales; Mayos vs Afro-americanos y asiáticos del este.

**ESTUDIO 4. Frecuencia alélicas y genotípicas de *CYP2C19***

En la Tabla 23 se presentan la frecuencias alélicas y genotípicas de *CYP2C19*\*2 y \*3 en los grupos indígenas de estudio, las cuales se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg.

**Tabla 23. Frecuencias alélicas y genotípicas de *CYP2C19* en poblaciones indígenas del noroeste de México.**

<i>Frecuencia alélica</i>								
Población	n	<i>CYP2C19</i> *1		<i>CYP2C19</i> *2		<i>CYP2C19</i> *3		
		Frecuencia	IC 95%	Frecuencia	IC 95%	Frecuencia	IC 95%	
Mexicaneros	78	0.949	0.87-0.99	0.051	0.01-0.13	0	-	
Seris	38	0.974	0.86-1.0	0.026	0.0-0.14	0	-	
Guarijíos	30	0.567	0.37-0.74	0.433	0.25-0.63	0	-	
Mayos	88	0.92	0.84-0.96	0.08	0.03-0.15	0	-	
Huicholes	198	0.955	0.92-0.98	0.045	0.02-0.07	0	-	
Tarahumaras	132	0.78	0.71-0.85	0.22	0.14-0.29	0	-	
Coras	160	0.938	0.90-0.97	0.062	0.03-0.10	0	-	
Tepehuanos	250	0.0864	0.82-0.91	0.136	0.09-0.18	0	-	

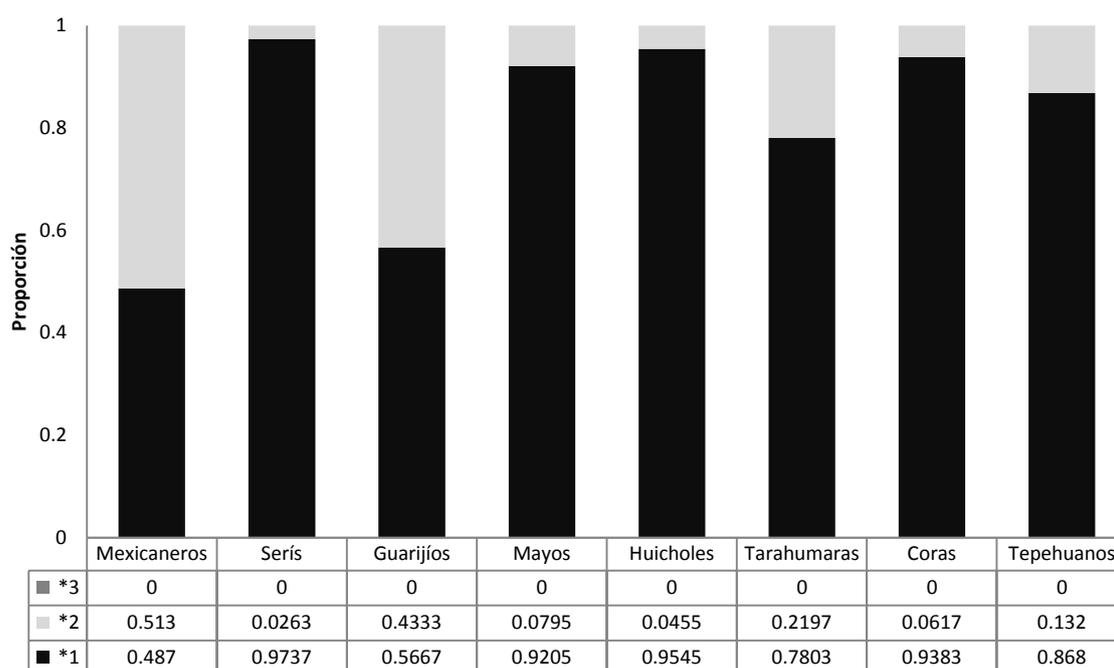
  

<i>Frecuencia genotípica</i>									
Población	<i>CYP2C19</i> *1/*1			<i>CYP2C19</i> *1/*2			<i>CYP2C19</i> *2/*2		
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
Mexicaneros	35	89.74	75.7-97.1	4	10.26	2.9-24.2	0	-	-
Seris	18	94.73	73.9-99.8	1	5.28	0.1-26.0	0	-	-
Guarijíos	5	33.33	11.8-61.6	7	46.67	21.3-73.4	3	20	4.3-48
Mayos	37	84.1	70.0-93.3	7	15.9	6.6-30.0	0	-	-
Huicholes	90	90.9	83.4-95.7	9	9.1	4.2-16.5	0	-	-
Tarahumaras	40	60.6	47.8-72.4	23	34.9	23.5-47.5	3	4.5	0.0-12.7
Coras	71	88.7	79.7-94.7	8	10	4.4-18.7	1	1.25	0.0-6.7
Tepehuanos	92	73.6	65.9-81.3	32	25.6	18-33.2	1	0.8	0.0-2.7

En la Figura 13 se muestran las frecuencias alélicas de *CYP2C19* en las poblaciones indígenas de estudio. Como se observa en la figura *CYP2C19*\*1 (wild-type) fue más frecuente en las poblaciones indígenas Seris (0.973), Huicholes (0.954), Mexicaneros (0.987), Coras (0.938) y Mayos (0.92).

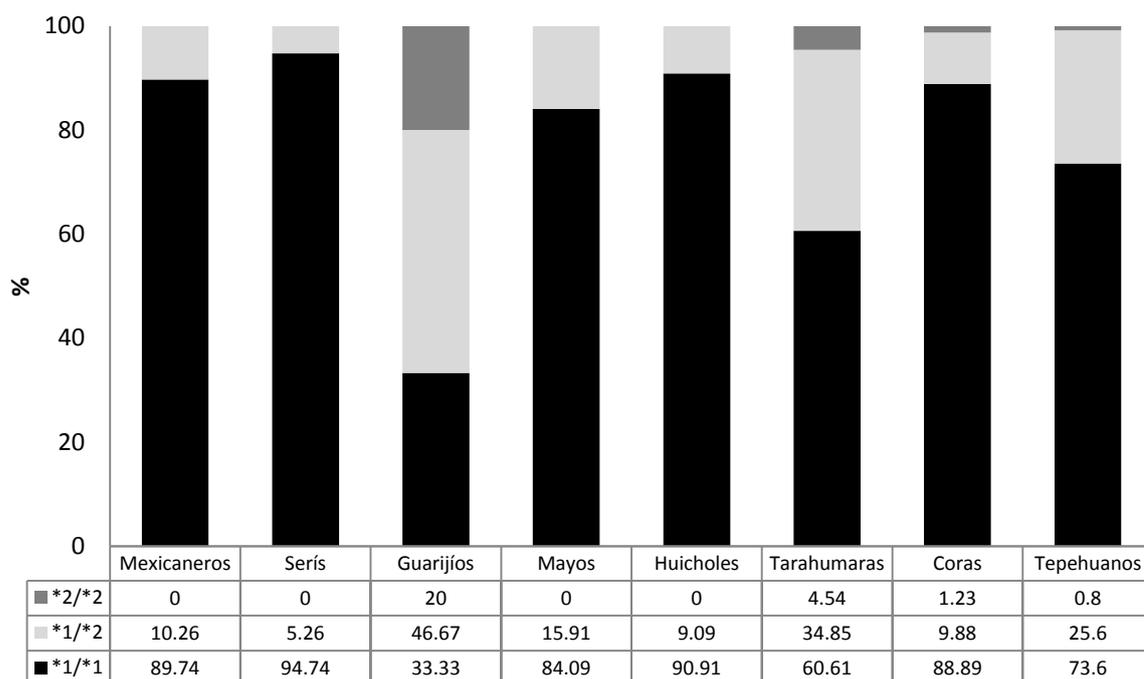
El alelo *CYP2C19*\*2 fue mas frecuente en la población Guarijía (0.433), siendo estadísticamente diferente este frecuencia a la presentada por los Mexicaneros, Seris, Mayos, Huicholes, Tarahumaras, Coras y Tepehuanos ( $p \leq 0.011$ ). La frecuencia de este alelo en la población Tarahumara también fue diferentes a la presentada por los Mexicaneros ( $p < 0.001$ ), Seris ( $p < 0.001$ ), Mayos ( $p = 0.01$ ), Huicholes ( $p < 0.001$ ) y Coras ( $p = 0.002$ ), así mismo la frecuencia en el grupo Tepehuanos es estadísticamente diferentes a los Seris ( $p = 0.011$ ) y Huicholes ( $p = 0.021$ ). El alelo \*3 no se presento en las poblaciones de estudio.

Figura 13. Frecuencias alélicas de CYP2C19 en población indígena de México.



El genotipo silvestre *CYP2C19*\*1/\*1 fue el más frecuente en los grupos indígenas Seri y Huichol > 90 % (Figura 14). El genotipo \*1/\*2 se presentó en mayor proporción en los grupos Guarijío (46.67 %), Tarahumaras (34.9 %) y Tepehuanos (25.6 %). La proporción de *CYP2C19*\*1/\*2 en el grupo indígena Guarijíos fue estadísticamente más elevada que la presentada por los Mexicaneros, Seris, Mayos, Coras, Tepehuanos ( $p < 0.001$ ) y Tarahumaras ( $p = 0.005$ ). Los Tarahumaras presentaron mayor proporción de este genotipo que los Mexicaneros, Seris, Huicholes, Coras ( $p < 0.001$ ) y Mayos ( $p = 0.002$ ). Así mismo la proporción en el grupo Tepehuano fue mayor que la presentada por los Mexicaneros ( $p = 0.006$ ), Seris ( $p < 0.001$ ), Huicholes ( $p = 0.003$ ) y Coras ( $p = 0.006$ ). Los Seris presentaron una proporción de este genotipo menor a la presentada por los Mayos ( $p = 0.021$ ) (Figura 14).

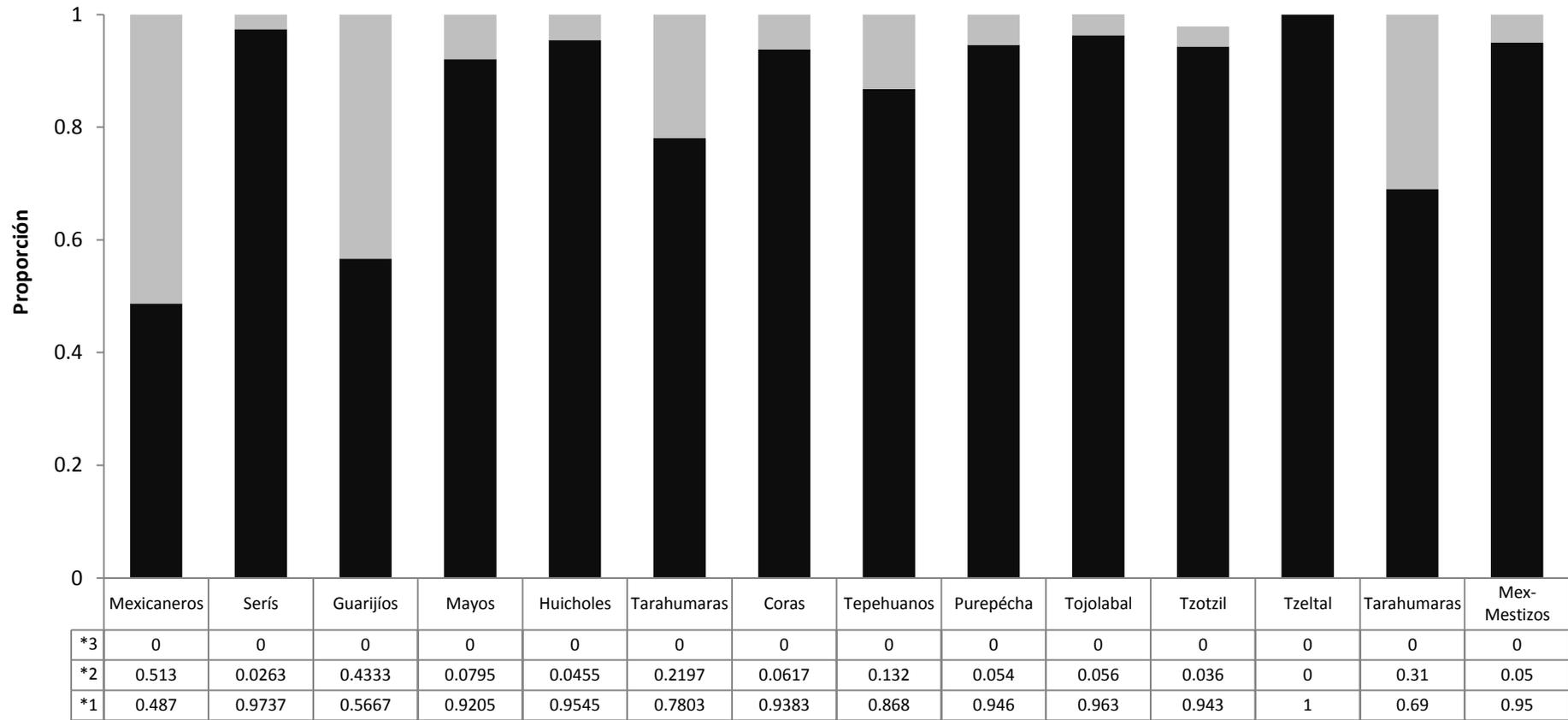
El genotipo \*2/\*2 solo lo presentaron los grupos indígenas Guarijío (20 %), Tarahumara (4.54 %), Cora (1.23 %) y Tepehuano (0.8 %). Siendo estadísticamente diferente la proporción de este genotipo en el grupo Guarijíos con respecto a los demás grupos de estudio [Mayos, Mexicaneros, Seris, Huicholes, Coras, Tepehuanos ( $p < 0.001$ ) y Tarahumaras ( $p = 0.003$ )]

Figura 14. Frecuencias genotípicas de *CYP2C19* en población indígena de México

Se compararon las frecuencias alélicas de *CYP2C19* obtenidas de los grupos indígenas de estudio contra las reportadas en otros grupos indígenas de México (Figura 15). Como se muestra en la figura ninguno de los grupos indígenas presentan el alelo \*3.

El alelo *CYP2C19*\*2 fue más frecuente en la población indígena Guarijía (0.433), siendo estadísticamente más alta esta frecuencia que la reportada en Mestizos Mexicanos, Purepéchas, Tojolabales, Tzotziles y tzeltales ( $p < 0.001$ ), así mismo la frecuencia de este alelo en el grupo Tarahumara (0.219 resultado de este estudio) fue estadísticamente mayor a la reportada en Mestizos Mexicanos ( $p = 0.005$ ), Purepéchas ( $p < 0.001$ ), Tojolabales ( $p = 0.005$ ), Tzotziles ( $p = 0.002$ ) y Tzeltales ( $p < 0.001$ ) y más baja que la reportada previamente en un grupo Tarahumaras (0.31). El grupo Tzelzal no presentó el alelo \*2 por lo que fue estadísticamente diferente a los Mayos ( $p = 0.012$ ), Coras ( $p = 0.038$ ) y Tepehuanos ( $p < 0.001$ ).

Figura 15. Frecuencia alélica de *CYP2C19* \*1, \*2 y \*3 en grupos indígenas de México.



#### IV. RESULTADOS

En el Tabla 24 se muestran las diferencias estadísticas obtenidas de comparar la frecuencia alélica de *CYP2C19\*2* entre los grupos indígenas de estudio y las reportadas a nivel mundial (Tabla 11). El grupo Tarahumara presentó una frecuencia del alelo *CYP2C19\*2* de 0.219 la cual fue muy similar a la reportada en las poblaciones del resto del mundo (Tabla 11) y mas alta que la reportada en las poblaciones México-Americana ( $p = 0.034$ ), Tamil ( $p = 0.012$ ), Ghana ( $p = 0.002$ ) y Australiana ( $p = 0.006$ ). La frecuencia de este alelo en Coras, Tepehuanos y Mayos fue muy similar a la reportada en Caucásicos a excepción de las poblaciones de Indios Canadienses (0.19) donde la frecuencia es mayor que la encontrada en Coras ( $p = 0.01$ ) y Mayos ( $p = 0.039$ ) y Europeo-americanos (0.13). Los Guarijíos presentaron una frecuencia de este alelo muy parecida a la reportada en Japoneses, Vietnamitas, Tamiles, India oriental y Australianos, y estadísticamente mayor a la reportada en otras poblaciones del mundo (Tabla 11 y 27). La frecuencia de *\*2* en el grupo Seri (0.026) fue semejante a la reportada en la población de America y en población Ghana y Egiptia. La frecuencia en Huicholes de este alelo también fue baja (0.045) en comparación a la reportada en el resto del mundo ( $p \leq 0.05$ ) a excepción de la reportada en las poblaciones México-americana, Inuits, America del sur, Rusia, Ghana y Egipcios. Así mismo los Mexicaneros presentaron una frecuencia del 0.051 siendo más baja que la reportada en la mayoría de las poblaciones del mundo ( $p \leq 0.05$ ) a excepción de las poblaciones de America, Ghana, Egipto y Etiopia.

La frecuencia *CYP2C19\*3* en la población indígena de estudio fue de 0%, al comparar esta frecuencia con la reportada en las diferentes poblaciones del mundo se encontro que los Italianos, Griegos, Rusos, Japanese, Coreanos, Chinos Uygur, Chinos Kazakh e Iraníes presentan frecuencias estadísticamente más elevada ( $p < 0.05$ ) que los grupos de estudio

Tabla 24. Resultados del análisis estadístico de las comparaciones realizadas entre las poblaciones indígenas estudiadas y las reportadas en el mundo del gen *CYP2C19\*2*.

	Mexicaneros	Seris	Guarijios	Mayos	Huicholes	Tarahumaras	Coras	Tepehuanos
México-americanos	ns	ns	<0.001	ns	Ns	<b>0.034</b>	ns	ns
Caucasicos	ns	<b>0.018</b>	<0.001	ns	<b>0.04</b>	ns	ns	ns
Indios -canadienses	<b>0.005</b>	<0.001	<0.001	<b>0.039</b>	<b>0.002</b>	ns	<b>0.01</b>	ns
Inuits	ns	<b>0.032</b>	<0.001	ns	Ns	ns	ns	ns
Europeo-americanos	ns	<b>0.019</b>	<0.001	ns	<b>0.043</b>	ns	ns	<0.001
América del Sur	ns	ns	<0.001	ns	Ns	ns	ns	ns
Europa Occidental	<b>0.03</b>	<b>0.006</b>	<0.001	ns	<b>0.014</b>	ns	ns	ns
Griegos	<b>0.05</b>	<b>0.012</b>	<0.001	ns	<b>0.027</b>	ns	ns	ns
Rusos	ns	<b>0.039</b>	<0.001	ns	Ns	ns	ns	ns
Puertorriqueños	ns	<b>0.011</b>	<0.001	ns	<b>0.026</b>	ns	ns	ns
Turcos	ns	<b>0.032</b>	<0.001	ns	Ns	ns	ns	ns
Japoneses	<0.001	<0.001	ns	<0.001	<0.001	ns	<0.001	<b>0.002</b>
Coreanos	<b>0.002</b>	<0.001	<b>0.017</b>	<b>0.017</b>	<0.001	ns	<b>0.004</b>	ns
Chinos	<0.001	<0.001	ns	<0.001	<0.001	ns	<0.001	<b>0.002</b>
Vietnamitas	<0.001	<0.001	ns	<0.001	<0.001	ns	<0.001	<b>0.003</b>
Jordanos	<b>0.021</b>	<b>0.004</b>	<0.001	ns	<b>0.01</b>	ns	<b>0.042</b>	ns
Tamiles	<0.001	<0.001	ns	<0.001	<0.001	<b>0.012</b>	<0.001	<0.001
Iraníes	<0.001	<0.001	<b>0.042</b>	<0.001	<0.001	ns	<0.001	<b>0.03</b>
Mongolianos	<0.001	<0.001	<b>0.012</b>	<b>0.002</b>	<0.001	ns	<0.001	ns
India oriental	<0.001	<0.001	ns	<0.001	<0.001	ns	<0.001	<b>0.006</b>
Israel	<b>0.032</b>	<b>0.006</b>	<0.001	ns	<b>0.015</b>	ns	ns	ns
Afro-Americanos	<0.001	<0.001	<b>0.003</b>	<b>0.010</b>	<0.001	ns	<b>0.002</b>	ns
Afro-Brasileños	<b>0.008</b>	<b>0.001</b>	<0.001	ns	<b>0.003</b>	ns	<b>0.017</b>	ns
Ghana	ns	ns	<0.001	ns	Ns	<b>0.002</b>	ns	ns
Egipcios	ns	ns	<0.001	ns	Ns	ns	ns	ns
Etiopes	ns	<b>0.011</b>	<0.001	ns	<b>0.025</b>	ns	ns	ns
Australianos	<0.001	<0.001	ns	<0.001	<0.001	<b>0.006</b>	<0.001	<0.001

Las comparaciones se realizaron mediante la prueba de  $\chi^2$  de Pearson y el test exacto de Fishers

**ESTUDIO 5. Frecuencia alélicas y genotípicas de CYP3A4**

En el Tabla 25 se muestra la frecuencia alélica y genotípica de *CYP3A4\*1B* encontrada en las poblaciones de estudio, las cuales se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg, con excepción de las poblaciones Seri, Guarijía y Huichol ya que en estas poblaciones el locus es monomórfico.

**Tabla 25. Frecuencias alélicas y genotípicas de CYP3A4 en las poblaciones de estudio.**

<i>Frecuencia alélica</i>					
Población	n	<i>CYP3A4*1A</i>		<i>CYP3A4*1B</i>	
		Frecuencia	IC 95%	Frecuencia	IC 95%
Mexicaneros	78	0.884	0.79-0.95	0.115	0.05-0.21
Seris	38	1.0	0.91-1.0	0	-
Guarijíos	30	1.0	0.88-1.0	0	-
Mayos	88	0.897	0.81-0.95	0.102	0.05-0.19
Huicholes	214	1.0	1.0-1.0	0	-
Tarahumaras	148	0.993	0.98-1.0	0.007	0.0-0.02
Coras	162	0.969	0.94-1.0	0.031	0.004-0.06
Tepehuanos	252	0.896	0.86-0.93	0.102	0.07-0.14

<i>Frecuencia genotípica</i>									
Población	<i>CYP13A4*1A/*1A</i>			<i>CYP13A4*1A/*1B</i>			<i>CYP13A4*1B/*1B</i>		
	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%	n	%	IC 95%
Mexicaneros	30	76.92	60.7-88.9	9	23.1	11.1-39.3	0	-	-
Seris	19	100	82.4-100	0	-	-	0	-	-
Guarijíos	15	100	78.2-100	0	-	-	0	-	-
Mayos	35	79.55	64.7-90.1	9	20.45	9.8-35.3	0	-	-
Huicholes	107	100	100-100	0	-	-	0	-	-
Tarahumaras	73	98.65	92.7-99.9	1	1.35	0.0-7.3	0	-	-
Coras	76	93.83	86.2-97.9	5	6.17	2.0-12.8	0	-	-
Tepehuanos	100	79.37	72.3-86.4	26	20.63	13.6-27.7	0	-	-

El alelo *\*1B* no se presentó en los grupos indígenas Huichol, Guarijío y Seri (Figura 16). *CYP3A4\*1B* fue más frecuente en el grupo indígena Mexicaneros (0.115), siendo diferente esta frecuencia a la presentada por los Huichol, Guarijío, Seri ( $p = 0.003$ ), Tarahumara ( $p = 0.0025$ ) y Cora ( $p = 0.0287$ ). Los Mayos y Tepehuanos presentaron también una frecuencia elevada de este alelo (0.102 y 0.1023 % respectivamente), la cual fue mayor a la presentada por los Seris, Guarijíos, Huicholes ( $p = 0.0015$ ) y Tarahumara ( $p = 0.0097$ ). Los Coras y Tarahumaras presentaron frecuencias bajas de este alelo (0.031 y 0.007 respectivamente).

El genotipo *CYP3A4\*1B/\*1B* no se presentó en ninguno de los grupos de estudio (figura 17). El genotipo *CYP3A4\*1A/\*1B* tampoco se presentó en los grupos indígenas Seri, Guarijío y Huichol. *CYP3A4\*1A/\*1B* fue más frecuente en los grupos

#### IV. RESULTADOS

indígenas Mexicanero (23.1 %), Mayos (20.45 %) y Tepehuanos (20.63 %), siendo esta proporción diferentes a la presentada por los Seris, Guarijios Huicholes Tarahumara ( $p < 0.0001$ ) y Cora ( $p < 0.01$ ). Los Coras presentaron una proporción del 6.17 % de este genotipo la cual fue diferente a la presentada por los grupos indígenas Huichol, Guarijío y Seri ( $p = 0.0289$ ).

Figura 16. Frecuencia alélicas de *CYP3A4* en población indígena de México

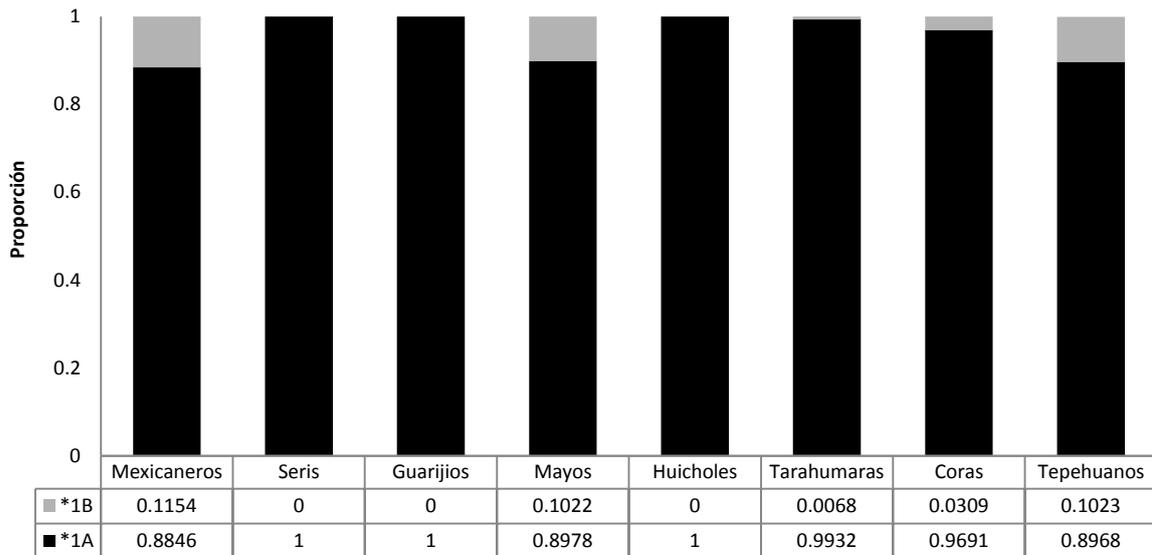
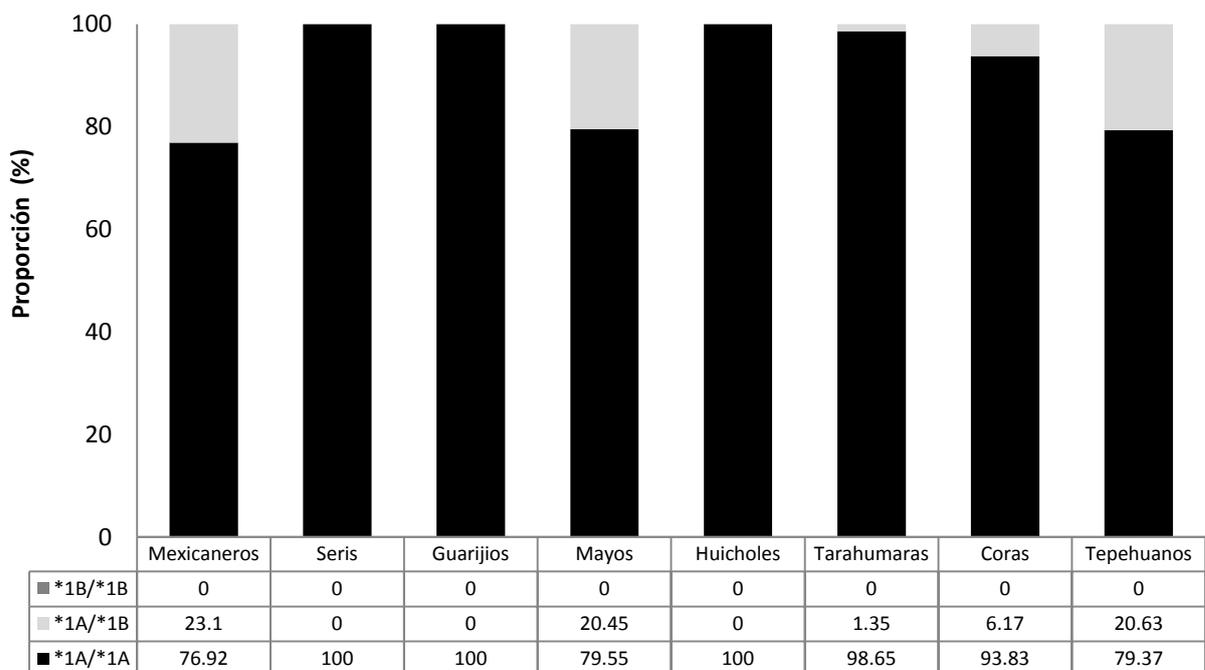


Figura 17. Frecuencia genotípica de *CYP3A4* en población indígena de México



#### IV. RESULTADOS

En el Tabla 26 se muestran los resultados estadísticos obtenidos de las comparaciones intergrupales de la frecuencias alélicas de *CYP3A4\*1B* entre los grupos indígenas de estudio y las frecuencia reportadas a nivel mundial (Tabla 15) La población Africana es la que presenta la frecuencia más elevada de este alelo, la cual es estadísticamente más elevada que la encontrada en las poblaciones indígenas de estudio ( $p \leq 0.0001$ ). La frecuencia de este alelo en Mexicaneros, Tepehuanos y Mayos fue diferente a la reportada en la mayoría de las poblaciones Asiáticas, Caucásicos y Africanas ( $p < 0.05$ ). La frecuencia en Coras fue muy similar a la presentada en poblaciones Caucásicas del mundo.

#### IV. RESULTADOS

Tabla 26. Resultados del análisis estadístico de las comparaciones realizadas entre las poblaciones indígenas estudiadas y las reportadas en el mundo del gen *CYP3A4\*1B*.

	Mexicaneros	Seris	Guarijios	Mayos	Huicholes	Tarahumaras	Coras	Tepehuanos
<b>Centro americanos</b>	ns	0.0002	0.0002	ns	0.0002	0.0013	ns	ns
<b>Portugueses</b>	0.0001	ns	ns	0.0008	Ns	ns	ns	0.0004
<b>Ecuatorianos</b>	0.0056	0.0068	0.0068	0.0237	0.0068	0.0349	ns	0.0149
<b>Filandeses</b>	0.0001	ns	ns	0.0008	Ns	ns	ns	0.0004
<b>Americanos</b>	0.0001	ns	ns	0.0008	Ns	ns	ns	0.0004
<b>Caucasicos</b>	0.0001	ns	ns	0.0008	Ns	ns	ns	0.0004
<b>Hispano-Americanos</b>	0.0212	0.0015	0.0015	ns	0.0015	0.0097	ns	0.0494
<b>México–mestizos</b>	0.0025	0.0140	0.0140	0.0119	0.0140	ns	ns	0.0072
<b>México-Tepehuanos</b>	0.0056	0.0068	0.0068	0.0237	0.0068	0.0349	ns	0.0149
<b>Italianos</b>	0.0004	ns	ns	0.0022	Ns	ns	ns	0.0012
<b>Escoceses</b>	0.0004	ns	ns	0.022	Ns	ns	ns	0.0012
<b>Chinos</b>	< 0.0001	ns	ns	< 0.0001	Ns	ns	0.0289	< 0.0001
<b>Chinos americanos</b>	< 0.0001	ns	ns	< 0.0001	Ns	ns	0.0289	< 0.0001
<b>Arabes</b>	0.0113	0.0032	0.0032	0.0432	0.0032	0.0185	ns	0.0281
<b>Vietnamitas</b>	< 0.0001	ns	ns	< 0.0001	Ns	ns	ns	< 0.0001
<b>Japón-Americanos</b>	< 0.0001	ns	ns	< 0.0001	Ns	ns	0.0289	< 0.0001
<b>Taiwanese</b>	< 0.0001	ns	ns	< 0.0001	Ns	ns	0.0289	< 0.0001
<b>Indues</b>	0.0004	ns	ns	0.0022	Ns	ns	ns	0.0012
<b>Ghanés</b>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
<b>Africanos (Sur)</b>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
<b>Afro-Americanos</b>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

---

<b>V.DISCUSIÓN</b>	Página
ESTUDIO 1. Ancestría	79
ESTUDIO 2. <i>CYP1A2</i>	79
ESTUDIO 3. <i>CYP2C9</i>	81
ESTUDIO 4. <i>CYP2C19</i>	82
ESTUDIO 5. <i>CYP3A4</i>	84
DISCUSIÓN GENERAL	86

---

### ESTUDIO 1. Ancestría

Los resultados obtenidos en los grupos indígenas estudiados demostraron que la ancestría amerindia predomina en los grupos indígenas estudiados, lo cual concuerda con lo reportado por otros autores que afirman que los indígenas mexicanos conservan alelos predominantemente amerindios <sup>Camorlinga-Ponce *et al.*, 2011; Zegura *et al.*, 2004; Barrot *et al.*, 2005</sup>. La ancestría europea fue considerablemente mayor en Seris, Mayos y Guarijíos y la africana no fue relevante en ninguna población estudiada. Estos resultados concuerdan con lo publicado en poblaciones del norte de México, en los que se reporta una mayor ascendencia europea en comparación con las poblaciones del centro y suroeste de México <sup>Rangel-Villalobos *et al.*, 2000; Barquera *et al.*, 2008; Rangel-Villalobos *et al.*, 2008; Martínez-Fierro, *et al.*, 2009</sup>. Los resultados sugieren que sucedió una deriva genética en los grupos étnicos del noroeste de México, principalmente en la región Norte, lo que podrían ser resultado del aislamiento geográfico y del tamaño pequeño de la población que caracteriza a los grupos precolombinos que habitaban Aridoamérica <sup>Cordell y Fowler, 2005</sup>.

### ESTUDIO 2. CYP1A2

El polimorfismo *CYP1A2\*1F* se ha detectado en todas las poblaciones estudiadas, independientemente de su origen étnico (Caucásico, Africano o Asiático). Los Caucásicos presentan un intervalo de frecuencia del 0.33-0.71 <sup>Nordmark, *et al.*, 2002; Aklillu, *et al.*, 2003; Todesco, *et al.*, 2003; Sachse, *et al.*, 2003; Skarke, *et al.*, 2005; Pavanello, *et al.*, 2005; Ghobti, *et al.*, 2007; Bilgen, *et al.*, 2008; Oliver, *et al.*, 2010</sup>, los Asiáticos del 0.34-0.78 <sup>Chida, *et al.*, 1999; Han, *et al.*, 2000; Han, *et al.*, 2001; Aklillu, *et al.*, 2003; Soyama, *et al.*, 2005; Takata, *et al.*, 2006; Zhou, *et al.*, 2009a; Lim, *et al.*, 2010</sup> y los Africanos del 0.32-0.67 <sup>Aklillu, *et al.*, 2003; Hamdy, *et al.*, 2003; Dandara, *et al.*, 2004; B'Chir, *et al.*, 2009; Browning, *et al.*, 2010; Dandara, *et al.*, 2011; Salameh, *et al.*, 2012</sup>. Sin embargo, este es el primer estudio en el que se describen las frecuencias más altas del alelo *CYP1A2\*1F* que en cualquier otra población del mundo. Las frecuencias más elevadas se detectaron en los grupos Seri (0.92), Mayo (0.81) y Guarijío (0.80), las cuales difieren significativamente de las descritas en otros grupos poblacionales ( $p < 0.05$ ) (Tabla 24). La causa probable de la alta frecuencia del alelo *CYP1A2\*1F* en estas poblaciones, pudiera ser la selección natural. Es probable que diferentes factores ambientales (por ej.: dieta, exposición a contaminantes) estén implicados en ejercer presión selectiva natural sobre ciertos fenotipos de *CYP1A2*, que

pueden conducir a un aumento en las frecuencias alélicas y repercutir en el aumento de la tasa de supervivencia. Se ha reportado que aproximadamente el 28 % de la variación en la actividad de CYP1A2 se debe a la influencia de factores ambientales, tales como exposición a hidrocarburos policíclicos aromáticos (HPA), compuestos indólicos de algunos vegetales y fármacos (fenitoína, omeprazol) <sup>Han, et al., 2002; Gunes y Dahl, 2008; Zhou, et al., 2010a</sup>. Cabe mencionar que las poblaciones indígenas estudiadas, se han expuesto durante generaciones al humo de leña, una de las principales fuentes de HPA, los cuales son potenciales inductores de la expresión del gen *CYP1A2* <sup>Gunes y Dahal, 2008</sup>.

La frecuencia del alelo *CYP1A2\*1F* en el grupo Mexicanero (0.78) fue igual a la reportada en Malayos <sup>Lim, et al., 2010</sup>. Los grupos de origen Huichol (0.71) y Tepehuano (0.70) presentaron una frecuencia similar a la reportada en Caucásicos de origen Sueco (0.71) <sup>Nordmark, et al., 2002</sup>. Los sujetos Tarahumaras presentaron la frecuencia más baja de este alelo (0.53), la cual fue muy parecida a la descrita en Nativos asiáticos (0.58) <sup>Lim, et al., 2010</sup>, Japoneses (0.62) <sup>Takata, et al., 2006</sup> y Sudafricanos (0.61) <sup>Dandara, et al., 2011</sup>.

El polimorfismo *CYP1A2\*1F* se ha asociado con la inducción de la actividad de la enzima CYP1A2 en fumadores <sup>Sachse, et al., 1999; Chida et al., 1999</sup>. Y en estudios previos se ha descrito que el genotipo *CYP1A2\*1F/\*1F* está asociado con una mayor inducibilidad de CYP1A2 en fumadores y no fumadores <sup>Han, et al., 2001</sup>; y con un incrementado metabolismo de cafeína <sup>Ghotbi, et al., 2007</sup>. Dada la alta frecuencia de dicho genotipo en nuestros grupos estudiados (0.84-0.26), los cuales serían metabolizadores ultra-rápidos de sustratos de la enzima CYP1A2, éstos no alcanzarían nivel terapéutico con las dosis estándar. Por lo tanto, estas poblaciones requerirán dosis mayores de fármacos para asegurar la eficacia del régimen terapéutico o incluso cambiar la prescripción médica.

*CYP1A2\*1F* se ha asociado con una mayor susceptibilidad a desarrollar cáncer colorectal, particularmente en ancianos y fumadores <sup>Bae, et al., 2006</sup> y con enfermedad pulmonar crónica obstructiva <sup>Uslu et al., 2010</sup>. De acuerdo a los resultados obtenidos en este trabajo, los indígenas estudiados podrían presentar mayor susceptibilidad a desarrollar los padecimientos mencionados, particularmente los individuos pertenecientes a los grupos indígenas de Sonora (Seris, Mayos y Guarijíos), quienes presentan las frecuencias más altas de *CYP1A2\*1F*.

Asimismo, el genotipo homocigoto silvestre (*\*1A/\*1A*) se ha asociado con mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y recientemente se ha descrito que pacientes con el genotipo heterocigoto (*\*1A/\*1F*), presentan un aumento en el número de receptores estrogénicos tumorales <sup>Khvostova, et al., 2012</sup>. Por lo que podríamos inferir que la población indígena Seri, la cual no presetó el genotipo homocigoto silvestre, tendría menor riesgo de presentar éste padecimineto que la población de origen Huichol, Tarahumara y Cora con frecuencias más elevadas (0.10, 0.198 y 0.15, respectivamente).

### ESTUDIO 3. *CYP2C9*

Se determinó la frecuencia de *CYP2C9\*2*, *\*3* y *\*6* en ocho grupos indígenas del noroeste de México, los datos obtenidos fueron comparados con los reportados en otras poblaciones del mundo, en particular con los orientales de los que se piensa que descienden estos grupos.

En este estudio *CYP2C9\*2* no se detecto en 6 de los grupos amerindios estudiados (Mexicaneros, Guarijios, Huicholes, Tarahumaras, Coras y Tepehuanos), lo cual concuerda con lo reportado en la mayoría de las poblaciones orientales <sup>Sullivan-Kose, et al, 1996; Xie, et al, 2002</sup>. Sin embargo este genotipo (*CYP2C9\*2*) fue identificado en 2 de los grupos indígenas de estudio del estado de Sonora, Mayos (5.7%) y Seris (2.6%), siendo significativamente mayor en comparación con la reportada en orientales ( $p < 0.001$ ).

Existen reportes que los indígenas mexicanos conservan alelos predominantemente amerindio <sup>Camorlinga-Ponce, et al, 2011; Zegura, et al, 2004; Barrot, et al, 2005</sup>, y que las poblaciones del norte de México comparten mayor ascendencia europea en comparación con las poblaciones del centro y suroeste de México <sup>Rangel -Villalobos et al., 2008; Barquera, et al, 2008</sup>, lo que explica que los grupos de sonora (Mayos y Seris) presentaran el alelo *CYP2C9\*2*. También se ha reportado una menor frecuencia de este genotipo en poblaciones con mayor ascendencia amerindia <sup>Llerena, et al., 2004</sup>, lo cual se confirma en las poblaciones indígenas estudiadas. Una observación similar se reportó en poblaciones de indios canadienses nativos (CNI), en los cuales se encontró una frecuencia de 0,03, la cual aumentó a 0,08 y 0,13 en el mismo grupo con mayor mezcla caucásica <sup>Gaedigk, et al., 2001</sup>. Por otro lado el alelo *\*2* no se detectó en el grupo canadiense inuit (esquimo-aleutianos) el cual se encuentra aislado geográficamente. Por lo tanto, es probable que

el alelo 2C9\*2 pudo haber sido introducido en las poblaciones amerindias, durante la colonización europea.

En el caso de 2C9\*3, la frecuencia del alelo fluctúa en un rango de 3.3-10.4% en la población indígena estudiada, esta frecuencia es similar a la reportada en los caucásicos 6-10 %, pero mayor que la reportada en Orientales (del 1.1 hasta 5 %) y población afroamericana 0.5-1.3%.

El alelo 2C9\*3 ha sido descrito en poblaciones de diferente origen étnico, por lo que no es raro encontrar esta variante en la población amerindia estudiada, sin embargo, a diferencia de sus ancestros orientales, es posible que en México en las poblaciones amerindias, la frecuencia de este alelo ha aumentado debido a factores ambientales <sup>Nebert, et al., 1997</sup>.

En un estudio previo realizado por Sosa-Macías y col (2006), en tepehuanos del CYP2D6, no detectaron la presencia de ML para este gen, sin embargo, el presente estudio reveló una alta frecuencia de metabolizadores lentos (\*3/\*3) para CYP2C9 en el mismo grupo. Hasta donde sabemos, esta es la frecuencia más alta reportado hasta la fecha.

La frecuencia del genotipo \*3/\*3 se asocia con una alteración importante en el metabolismo de los sustratos del CYP2C9, como la warfarina, fenitoína, losartán y ciclofosfamida <sup>Yasar, et al., 2002; Scordo, et al 2002; Kirchheiner, et al., 2007</sup>. Motivo por el cual, la elevada frecuencia del alelo \*3 en poblaciones amerindias en comparación con otros grupos étnicos tienen especial importancia clínica <sup>Scordo, et al., 2004; Mark, et al., 2006; García-Martín, et al., 2001</sup>.

Esta variante causar la mayor reducción en la actividad metabólica de sustratos de CYP2C9, en comparación con \*1 <sup>Lee, et al., 2002</sup>, mientras que el alelo 2C9\*2 causar una disminución en la actividad enzimática menor. Lo anterior se debe tomar en cuenta para la individualización de los regímenes terapéuticos y la evaluación de las reacciones adversas de los medicamentos metabolizados principalmente por CYP2C9 como anticoagulantes, antiepilépticos y antiinflamatorios no esteroides.

### ESTUDIO 4. CYP2C19

Una de las contribuciones de este trabajo, es la demostración de las diferencias interétnicas significativas en las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos del CYP1A2 y CYP2C9, en las poblaciones indígenas estudiadas. Los polimorfismos del

*CYP2C19*, no son la excepción, ya que también se obtuvieron diferencias significativas en sus frecuencias, de acuerdo al grupo étnico. Recientemente, se describieron también diferencias interétnicas en los polimorfismos del *CYP2C19* entre poblaciones indígenas del sur y Tarahumaras del norte de México <sup>Salazar-Flores, et al., 2012</sup>.

De acuerdo a evidencias antropológicas, genéticas y culturales, se ha propuesto que los primeros Nativos Amerindios son descendientes de grupos de personas que llegaron de Asia, hace unos 12,000 a 30,000 años <sup>Schanfield, 1992; Torrioni, et al., 1994; Torrioni, et al., 1993</sup>. Por lo tanto, esperaríamos encontrar en los indígenas estudiados, frecuencias alélicas parecidas a las descritas en Asiáticos. En cuanto a la frecuencia del alelo *CYP2C19\*2*, solo los grupos indígenas de origen Gurajío y Tarahumara presentaron las frecuencias más cercanas a dichas poblaciones y fueron significativamente más altas que las del resto de los grupos indígenas de este estudio, los indígenas del sur de México y los Mestizos Mexicanos, previamente estudiados <sup>Salazar-Flores, et al., 2012</sup>. Por el contrario, el alelo *CYP2C19\*3* no fue identificado en ninguna población indígena de este estudio, lo cual concuerda con lo descrito por Salazar-Flores (2012), quien tampoco detectó ésta variante en las poblaciones indígena y Mestiza Mexicana. Por su parte, Nowak y colaboradores (1998) también reportaron la ausencia del *CYP2C19\*3* en Nativos indígenas de Canadá, así como tampoco en población Inuit de Canadá <sup>Jurima-Romet, et al., 1997</sup> y Amerindios Brasileños <sup>Santos, et al., 2011</sup>. En cambio, la frecuencia del *CYP2C19\*3* varía entre poblaciones de Asia Oriental, con una frecuencia en Chinos de 0.042 y en Japoneses de 0.124, mientras que la frecuencia en poblaciones del Sudeste Asiático, es casi idéntica a la de los Chinos (0.041) <sup>Kurose, et al., 2012</sup>. El alelo *CYP2C19\*3* es menos frecuente en la población de origen Caucásico y en Africanos-Americanos con rangos de 0-0.068 y 0.001-0.008, respectivamente <sup>Kurose, et al., 2012</sup>.

Basados en la frecuencia del alelo *CYP2C19\*2*, se determinó el porcentaje de metabolizadores lentos (ML) (sujetos con genotipo *CYP2C19\*2/\*2*) en las poblaciones estudiadas. De acuerdo a los resultados, el fenotipo ML se presentó en el 20% de la población indígena Guarijía, siendo esta proporción estadísticamente más elevada que la presentada por los grupos de origen Tarahumara (4.54%), Cora (1.23%) y Tepehuano (0.8%) ( $p < 0.05$ ). Esta información sugiere que estas poblaciones indígenas pueden presentar un alterado metabolismo de fármacos tales como inhibidores de la bomba de protones, anticonvulsivos, hipnosedativos, antiinfecciosos y antidepresivos <sup>Desta, et al.,</sup>

<sup>2002</sup>. Las implicaciones fenotípicas del polimorfismo *CYP2C19\*2* se han descrito en recientes estudios con el fármaco clopidogrel. Por ejemplo, se reportó que existe un mayor riesgo de trombosis después de la colocación de stent coronario en pacientes con enfermedad arteria coronaria que recibieron clopidogrel <sup>Luo, et al., 2011</sup>. También este alelo se ha asociado con resistencia a la quimioterapia neoadyuvante, en pacientes con cáncer de mama <sup>Seredina, et al., 2012</sup>.

Estos datos genéticos proveen información que podría ser útil para identificar sujetos que caerán fuera de la venta terapéutica de omeprazol, el cual es uno de los medicamentos de más uso en las poblaciones indígenas.

### ESTUDIO 5. *CYP3A4*

La expresión variable del *CYP3A4* parece ser el resultado de muchos factores, como la inducción o inhibición por fármacos, compuestos endógenos, contaminantes ambientales y la modulación por factores genéticos. La contribución genética sobre la variabilidad interindividual en el metabolismo de sustratos del *CYP3A4*, se encuentra en el rango del 66-98% <sup>Ozdemir et al., 2000</sup>. A este respecto, la variante alélica *CYP3A4\*1B* se ha asociado con una baja hidroxilación de quinina <sup>Rodríguez-Antona, et al., 2005</sup>, además, se ha descrito que causa una disminución en el aclaramiento de midazolam y ciclosporina <sup>Wandel et al., 2000; Hesselink et al., 2004; Min y Ellingrond, 2003</sup> y, recientemente se describió que individuos con el haplotipo *CYP3A4\*1B-CYP3A5\*1* requieren dosis mayores de tacrolimus que aquellos con el haplotipo *CYP3A4\*1B-CYP3A5\*1* <sup>Gervasini et al., 2012</sup>. Existen varios informes sobre su asociación con diversos estados de enfermedad, incluyendo el cáncer de próstata, leucemias secundarias y pubertad precoz <sup>Lamba, et al., 2002; Paris et al., 1999; Lopez et al., 2004; Xin et al., 2005</sup>.

Los datos de este estudio mostraron que la variante alélica *CYP3A4\*1B* se presentó con mayor frecuencia en los grupos Mexicaneros (0.114), Mayos (0.10) y Tepehuanos (0.102), que en Tarahumaras (0.068) y Coras (0.030) ( $p < 0.05$ ). En los grupos indígenas Huichol, Guarijío y Seri no se detectó este polimorfismo. En un estudio previo se determinó la frecuencia de este alelo en población Mestiza del centro (Distrito Federal) y norte (Durango) de México, la cual fue de 0.058 y 0.088, respectivamente <sup>Reyes Hernández, et al., 2004; Reyes-Hernández, et al., 2008</sup>, la cual es más baja que la encontrada en Mexicaneros, Mayos y Tepehuanos ( $p < 0.03$ ). El grupo de origen Cora es el único que

presenta una frecuencia más cercana a la reportada en Mestizos del Distrito federal y a la descrita en sujetos Españoles (0.04) <sup>Sinues, et al., 2007; Gervasini, et al., 2005</sup>. Asimismo, en un estudio previo se determinó la frecuencia de este alelo en una población indígena Tepehuana de Durango, en la que se encontró una frecuencia de 0.08, que es estadísticamente menor ( $p=0.0149$ ) a la obtenida en la población Tepehuana estudiada (0.102).

En la población Caucásica la variante *CYP3A4\*1B* se ha descrito con una frecuencia del 0.036 al 0.11 <sup>Ball, et al., 1999; Paris, et al., 1999; Sata, et al., 2000; Tayeb, et al., 2000; Sinues, et al., 2007; Sinués, et al., 2008</sup>, en población Asiática de 0 al 0.09 <sup>Paris, et al., 1999; Sata, et al., 2000; Tayeb, et al., 2000; Hsieh, et al., 2001; Rais, et al., 2006; Veiga, et al., 2009</sup> y en población Africana se observa la frecuencia más elevada, del 0.55-0.74 <sup>Paris, et al., 1999, Ball, et al., 1999; Sata, et al., 2000; Tayeb, et al., 2000; Kudzi, et al., 2010; Dandara, et al., 2011</sup>. Las frecuencias encontradas en las poblaciones estudiadas, son semejantes a las descritas en sujetos Caucásicos y Asiáticos, esto puede ser debido a la mezcla ancestral que presentan las poblaciones del noroeste de México, la cual es 56% Nativos Americanos, 38% Europeos y 6% Africanos <sup>Martínez-Fierro, et al., 2009</sup>.

El genotipo *CYP3A4\*1B/\*1B* no se presentó en ninguno de los grupos estudiados, mientras que los sujetos heterocigotos *CYP3A4\*1A/\*1B* fueron más prevalentes en Mexicaneros (23.1%), Mayos (20.45%) y Tepehuanos (20.63%), a diferencia de los Coras quienes presentaron una frecuencia del 6.17 %.

La variante alélica *CYP3A4\*1B* puede afectar la acción terapéutica de medicamentos incluidos en el cuadro básico de medicamentos usados en los grupos indígenas, tales como la prednisona, ampicilina, carbamazepina y el diazepam (datos obtenidos por la historia clínica documentada en esta investigación), que por ser sustratos de esta enzima, pueden predisponer a fallas terapéuticas o intoxicación en los individuos.

### DISCUSIÓN GENERAL

Los polimorfismos *CYP1A2\*1F*, *CYP2C9\*2,\*3* y *\*6*, *CYP2C19\*2* y *3* y *CYP3A4\*1B* representan un factor determinante de la variabilidad interindividual en el metabolismo de fármacos, llevado a cabo por el sistema de enzimas del CYP450. Dicha variabilidad puede verse reflejada en un reducido efecto farmacológico, en la toxicidad que pueden generar los fármacos y en el desarrollo de reacciones adversas. Los estudios de farmacogenética proveen de un mejor conocimiento sobre la naturaleza de la respuesta a los fármacos. Por ejemplo, en el trastorno depresivo existen evidencias clínicas que sugieren que una actividad deficiente del CYP2C19 puede influir en la respuesta al tratamiento<sup>Gardiner et al., 2006</sup>. Polimorfismos en *CYP2C9* pueden estar asociados con diferente requerimiento de dosis de warfarina<sup>Sanderson et al., 2005</sup>.

La frecuencia de polimorfismos del CYP450 de importancia clínica varía de acuerdo al grupo racial y étnico. Las poblaciones más estudiadas desde el punto de vista farmacogenético son de origen Caucásico, Asiático y Africano, sin embargo, actualmente, existe escasos estudios realizados en población de origen indígena de México, cuyo genotipo de genes CYP, no puede ser extrapolado con el que ya se ha descrito en la población Mestiza Mexicana. Cabe mencionar que investigaciones previas sugieren similitudes genéticas entre Asiáticos y Amerindios, no obstante, en este estudio observamos diferencias significativas en varias frecuencias alélicas de CYP450 entre Asiáticos e indígenas, así como también diferencias con algunas frecuencias ya reportadas en la población Mestiza Mexicana. La ancestría de la población indígena demostrada en este estudio, la deriva genética, factores ambientales, la dieta y la presión de selección natural, son las posibles causas de las diferencias en las frecuencias alélicas observadas.

El conocimiento del genotipo que se ha generado en este trabajo, será de utilidad en estudios de asociación con el fenotipo de las enzimas CYP. Actualmente, el análisis del fenotipo se está realizando en las poblaciones que fueron estudiadas, lo cual permitirá obtener información más acertada de la respuesta a fármacos metabolizados por las enzimas del CYP450, en población indígena.

<b>VI. CONCLUSIONES</b>	<b>Página</b>
1. Conclusiones generales	87
2. Conclusiones específicas	87

### 1. Conclusiones generales

Los resultados demuestran que la población indígena del noroeste de México presente un componente ancestral predominantemente de origen Amerindio. La frecuencia de los polimorfismos genéticos en *CYP1A2*, *CYP2C9/19* y *CYP3A4* es diferente a la descrita en población Mestiza Mexicana y en población Asiática. La información obtenida es una herramienta importante para generar estrategias apropiadas de terapia farmacológica enfocadas a la población indígena Mexicana.

### 2. Conclusiones específicas

1. La ancestría Amerindia predominó en todos los grupos indígenas estudiados, la Europea fue mayor en los Seris, Mayos y Guarijíos, y la Africana no fue apreciable en ninguna población estudiada.
2. *CYP1A2\*1F* fue más frecuente en las poblaciones indígenas estudiadas que la reportada a nivel mundial, lo que hace pensar en un efecto fundador.
3. La frecuencia de *CYP2C9\*2* fue baja en las poblaciones de estudio, encontrándose una relación entre ancestría europea y la presencia de este alelo.
4. Solo los grupos indígenas Guarijíos y Tarahumaras presentaron frecuencias del alelo *CYP2C19\*2* cercanas a las reportadas en población Asiática, siendo más elevada que la del resto de los grupos estudiados y las reportadas en indígenas del sur de México y Mestizos Mexicanos.
5. *CYP2C19\*3* no se presentó en ninguno de los grupos de estudio, lo que concuerda con los reportado en las poblaciones indígenas del Sur de México, indígenas Nativos e Inuit de Canadá, Amerindios Brasileños y Asiáticos.
6. La frecuencia de *CYP3A4\*1B* en los indígenas estudiados fue similar a la reportada en población asiática y europea, lo cual se puede deber a la mezcla ancestral que presentan las poblaciones del noroeste de México.

## BIBLIOGRAFÍA

- Abernethy DR, Todd EL. 1985. Impairment of caffeine clearance by chronic use of low-dose oestrogen-containing oral contraceptives. *Eur J Clin Pharmacol* 28:425–428.
- Adithan C, Gerard N, Vasu S, Rosemary J, Shashindran CH, Krishnamoorthy R. 2003. Allele and genotype frequency of CYP2C19 in a Tamilian population. *Br J Clin Pharmacol*. 56(3):331-3.
- Aklillu E, Carrillo JA, Makonnen E, Hellman K, Pitarque M, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg M. 2003. Genetic polymorphism of CYP1A2 in Ethiopians affecting induction and expression: characterization of novel haplotypes with single-nucleotide polymorphisms in intron 1. *Mol Pharmacol*. 64(3):659-69.
- Alvarado Solís NP. 2007. Mexicaneros (Pueblos Indígenas del México Contemporáneo). México; CDI. 46p. ISBN 9789707530836.
- Andersson T, Holmberg J, Rohss K, Walan A. 1998. Pharmacokinetics and effect on caffeine metabolism of the proton pump inhibitors, omeprazole, lansoprazole, and pantoprazole. *Br J Clin Pharmacol*. 45:369-375.
- Anichavezhi D, Chakradhara Rao US, Shewade DG, Krishnamoorthy R, Adithan C. 2012. Distribution of CYP2C19\*17 allele and genotypes in an Indian population. *J Clin Pharm Ther*. 37(3):313-8.
- Anzenbacher P, Anzenbacherova E. 2001 Cytochromes P-450 and metabolism of xenobiotics. *Cell Mol Life Sci*. 58: 737-747.
- Armijo JA, Sánchez MB. 2008. Influencia de los factores genéticos, la edad y el embarazo sobre la respuesta a fármacos. En: *Farmacología Humana*. 5ª Edición. Capítulo 8. Ed Elsevier Masson. 147-161.
- Arvanitidis K, Ragia G, Iordanidou M, Kyriaki S, Xanthi A, Tavridou A, Manolopoulos VG: 2007. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A5 in the Greek population. *Fundam Clin Pharmacol*. 21: 419–426.
- Aynacioglu AS, Brockmoller J, Bauer S, Sachse C, Guzelbey P, Ongen Z, Nacak M, Roots I. 1999. Frequency of cytochrome P-450 CYP2C9 variants in a Turkish population and functional relevance for phenytoin. *Br J Clin Pharmacol*. 48: 409–415.
- Aynacioglu AS, Sachse C, Bozkurt A, Kortunay S, Nacak M, Schröder T, Kayaalp SO, Roots I, Brockmoller J. 1999. Low frequency of defective alleles of cytochrome P450 enzymes 2C19 and 2D6 in the Turkish population. *Clin Pharmacol Ther* 66:185–192.
- Azarpira N, Namazi S, Hendijani F, Banan M, Darai M. 2010. Investigation of allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19 and VKORC1 in Iran. *Pharmacological Reports*. 62: 740-746.
- Bae SY, Choi SK, Kim KR, Park CS, Lee SK, Roh HK, Shin DW, Pie JE, Woo ZH, Kang JH. 2006. Effects of genetic polymorphisms of MDR1, FMO3 and CYP1A2 on susceptibility to colorectal cancer in Koreans. *Cancer Sci*. 97(8):774-9.
- Ball SE, Scatina J, Kao J, Ferron GM, Fruncillo R, Mayer P, Weinryb I, Guida M, Hopkins PJ, Warner N, Hall J. 1999. Population distribution and effects on drug metabolism of a genetic variant in the 5' promoter region of CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther*. 66(3):288-94.
- Barquera R, Zúñiga J, Hernández-Díaz R, Acuña-Alonzo V, Montoya-Gama K, Moscoso J, Torres-García D, García-Salas C, Silva B, Cruz-Robles D, Arnaiz Villena A, Vargas-Alarcón G, Granados J. 2008. HLA class I and class II haplotypes in admixed families from several regions of Mexico. *Mol Immunol*.45(4):1171-8
- Barrot C, Sánchez C, Ortega M, González-Martín A, Brand-Casadevall C, Gorostiza A, Huguet E, Corbella J, Gené M. 2005. Characterisation of three Amerindian populations from Hidalgo State (Mexico) by 15 STR-PCR polymorphisms. *Int J Legal Med*. 2005 Mar;119(2):111-5.
- B'Chir F, Pavanello S, Knani J, Boughattas S, Arnaud MJ, Saguem S. 2009. CYP1A2 genetic polymorphisms and adenocarcinoma lung cancer risk in the Tunisian population. *Life Sci*. 84 (21–22):779–84.
- Beltran A. 1994. The slave trade in Mexico. *Hispanic Am Hist Rev*. 24: 412–431.
- Bertilsson L, Carrillo JA, Dahl ML, Llerena A, Alm C, Bondesson U, Lindstrom L, Rodriguez de la Rubia I, Ramos S, Benitez J. 1994. Clozapine disposition covaries with CYP1A2 activity determined by a caffeine test. *Br J Clin Pharmacol* 38:471–473.
- Bertilsson L, Dahi ML, Dalen P, Al-Shurbaji A. 2002 Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 53: 111-122.

## VII. BIBLIOGRAFÍA

- Bilgen T, Tosun O, Luleci G, Keser I. 2008. Frequencies of four genetic polymorphisms in the CYP1A2 gene in Turkish population. *Genetika*. 44:1133–6.
- Bonilla C, Gutiérrez G, Parra EJ, Kline C, Shriver MD. 2005. Admixture analysis of a rural population of the state of Guerrero, Mexico. *Am J Phys Anthropol*. 128(4):861-9.
- Bravo-Villalta HV, Yamamoto K, Nakamura K, Bayá A, Okada Y, Horiuchi R. 2005. Genetic polymorphism of CYP2C9 and CYP2C19 in a Bolivian population: an investigative and comparative study. *Eur J Clin Pharmacol*. 61(3):179-84.
- Browning SL, Tarekegn A, Bekele E, Bradman N, Thomas MG. 2010. CYP1A2 is more variable than previously thought: a genomic biography of the gene behind the human drug-metabolizing enzyme. *Pharmacogenet Genomics*. 20(11):647-64.
- Camorlinga-Ponce M, Perez-Perez G, Gonzalez-Valencia G, Mendoza I, Peñalosa-Espinosa R, Ramos I, Kersulyte D, Reyes-Leon A, Romo C, Granados J, Muñoz L, Berg DE, Torres J. 2011. *Helicobacter pylori* genotyping from American indigenous groups shows novel Amerindian vacA and cagA alleles and Asian, African and European admixture. *PLoS One*. 6(11):e27212
- Capdevila J, Harris RC, Falck JR. 2002. Microsomal cytochrome P450 and eicosanoid metabolism. *Cell Mol Life Sci*. 59: 780-9.
- Carrillo JA, Christensen M, Ramos SI, Alm C, Dahl ML, Benitez J, Bertilsson L. 2000. Evaluation of caffeine as an in vivo probe for CYP1A2 using measurements in plasma, saliva, and urine. *Ther Drug Monit* 22:409–417.
- Cavaco I, Gil JP, Gil-Berglund E, Ribeiro V. 2003. CYP3A4 and MDR1 alleles in a Portuguese population. *Clin Chem Lab Med*. 2003 Oct;41(10):1345-50.
- Cerda-Flores RM, Villalobos-Torres MC, Barrera-Saldaña HA, Cortés-Prieto LM, Barajas LO, Rivas F, Carracedo A, Zhong Y, Barton SA, Chakraborty R. 2002. Genetic admixture in three Mexican Mestizo populations based on D1S80 and HLA-DQA1 loci. *Am J Hum Biol*. 14(2):257-63.
- Chakradhara RUS, Anichavezhi D, Rajan S, Shewade D, Krishnamoorthy R, Adithan C. 2009. Genetic Variations and Haplotypes of the 5' Regulatory Region of CYP2C19 in South Indian Population. *Drug Metab. Pharmacokinet*. 24 (2): 185–193.
- Chang M, Dahl ML, Tybring G, Tharson E, Bertilsson L. 1995 Use of omeprazole as a probe drug for CYP2C19 phenotype in Swedish Caucasians: comparison with S-mephenytoin hydroxylation phenotype and CYP2C19 genotype. *Pharmacogenetics* 5:358–363.
- Chapple C. 1998. Molecular-genetic analysis of plant cytochrome P-450-dependent monooxygenases. *Ann Rev Plant Physiol Plant Mol Biol*. 49: 311-343.
- Chida M, Yokoi T, Fukui T, Kinoshita M, Yokota J, Kamataki T. 1999. Detection of three genetic polymorphisms in the 5'-flanking region and intron 1 of human CYP1A2 in the Japanese population. *Jpn J Cancer Res*. 90(9):899-902.
- Cholerton S, Daly AK, Idle JR. 1992. The role of individual human cytochrome P450 in drug-metabolism and clinical-response. *Trends in Pharmacological Sciences*. 13: 434-439.
- Cordell LS, Fowler DD. 2005. *Southwest Archaeology in the Twentieth Century*. Salt Lake City: University of Utah Press, 2005.
- Crane AL, Klein K, Zanger UM, Olson JR. 2012. Effect of CYP2B6\*6 and CYP2C19\*2 genotype on chlorpyrifos metabolism. *Toxicology*. 11; 293(1-3):115-22.
- Crespi CL, Penman BW, Gelboin HV, Gonzalez FJ. 1991. A tobacco smoke-derived nitrosamine, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, is activated by multiple human cytochrome P450s including the polymorphic human cytochrome P450D6. *Carcinogenesis*. 12:1197-1201.
- Crespi CL, Penman BW, SteimelDT, Smith T, Yang CS, Sutter TR. 1997. Development of a human lymphoblastoid cell line constitutively expressing human CYP1B1 cDNA: substrate specificity with model substrates and promutagens. *Mutagenesis*. 12:83–9.
- Dai D, Tang J, Rose R, Hodgson E, Bienstock R J, Mohrenweiser HW, Goldstein JA. 2001. Identification of variants of CYP3A4 and characterization of their abilities to metabolize testosterone and chlorpyrifos. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 299: 825-381.
- Dai ZL, Chen H, Wu XY. 2012. Relationship between cytochrome P450 2C19\*17 genotype distribution, platelet aggregation and bleeding risk in patients with blood stasis syndrome of coronary artery disease treated with clopidogrel. *Zhong Xi Yi Jie he Xue Bao*. 10(6):647-54.
- Dally H, Edler L, Jäger B, Schmezer P, Spiegelhalder B, Dienemann H, Drings P, Schulz V, Kayser K, Bartsch H, Risch A. 2003. The CYP3A4\*1B allele increases risk for small cell lung cancer: effect of gender and smoking dose. *Pharmacogenetics*. 13(10):607-18.

## VII. BIBLIOGRAFÍA

- Dandara C, Basvi PT, Bapiro TE, Sayi J, Hasler JA. 2004. Frequency of -163 C>A and 63 C>G single nucleotide polymorphism of cytochrome P450 1A2 in two African populations. *Clin Chem Lab Med.* 42(8):939-41.
- Dandara C, Lombard Z, Du Plooy I, McLellan T, Norris SA, Ramsay M. 2011. Genetic variants in CYP (-1A2, -2C9, -2C19, -3A4 and -3A5), VKORC1 and ABCB1 genes in a black South African population: a window into diversity. *Pharmacogenomics.* 12(12):1663-70.
- De Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. 1994. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)- mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol Pharmacol;* 46: 594-598.
- Degawa M, Kojima M, Yoshinari K, Tada M, Hashimoto Y. 1994. DNA adduct formation of hepatocarcinogenic aromatic amines in rat liver: effect of cytochrome P450 inducers *Cancer Lett.* 29;79(1):77-81.
- Del Arco C, Flórez J. 2008. Metabolismo de los fármacos. *Farmacología Humana.* 5ª edición. Ed Elsevier Masson. Cap 5:87-100.
- Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. 2002. Clinical significance of the cytochrome P-450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 41, 913-958.
- Dhaini HR, Thomas DG, Giordano TJ, Johnson TD, Biermann JS, Leu K, Hollenberg PF, Baker LH. 2003. Cytochrome P450 CYP3A4/5 expression as a biomarker of outcome in osteosarcoma. *J Clin Oncol.* 21: 2481-2485.
- Dickmann LJ, Rettie AE, Kneller MB, Kim RB, Wood AJ, Stein CM, Wilkinson GR, Schwarz UI. 2001. Identification and functional characterization of a new CYP2C9 variant (CYP2C9\*5) expressed among African-Americans. *Mol Pharmacol.* 60:382-387.
- Ding X, Kaminsky LS. 2003. Human extrahepatic cytochromes P-450: Function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 43, 149-173.
- Djordjevic N, Ghotbi R, Jankovic S, Aklillu E. 2010. Induction of CYP1A2 by heavy coffee consumption is associated with the CYP1A2 -163C>A polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol.* 66(7):697-703.
- Dorado P, Berecz R, Cáceres MC, Conzález I, Llerena A. 2003b. Reproducibility over time of the urinary diclofenac/4'-OH diclofenac ratio among different CYP2C9 genotypes. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 28(3):213-5.
- Dorado P, Berecz R, Norberto MJ, Yasar U, Dahl ML, Llerena A. 2003. CYP2C9 genotypes and diclofenac metabolism in Spanish healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 59: 221-225.
- Dorado P, Sosa-Macias MG, Peñas-Lledó EM, Alanís-Bañuelos RE, Wong ML, Licinio J, Lares-Asseff I, Llerena A. 2011. CYP2C9 allele frequency differences between populations of Mexican-Mestizo, Mexican-Tepehuano, and Spaniards. *Pharmacogenomics J.* 11(2):108-12.
- Duconge J, Cadilla CL, Renta JY, Silén-Rivera P, Piovanetti P, García-Berdecía R, Castro-Rosario LM, Monzón S, Vélez L, Rosas G, Guerra JA, Santiago-Borrero PJ. 2008. Prevalence of CYP2C19 gene polymorphisms in the Puerto Rican population: a preliminary report. *P R Health Sci J.* 27(4):357-8.
- Estabrook RW. 2003. A passion for P450s (rememberances of the early history of research on cytochrome P450). *Drug Metab Dispos.* 31(12):1461-73.
- Faber MS, Jetter A, Fuhr U. 2005. Assessment of CYP1A2 activity in clinical practice: why, how, and when? *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 97:125-34.
- Feng J, Li L, Zhao YS, Tang SQ, Yang HB, Liu SX. 2011. Interaction between CYP 2C19\*3 polymorphism and smoking in relation to laryngeal carcinoma in the Chinese Han population. *Genet Mol Res.* 10(4):3331-7.
- Flockhart DA. 2007. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine. <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx>.
- Furuta T, Ohashi K, Kosuge K, Zhao XJ, Takashima M, Kimura M, Nishimoto M, Hanai H, Kaneko E, Ishizaki T. 1999. CYP2C19 genotype status and effect of omeprazole on intragastric pH in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 65: 552-561.
- Gaedigk A, Casley WL, Tyndale RF, Sellers EM, Jurima-Romet M, Leeder JS. 2001. Cytochrome P-4502C9 (CYP2C9) allele frequencies in Canadian Native Indian and Inuit populations. *Can J Physiol Pharmacol.* 79:841-847.

## VII. BIBLIOGRAFÍA

- Gaikovitch EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, Brockmüller J, Frötschl R, Köpke K, Gerloff T, Chernov JN, Roots I. 2003. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol.* 59, 303–312.
- García-Martín E, Martínez C, Ladero JM., Gamito FJ, Rodríguez- Lescure A, Agúndez J.A. 2002. Influence of cytochrome P450 CYP2C9 genotypes in lung cancer risk. *Cancer Lett.* 180: 41-46.
- Gardiner SJ, Begg EJ. 2006. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev.* 58(3):521-90.
- Gervasini G, Garcia M, Macias RM, Cubero JJ, Caravaca F, Benitez J. 2012. Impact of genetic polymorphisms on tacrolimus pharmacokinetics and the clinical outcome of renal transplantation. *Transpl Int.* 25(4):471-80
- Ghahramani P, Ellis SW, Lennard MS, Ramsay LE, Tucker GT. 1997. Cytochromes P450 mediating the N-demethylation of amitriptyline. *Br J Clin Pharmacol.* 43: 137-144.
- Gervasini G, García-Martín E, Ladero JM, Pizarro R, Sastre J, Martínez C, García M, Diaz-Rubio M, Agúndez JA. 2007. Genetic variability in CYP3A4 and CYP3A5 in primary liver, gastric and colorectal cancer patients. *BMC Cancer.* 2; 7:118.
- Gervasini G, Vizcaino S, Gasiba C, Carrillo JA, Benitez J. 2005. Differences in CYP3A5\*3 genotype distribution and combinations with other polymorphisms between Spaniards and Other Caucasian populations. *Ther Drug Monit.* 27(6):819-21.
- Ghahramani P, Ellis SW, Lennard MS, Ramsay LE, Tucker GT. 1997. Cytochromes P450 mediating the N-demethylation of amitriptyline. *Br J Clin Pharmacol.* 43: 137-144.
- Ghobti R, Christensen M, Roh HK, Ingelmen-Sundberg M, Aklillu E, Bertilsson L. 2007. Comparisons of CYP1A2 genetic polymorphism, enzyme activity and genotype–phenotype relationship in Swedes and Korean. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 63, 537–546.
- Ghotbi R, Christensen M, Roh HK, Ingelman-Sundberg M, Aklillu E, Bertilsson L. 2007. Comparisons of CYP1A2 genetic polymorphisms, enzyme activity and the genotype-phenotype relationship in Swedes and Koreans. *Eur J Clin Pharmacol.* 63(6):537-46.
- Gibson GG, Plant NJ, Swales KE, Ayrton A, El-Sankary W. 2002. Topics in Xenobiochemistry. Receptor-dependent transcriptional activation of cytochrome P4503A genes: induction mechanisms, species differences and interindividual variation in man. *Xenobiotica.* 3: 165-206.
- Goepfert AR, Sheerens H, Vermeulen NPE. 1995. Oxygen and xenobiotic reductase activities of cytochrome P450. *Crit Rev Toxicol.* 25-65.
- Goldstein JA, de Morais SM. 1994. Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily. *Pharmacogenetics.* 4: 285–299.
- Goldstein JA, Ishizaki T, Chiba K, de Morais SM, Bell D, Krahn PM, Evans, DA. 1997. Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations. *Pharmacogenetics.* 7: 59-64.
- Goldstein JA. 2001. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *J Clin Pharmacol.* 52:349-355.
- González FJ, Coughtrie Michael, Tukey Robert H. 2012. *Metabolismo de los fármacos.* Goodman y Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª edición. Ed Mc Graw hill. Cap 6: 123-143.
- Gonzalez FJ, Schmid BJ, Umeno M, McBride OW, Hardwick JP, Meyer UA, Gelboin HV, Idle JR. 1988. Human P450PCN1: sequence, chromosome localization, and direct evidence through cDNA expression that P450PCN1 is nifedipine oxidase. *DNA.* 7: 79-86.
- Gonzalez HM, Romero EM, Peregrina AA, de J Chávez T, Escobar-Islas E, Lozano F, Hoyo-Vadillo C. 2003. CYP2C19 and CYP3A4 dependent omeprazole metabolism in West Mexicans. *J. Clin Pharmacol.* 43:1211-1215.
- Gorodezky CAC, Vazquez-Garcia MN, de la Rosa G, Infante E, Balladares S, Toribio R, Perez-Luque E, Muñoz L. 2001. The genetic structure of Mexican Mestizos of different locations: Tracking back their origins through MHC genes, blood group systems, and microsatellites. *Human Immunology.* 62 (9): 979-991.
- Gotoh O. 1992. Substrate recognition sites in cytochrome P-450 family 2 (CYP2) proteins from comparative analysis of amino acid and coding nucleotide sequences. *J Biol Chem.* 267: 83-90.

## VII. BIBLIOGRAFÍA

- Graham SE, Peterson JA. 1999. How similar are P-450s and what can their differences teach us. *Arch Biochem Biophys.* 369: 24-29.
- Griese EU, Ilett KF, Kitteringham NR, Eichelbaum M, Powell H, Spargo RM, LeSouef PN, Musk AW, Minchin RF. 2001. Allele and genotype frequencies of polymorphic cytochromes P450D6, 2C19 and 2E1 in Aborigines from Western Australia. *Pharmacogenetics* 11:69–76.
- Gu J, Su T, Chen Y, Zhang QY, Ding X. 2000. Expression of biotransformation enzymes in human fetal olfactory mucosa: potential roles in developmental toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 165, 158-162.
- Guardado-Estrada M, Queipo G, Meraz-Ríos M, Jaime Berumen-Campos J. 2008. Diversidad genética en la población mexicana: Utilización de marcadores de ADN. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 71 (3): 162-174
- Guengerich FP, Shimada T. 1998. Activation of procarcinogens by human cytochrome P450 enzymes. *Mutat Res.* 400:201–13.
- Guengerich FP. 1993. Cytochrome P450 enzymes. *American Scientist.* 81: 440-447.
- Gunes A, Dahl ML. 2008. Variation in CYP1A2 activity and its clinical implications: influence of environmental factors and genetic polymorphisms. *Pharmacogenomics J.* 9 (5): 625–637.
- Hamdy SI, Hiratsuka M, Narahara K, El-Enany M, Moursi N, Ahmed MS, Mizugaki M. 2002. Allele and genotype frequencies of polymorphic cytochromes P450 (CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1) and dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYP) in the Egyptian population. *Br J Clin Pharmacol* 53:596–603.
- Hamdy SI, Hiratsuka M, Narahara K, Endo N, El-Enany M, Moursi N, Ahmed MS, Mizugaki M. 2003. Genotyping of four genetic polymorphisms in the CYP1A2 gene in the Egyptian population. *Br J Clin Pharmacol.* 55:321–4.
- Han XM, Ouyang DS, Chen XP, Shu Y, Jiang CH, Tan ZR, Zhou HH. 2002. Inducibility of CYP1A2 by omeprazole in vivo related to the genetic polymorphism of CYP1A2. *Br J Clin Pharmacol.* 54:540–3.
- Han XM, Ou-Yang DS, Lu PX, Jiang CH, Shu Y, Chen XP, Tan ZR, Zhou HH. 2001. Plasma caffeine metabolite ratio (17X/137X) in vivo associated with G-2964A and C734A polymorphisms of human CYP1A2. *Pharmacogenetics.* 11(5):429-35.
- Han XM, Zhou HH. 2000. Polymorphism of CYP450 and cáncer susceptibility. *Acta Pharmacol Sin.* 21: 673–679.
- Hartter S, Ursing C, Morita S, Tybring G, von Bahr C, Christensen M, Rojdmarm S, Bertilsson L. 2001. Orally given melatonin may serve as a probe drug for cytochrome P450 1A2 activity in vivo: a pilot study. *Clin Pharmacol Ther* 70:10–16.
- Heimark LD, Wienkers L, Kunze K, Gibaldi M, Eddy AC, Trager WF, O'Reilly RA., Goulart DA. 1992. The mechanism of the interaction between amiodarone and warfarin in humans. *Clin Pharmacol Ther.* 51: 398-407.
- Herman D, Dolzan V, Breskvar K. 2003. Genetic polymorphism of cytochromes P450 2C9 and 2C19 in Slovenian population. *Zdrav Vestn.* 72, 347–351.
- Hesselink DA, van Gelder T, van Schaik RH, Balk AH, van der Heiden IP, Van Dam T, Van der Werf M, Weimar W, Mathot RA. 2004. Population pharmacokinetics of cyclosporine in kidney and heart transplant recipients and the influence of ethnicity and genetic polymorphisms in the MDR-1, CYP3A4, and CYP3A5 genes. *Clin Pharmacol Ther.* 76: 545–556.
- Hilli J, Rane A, Lundgren S, Bertilsson L, Laine K. 2007. Genetic polymorphism of cytochrome P450s and P-glycoprotein in the Finnish population. *Fundam Clin Pharmacol.* 21(4):379-86.
- Honkakoski P, Negishi M. 2000. Regulation of cytochrome P-450 (CYP) genes by nuclear receptors. *Biochem J.* 347: 321-37.
- Hsieh KP, Lin YY, Cheng CL, Lai ML, Lin MS, Siest JP, Huang JD. 2001. Novel mutations of CYP3A4 in Chinese. *Drug Metab Dispos.* 29(3):268-73.
- Hu Y, Ingelman-Sundberg M, Lindros KO. 1995. Induction mechanisms of cytochrome P-450 2E1 in liver: interplay between ethanol treatment and starvation. *Biochem Pharmacol.* 50: 155-161.
- Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Committee. (<http://www.cypalleles.ki.se>).
- Ibeanu GC, Blaisdell J, Ghanayem BI, Beyeler C, Benhamou S, Bouchardy C, Wilkinson GR, Dayer P, Daly AK, Goldstein JA. 1998. An additional defective allele, CYP2C19\*5, contributes to the S-mephenytoin poor metabolizer phenotype in Caucasians. *Pharmacogenetics.* 8(2):129-35

## VII. BIBLIOGRAFÍA

- Imaoka S, Yamada T, Hiroi T, Hayashi K, Sakaki T, Yabusaki Y, Funse Y. 1996. Multiple forms of human P450 expressed in *Saccharomyces cerevisiae*, systematic characterization and comparison with those of the rat. *Biochem Pharmacol*; 51: 1041-1050.
- Inaba T, Jorge LF, Arias TD. 1988. Mephenytoin hydroxylation in the Cuna Amerindians of Panama. *Br. J Clin Pharmacol*. 25(1):75-79.
- INEGI. 2005. Comisión Nacional para el Desarrollo de los Pueblos Indígenas / Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, "Perfil sociodemográfico de la población que habla lengua indígena", México, Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática.
- INEGI. 2010. Comisión Nacional para el Desarrollo de los Pueblos Indígenas / Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, México, Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática.
- Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. 2007. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeigenetic and clinical aspects. *Pharmacol Ther*. 116(3):496-526
- Inoue K, Yamazaki H, Shimada T. 1998. Linkage between the distribution of mutations in the CYP2C18 and CYP2C19 genes in the Japanese and Caucasian. *Xenobiotica* 28, 403-411.
- Isaza C, Henao J, Martínez JH, Sepúlveda Arias JC, Beltrán L. 2007. Phenotype-genotype analysis of CYP2C19 in Colombian mestizo individuals. *BMC Clin Pharmacol*. 11:7:6.
- Jaja C, Burke W, Thummel K, Edwards K, Veenstra DL. 2008. Cytochrome p450 enzyme polymorphism frequency in indigenous and native american populations: a systematic review. *Community Genet*. 11(3):141-9.
- Jáuregui J. 2004. *Coras (Pueblos indígenas del México contemporáneo)*. México: CDI: PNUD. 47 p. ISBN 970-753-032-4.
- Johannes N. 2003. *Hicholes*. CDI: PNUD, 2003. ISBN 970-753-009-X
- Jurima-Romet M, Goldstein JA, Iebelle M, Aubin RA, Foster BC, Walop W, Rode A. 1997. CYP2C19 genotyping and associated mephenytoin hydroxylation polymorphism in a Canadian Inuit population. 6(4):329-39.
- Justenhoven C, Hamann U, Pierl CB, Baisch C, Harth V, Rabstein S, Spickenheuer A, Pesch B, Brüning T, Winter S, Ko YD, Brauch H. 2009. CYP2C19\*17 is associated with decreased breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat*. 115(2):391-6.
- Kalow W, Tang BK. 1991. Caffeine as a metabolic probe: exploration of the enzyme-inducing effect of cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther* 49:44-48.
- Kamataki T, Fujita K, Nakayama K, Yamazaki Y, Miyamoto M, Ariyoshi N. 2002. Role of human cytochrome P-450 (CYP) in the metabolic activation of nitrosamine derivatives: application of genetically engineered *Salmonella* expressing human CYP. *Drug Metab Rev*. 34, 67-76.
- Kelly RP, Close SL, Farid NA, Winters KJ, Shen L, Natanegara F, Jakubowski JA, Ho M, Walker JR, Small DS. 2012. Pharmacokinetics and pharmacodynamics following maintenance doses of prasugrel and clopidogrel in Chinese carriers of CYP2C19 variants. *Br J Clin Pharmacol*. 73(1):93-105.
- Khvostova EP, Pustyl'nyak VO, Gulyaeva LF. 2012. Genetic polymorphism of estrogen metabolizing enzymes in Siberian women with breast cancer. *Net Test Mol Biomarkers*. 16(3):167-73.
- Kidd RS, Curry TB, Gallagher S, Edeki T, Blaisdell J, Goldstein JA. 2001. Identification of a null allele of CYP2C9 in an African-American exhibiting toxicity to phenytoin. *Pharmacogenetics*. 11: 803- 808.
- Kim KA, Song WK, Kim KR, Park JY. 2010. Assessment of CYP2C19 genetic polymorphisms in a Korean population using a simultaneous multiplex pyrosequencing method to simultaneously detect the CYP2C19\*2, CYP2C19\*3, and CYP2C19\*17 alleles. *J Clin Pharm Ther*. 35(6):697-703
- Kimura M, Ieiri I, Mamiya K, Urae A, Higuchi S. 1998. Genetic polymorphism of cytochrome P-450s, CYP2C19, and CYP2C9 in a Japanese population. *Ther Drug Monit*. 20:243-247.
- Kirchheiner J, Brockmoller J. 2005. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorph. *Clin Pharmacol Ther*. 77: 1-17.
- Kirchheiner J, Seeringer A. 2007. Clinical implications of pharmacogenetics of cytochrome P450 drug metabolizing enzymes. *Biochim Biophys Acta*. 1770(3):489-94.

## VII. BIBLIOGRAFÍA

- Kirchheiner J, Tshuridu M, Jabrane W, Roots I, Brockmoller J. 2004. The CYP2C9 polymorphism: from enzyme kinetics to clinical dose recommendations. *Personalized med.* 1(1):63-84.
- Klose TS, Blaisdeli JA, Goldstein JA. 1999. Gene structure of CYP2C8 and extrahepatic distribution of the human CYP2Cs. *J Biochem Mol Toxicol.* 13, 289-295.
- Kolars JC, Schmiedlinren P, Schuetz JD, Fang C, Watkins PB. 1992. Identification of rifampin-inducible P450III A4 (CYP3A4) in human small bowel enterocytes. *Journal of Clinical Investigation.* 90: 1871-1878.
- Kroemer HK, Gautier JC, Beaune P, Henderson C, Wolf CR, Eichelbaum M. 1993. Identification of P450 enzymes involved in metabolism of verapamil in humans. *Naunyn Schmiedebergs ArchPharmacol* 348:332–337.
- Kudzi W, Dodoo AN, Mills JJ. 2009. Characterisation of CYP2C8, CYP2C9 and CYP2C19 polymorphisms in a Ghanaian population. *BMC Med Genet.* 10:124.
- Kudzi W, Dodoo AN, Mills JJ. 2010. Genetic polymorphisms in MDR1, CYP3A4 and CYP3A5 genes in a Ghanaian population: a plausible explanation for altered metabolism of ivermectin in humans? *BMC Med Genet.* 11:111.
- Kurose K, Sugiyama E, Saito Y. 2012. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2012; 27(1):9-54.
- Lamba JK, Dhiman RK, Kohli KK. 2000. CYP2C19 genetic mutations in North Indians. *Clin Pharmacol Ther.* 68, 328–335.
- Lamba JK, Lin YS, Schuetz EG, Thummel KE. 2002. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism. *Adv Drug Deliv Rev.* 18; 54(10):1271-94.
- Larsen JT, Brosen K. 2005. Consumption of charcoal-broiled meat as an experimental tool for discerning CYP1A2-mediated drug metabolism in vivo. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 97:141– 148
- Lee CR, Pieper JA, Hinderliter AL, Blaisdell JA, Goldstein JA. 2002. Evaluation of cytochrome P4502C9 metabolic activity with tolbutamide in CYP2C91 heterozygotes. *Clin Pharmacol Ther.* 72(5):562-71
- Li AP, Kaminski DL, Rasmussen A. 1995. Substrates of human hepatic cytochrome P450 3A4. *Toxicology.* 104: 1-8.
- Lim JS, Singh O, Ramasamy RD, Ramasamy S, Subramanian K, Lee EJ, Chowbay B. 2010. Pharmacogenetics of CYP1A2, novel polymorphisms and haplotypes in three distinct Asian populations. *Drug Metab Pharmacokinet.* 25(6):616-23.
- Linder MW, Looney S, Adams JE 3rd, Johnson N, Antonino-Green D, Lacefield N, Bukaveckas BL, Valdés R Jr. 2002 Warfarin dose adjustments based on CYP2C9 genetic polymorphisms. *J Thromb Thrombolysis.* 14: 227-232.
- Lisker R, Perez-Briceño R, Granados J, Babinsky V, de Rubens J, Armendares S, Buentello L. 1986. Gene frequencies and admixture estimates in a Mexico City population. *Am J Phys Anthropol.* 71(2):203-7.
- Liu ZQ, Shu Y, Huang SL, Wang LS, He N, Zhou HH. 2001. Effects of CYP2C19 genotype and CYP2C9 on fluoxetine N-demethylation in human liver microsomes. *Acta Pharmacol Si.,* 22: 85-90.
- Llerena A, Dorado P, O’Kirwan F, Jepson R, Licinio J, Wong ML. 2004. Lower frequency of CYP2C9\*2 in Mexican-Americans compared to Spaniards. *Pharmacogenomics J.* 4(6):403-6
- Lopes LF, Piccoli Fde S, Paixão VA, Latorre Mdo R, Camargo B, Simpson AJ, Caballero OL. 2004. Association of CYP3A4 genotype with detection of Vgamma/Jbeta trans-rearrangements in the peripheral blood leukocytes of pediatric cancer patients undergoing chemotherapy for ALL. *Leuk Res.* 28: 1281–1286.
- Luo CH, Wang A, Zhu RH, Zhang WX, Mo W, Yu BN, Chen GL, Ou-Yang DS, Duan XH, Abd El-Aty AM, Zhou HH. 2005. Gender specific association of CYP2C9\*3 with hyperlipidaemia in Chinese. *Br J Clin Pharmacol.* 60(6):629-31.
- Luo HR, Poland RE, Lin KM, Wan YJ. 2006. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C19 in Mexican Americans: a cross-ethnic comparative study. *Clin Pharmacol Ther.* 80(1):33-40

## VII. BIBLIOGRAFÍA

- Luo Y, Zhao YT, Verdo A, Qi WG, Zhang DF, Hu B. 2011. Relationship between cytochrome P450 2C19\*2 polymorphism and stent thrombosis following percutaneous coronary intervention in Chinese patients receiving clopidogrel. *J Int Med Res.* 39(5):2012-9.
- Ma Y, Ni W, Zhu W, Xiong Y, Deng X. 2011. Association of genetic polymorphisms of CYP 2C19 with hypertension in a Chinese Han population. *Blood Press.* 20(3):166-70.
- Machorro-Lazo MV, Flores-Martínez SE, García-Zapién AG. Genetic frequency of the variant CYP2C9\*2 in western Mexican Mestizos. HGM2003 Posters Abstracts Cancún 2003, (<http://hgm2003.hgu.mrc.ac.uk>)
- Madsen H, Enggaard TP, Hansen LL, Klitgaard NA, Brosen K. 2001. Fluvoxamine inhibits the CYP2C9 catalyzed biotransformation of tolbutamide. *Clin Pharmacol Ther,* 69: 41-47
- Mansuy D. 1998. The great diversity of reactions catalyzed by cytochrome P- 450. *Comp Biochem Physiol Part C Pharmacol Toxicol Endocrinol.* 121: 5-14.
- Marill J, Cresteil T, Lanotte M, Chabot GG. 2000. Identification of human cytochrome P-450s involved in the formation of all-trans-retinoic acid principal metabolites. *Mol Pharmacol.* 58, 1341-1348.
- Mark L, Marki-Zay J, Fodor L, Hajdara I, Paragh G, Katona A. 2006. Cytochrome P450 2C9 polymorphism and acenocoumarol therapy. *Kardiol Pol.* 64(4):397-402
- Martínez-Fierro ML, Beuten J, Leach RJ, Parra EJ, Cruz-Lopez M, Rangel-Villalobos H, Riego-Ruiz LR, Ortiz-Lopez R, Martínez-Rodríguez HG, Rojas-Martínez A. 2009. Ancestry informative markers and admixture proportions in northeastern Mexico. *J Hum Genet.* 54(9):504-9.
- Maurel P. 1996. The CYP3 family. Cap. 10. En: Ioannides C. (1996). *Cytochromes P450: Metabolic and toxicological aspects.* CRC Press. U.S.A. 411 pp.
- Miao J, Jin Y, Marunde RL, Kim S, Quinney S, Radovich M, Li L, Hall SD. 2009. Association of Genotypes of the CYP3A Cluster with Midazolam Disposition *in Vivo*. *Pharmacogenomics J.* 9(5): 319–326.
- Miao L, Yang J, Huang C, Shen Z. 2007. Contribution of age, body weight, and CYP2C9 and VKORC1 genotype to the anticoagulant response to warfarin: proposal for a new dosing regimen in Chinese patients. *Eur J Clin Pharmacol.* 63, 1135–1141.
- Min DI, Ellingrod VL: 2003. Association of the CYP3A4 \* 1B 5 \_flanking region polymorphism with cyclosporine pharmacokinetics in healthy subjects. *Ther Drug Monit.* 25: 305–309.
- Minematsu N, Nakamura H, Iwata M, Tateno H, Nakajima T, Takahashi S, Fujishima S, Yamaguchi K. 2003. Association of CYP2A6 deletion polymorphism with smoking habit and development of pulmonary emphysema. *Thorax.* 58(7):623-8.
- Miners JO, Foenander T, Wanwimolruk S, Gallus AS, Birkett DJ. 1982a. The effect of sulphinyprazole on oxidative drug metabolism in man: inhibition of tolbutamide elimination. *Eur J Clin Pharmacol.* 22: 321-326.
- Miners JO, Foenander T, Wanwimolruk S, Gallus AS, Birkett DJ. 1982b. Interaction of sulphinyprazole with warfarin. *Eur J Clin Pharmacol.* 22: 327-331.
- Minoletti C, Dijols S, Dansette PM, Mansuy D. 1999. Comparison of the substrate specificities of human liver cytochrome P-450s 2C9 and 2C18: application to the design of a specific substrate of CYP 2C18. *Biochemistry.* 38: 7828-7836.
- Moctezuma JL, López Aceves H. 2007. *Mayos (Pueblos Indígenas del México Contemporáneo).* México: CDI: 55 p. ISBN 9789707530874.
- Mushiroda T, Ohnishi Y, Saito S, Takahashi A, Kikuchi Y, Saito S, Shimomura H, Wanibuchi Y, Suzuki T, Kamatani N, Nakamura Y. 2006. Association of VKORC1 and CYP2C9 polymorphisms with warfarin dose requirements in Japanese patients. *J Hum Genet.* 51: 249–253.
- Myrand S, Sekiguchi K, Man M, Lin X, Tzeng RY, Teng CH, Hee B, Garrett M, Kikkawa H, Lin CY, Eddy S, Dostalík J, Mount J, Azuma J, Fujio Y, Jang JJ, Shin SG, Bleavins M, Williams J, Paulauskis J, Wilner K. 2008. Pharmacokinetics/genotype associations for major cytochrome P450 enzymes in native and first- and third-generation Japanese populations: comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations. *Clin Pharmacol Ther* 30:30.
- Nakajima M, Yokoi T, Mizutani M, Kinoshita M, Funayama M, Kamataki T. 1999. Genetic polymorphism in the 5'-flanking region of human CYP1A2 gene: effect on the CYP1A2 inducibility in humans. *J Biochem.* 125:803–8.
- Nasu K, Kubota T, Ishizaki T. 1997. Genetic analysis of CYP2C9 polymorphism in a Japanese population. *Pharmacogenetics.* 7:405-409.

## VII. BIBLIOGRAFÍA

- Navarrete LF. 2008. Los pueblos indígenas de México (Pueblos Indígenas del México Contemporáneo). México: CDI. 141 p. ISBN 978-970-753-157-4.
- NCBI. 2010. Revisada en el 2010 para el gen CYP2C19 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
- Nebert D. 2002. Clinical importance of the cytochromes P450, *The Lancet*. 360:1155-1162.
- Nebert DW, Adesnik M, Coon MJ, Estabrook RW, Gonzalez FJ, Guengerich FP, Gunsalus JC, Johnson EF, Kemper B, Levin W, Philips JR, Sato R, Waterman MR. 1987. The P-450 gene superfamily: recommended nomenclature. *DNA*. 6: 1-11.
- Nebert DW, Dalton TP, Okey AB, Gonzalez FJ. 2004. Role of aryl hydrocarbon receptor-mediated induction of the CYP1 enzymes in environmental toxicity and cancer. *J Biol Chem*. 279:23847–50.
- Nebert DW, Dieter MZ. 2000. The evolution of drug metabolism. *Pharmacology*. 61(3):124-35.
- Nebert DW, González FJ. 1987. P450 genes: structure, evolution and regulation. *Ann. Rev. Biochem*. 56: 945-993.
- Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, Waterman MR, Gotoh O, Coon MJ, Estabrook RW, Gunsalus IC, Nebert DW. 1996. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics*. 6(1):1-42
- Nordmark A, Lundgren S, Ask B, Granath F, Rane A. 2002. The effect of the CYP1A2 \*1F mutation on CYP1A2 inducibility in pregnant women. *Br J Clin Pharmacol*. 54:504–10.
- Nowak MP, Sellers EM, Tyndale RF. 1998. Canadian Native Indians exhibit unique CYP2A6 and CYP2C19 mutant allele frequencies. *Clin Pharmacol Ther* 64:378–383.
- Obach RS, Zhang QY, Dunbar D, Kaminsky LS. 2001. Metabolic characterization of the major human small intestinal cytochrome p450s. Pfizer Inc., Department of Drug Metabolism, Central Research Division, Groton, Connecticut, USA. *Drug Metab Dispos*. 29 (3):347-52.
- Oliver P, Lubomirov R, Carcas A. 2010. Genetic polymorphisms of CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, pregnane/steroid X receptor and constitutive androstane receptor in 207 healthy Spanish volunteers. *Clin Chem Lab Med*. 48(5):635-9.
- Ortiz de Montellano PR. y De Voss JJ. 2002. Oxidizing species in the mechanism of cytochrome P-450. *Nat Prod Rep*. 19: 477-493.
- Ozdemir V, Kalow W, Tang BK, Paterson AD, Walker SE, Endrenyi L, Kashuba AD. 2000. Evaluation of the genetic component of variability in CYP3A4 activity: A repeated drug administration method. *Pharmacogenetics*. 10: 373–388.
- Ozdemir V, Kalow W, Tang BK, Paterson AD, Walker SE, Endrenyi L, Kashuba AD. 2000. Evaluation of the genetic component of variability in CYP3A4 activity: a repeated drug administration method. *Pharmacogenetics*. 10(5):373-88.
- Pang YS, Wong LP, Lee TC, Mustafa AM, Mohamed Z, Lang CC. 2004. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C19 in healthy Malaysian subjects. *Br J Clin Pharmacol* 58:332–335.
- Paris PL, Kupelian PA, Hall JM, Williams TL, Levin H, Klein EA, Casey G, Witte JS. 1999. Association between a CYP3A4 genetic variant and clinical presentation in African-American prostate cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 8: 901–905.
- Pavanello S, Pulliero A, Lupi S, Gregorio P, Clonfero E. 2005. Influence of the genetic polymorphism in the 5'-noncoding region of the CYP1A2 gene on CYP1A2 phenotype and urinary mutagenicity in smokers. *Mutat Res*. 587:59–66.
- Persson I, Aklillu E, Rodrigues F, Bertilsson L, Ingelman- Sundberg M. 1996. S-mephenytoin hydroxylation phenotype and CYP2C19 genotype among Ethiopians. *Pharmacogenetics* 6:521–526.
- Petros WP, Hopkins PJ, Spruill S, Broadwater G, Vredenburgh JJ, Colvin OM, Peters WP, Jones RB, Hall J, Marks JR. 2005. Associations between drug metabolism genotype, chemotherapy pharmacokinetics, and overall survival in patients with breast cancer. *J Clin Oncol*. 23: 6117-25.
- Peyvandi F, Spreafico M, Karimi M, Zeinali S, Mannucci PM, Bianchi Bonomi A. 2002. Allele frequency of CYP2C9 gene polymorphisms in Iran. *Thromb Haemost*. 88: 874-875.
- Pintado Cortina AP. 2004. Tarahumaras (Pueblos Indígenas del México Contemporáneo). México: CDI. PNUD. 39p. ISBN 970-753-019-7.
- Pond SM, Birkett DJ, Wade DN. 1977. Mechanisms of inhibition of tolbutamide metabolism: phenylbutazone, oxyphenbutazone, sulfaphenazole. *Clin Pharmacol Ther*. 22: 573-579.

## VII. BIBLIOGRAFÍA

- Rais N, Chawla YK, Kohli KK. 2006. CYP3A phenotypes and genotypes in North Indians. *Eur J Clin Pharmacol.* 62(6):417-22.
- Rangel-Villalobos H, Muñoz-Valle JF, González-Martín A, Gorostiza A, Magaña MT, Páez-Riberos LA. 2008. Genetic admixture, relatedness, and structure patterns among Mexican populations revealed by the Y-chromosome. *Am J Phys Anthropol.* 135(4):448-61.
- Rangel-Villalobos H, Rivas F, Sandoval L, Ibarra B, Garcia-Carvajal ZY, Cantú JM, Figuera LE. 2000. Genetic variation among four Mexican Populations (Huichol, Purépecha, Tarahumara, and Mestizo) revealed by two VNTRs and four STRs. *Hum Biol.* 72: 983-995.
- Rasmussen BB, Brix TH, Kyvik KO, Brosten K. 2002. The interindividual differences in the 3-demethylation of caffeine alias CYP1A2 is determined by both genetic and environmental factors. *Pharmacogenetics.* 12:473-8.
- Raunio H, Rahnasto-Rilla M. 2012. CYP2A6: genetics, structure, regulation, and function. *Drug Metabol Drug Interact.* 27(2):73-88.
- Rebbeck TR, Jaffe JM, Walker AH, Wein AJ, Malkowicz SB. 1998. Modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4. *Journal of the National Center Institute.* 90: 1225-1229.
- Relling MV, Giacomini KM. 2012. Farmacogenética. En; Goodman y Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª Edición. Capítulo 7. Ed McGrae Hill. 145-168.
- Rendic S. 2002. Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism data. *Drug Metab Rev.* 34:83-448.
- Rentería Valencia RF. 2007. Seris (Pueblos Indígenas del México Contemporáneo). México: CDI. 56p. ISBN 970-753-092-8.
- Reyes VJA. 2006. Tepehuanes del sur (Pueblos indígenas del México contemporáneo) .México: CDI. 40 p. ISBN 970-753-053-7.
- Reyes-Hernández OD, Arteaga-Illán G, Elizondo G. 2004. Detection of CYP3A4\*1B and CYP3A4\*2 polymorphisms by RFLP. Distribution frequencies in a Mexican population. *Clin Genet.* 66(2):166-8.
- Reyes-Hernández OD, Lares-Asseff I, Sosa-Macias M, Vega L, Albores A, Elizondo G. 2008. A comparative study of CYP3A4 polymorphisms in Mexican Amerindian and Mestizo populations. *Pharmacology.* 81(2):97-103.
- Rodríguez-Antona C, Sayi JG, Gustafsson LL, Bertilsson L, Ingelman-Sundberg, M. 2005. Phenotype-genotype variability in the human *CYP3A* locus as assessed by the probe drug quinine and analyses of variant *CYP3A4* alleles. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 338: 299-305.
- Roh HK, Dahl ML, Tybring G, Yamada H, Cha YN, Bertilsson L. 1996. CYP2C19 genotype and phenotype determined by omeprazole in a Korean population. *Pharmacogenetics* 6:547-551.
- Rosemary J, Adithan C. 2007. The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance. *Curr Clin Pharmacol.* 2(1):93-109.
- Roy U, Joshua R, Stark RL, Balazy M. 2005. Cytochrome P450/NADPH-dependent biosynthesis of 5, 6-trans-epoxyeicosatrienoic acid from 5,6-trans-arachidonic acid. *Biochem J.* 390(Pt 3):719-27.
- Ruas JL, Lechner MC. 1997. Allele frequency of CYP2C19 in a Portuguese population. *Pharmacogenetics* 7:333-335.
- Ruiz MH. 2006. Mayos: Primera parte (Pueblos Indígenas del México Contemporáneo). México: CDI: PNUD. 91p.
- Sachse C, Bhambra U, Smith G, Lightfoot TJ, Barrett JH, Scollay J, Garner RC, Boobies AR, Wolf CR, Gooderham NJ. 2003. Polymorphisms in the cytochrome P450 CYP1A2 gene (CYP1A2) in colorectal cancer patients and controls: allele frequencies, linkage disequilibrium and influence on caffeine metabolism. *J Clin Pharmacol.* 55, 68-76.
- Sachse C, Brockmüller J, Bauer S, Roots I. 1999. Functional significance of a C-->A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol.* 47(4):445-9.
- Saito T, Egashira M, Kiyotani K, Fujieda M, Yamazaki H, Kiyohara C, Kunitoh H, Kamataki T. 2003. Novel nonsynonymous polymorphisms of the CYP1A1 gene in Japanese. *Drug Metab Pharmacokinet.* 18(3):218-21.

## VII. BIBLIOGRAFÍA

- Salameh G, Al Hadidi K, El Khateeb M. 2012. Genetic polymorphisms of the CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7 and CYP1A2 among the Jordanian population. *Environ Toxicol Pharmacol.* 34(1):23-33.
- Salazar-Flores J, Torres-Reyes LA, Martínez-Cortés G, Rubi-Castellanos R, Sosa-Macías M, Muñoz-Valle JF, González-González C, Ramírez A, Román R, Méndez JL, Barrera A, Torres A, Medina R, Rangel-Villalobos H. 2012. Distribution of CYP2D6 and CYP2C19 Polymorphisms Associated with Poor Metabolizer Phenotype in Five Amerindian Groups and Western Mestizos from Mexico. *Genet Test Mol Biomarkers.* [Epub ahead of print].
- Sangrajrang S, Sato Y, Sakamoto H, Ohnami S, Laird NM, Khuhaprema T, Brennan P, Boffetta P, Yoshida T. 2009. Genetic polymorphisms of estrogen metabolizing enzyme and breast cancer risk in Thai women. *Int J Cancer.* 15; 125(4):837-43.
- Santos PC, Soares RA, Santos DB, Nascimento RM, Coelho GL, Nicolau JC, Mill JG, Krieger JE, Pereira AC. 2011. CYP2C19 and ABCB1 gene polymorphisms are differently distributed according to ethnicity in the Brazilian general population. *BMC Med Genet.* 12:13.
- Sata F, Sapone A, Elizondo G, Stocker P, Miller VP, Zheng W, Raunio H, Crespi CL, Gonzalez FJ. 2000. CYP3A4 allelic variants with amino acid substitutions in exons 7 and 12: evidence for an allelic variant with altered catalytic activity. *Clin Pharmacol Ther.* 67(1):48-56.
- Schlichting I, Berendzen J, Chu K, Stock AM, Mayes SA, Benson DE, Sweet RM, Ringe D, Petsko GA, Sligar SG. 2000. The catalytic pathway of cytochrome P-450cam at atomic resolution. *Science.* 287: 1615-1622.
- Schuetz J, Beach D, Guzelian P. 1994. Selective expression of cytochrome P450 CYP3A ARNm's in embryonic and adult human liver. *Pharmacogenetics.* 4: 11-20.
- Scordo MG, Aklillu E, Yasar Ü, Dahl M-L, Spina E, Ingelman-Sundberg M. 2001. Genetic polymorphism of Cytochrome P-450 2C9 in a Caucasian and a Black-African population. *Br J Clin Pharmacol.* 52:447-451.
- Scordo MG, Caputi AP, D'Arrigo C, Fava G, Spina E. 2004. Allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in an Italian population. *Pharmacol Res.* 50, 195–200.
- Semiz S, Duji T, Ostanek B, Prnjavora B, Bego T, Malenica M, Mlinar B, Marc J, Čaušević A. 2011. Analysis of CYP3A4\*1B and CYP3A5\*3 polymorphisms in population of Bosnia and Herzegovina. *Med Glas Ljek komore Zenicko-dobojske kantona.* 8(1):84-89.
- Seređina TA, Goreva OB, Talaban VO, Grishanova AY, Lyakhovich VV. 2012. Association of cytochrome P450 genetic polymorphisms with neoadjuvant chemotherapy efficacy in breast cancer patients. *BMC Med Genet.* 13(1):45.
- Sheweita SA. 2000. Drug-metabolizing enzymes: mechanisms and functions. *Curr Drug Metab* 1. 107-132.
- Shimada T, Yamazaki H, Mimura M, Inui Y, Guengerich FP. 1994. Interindividual variations in human liver cytochrome P450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: Studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther.* 270: 414-423.
- Shimoda K, Someya T, Morita S, Hirokane G, Yokono A, Takahashi S, Okawa M. 2002. Lack of impact of CYP1A2 genetic polymorphism (C/A polymorphism at position 734 in intron 1 and G/A polymorphism at position -2964 in the 5'-flanking region of CYP1A2) on the plasma concentration of haloperidol in smoking male Japanese with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26:261–265.
- Shu-Feng Z, Bo W, Li-Ping Y, Jun-Ping L. 2010. Structure, function, regulation and polymorphism and the clinical significance of human cytochrome P450 1A2. *Drug Metabolism Reviews.* 42(2): 268–354.
- Sinués B, Vicente J, Fanlo A, Mayayo-Sinués E, González-Andrade F, Sánchez-Q D, Martínez-Jarreta B. 2008. CYP3A5 3, CYP3A4 1B and MDR1 C3435T genotype distributions in Ecuadorians. *Dis Markers.* 24(6):325-31.
- Sinues B, Vicente J, Fanlo A, Vasquez P, Medina JC, Mayayo E, Conde B, Arenaz I, Martínez-Jarreta B. 2007. CYP3A5\*3 and CYP3A4\*1B allele distribution and genotype combinations: differences between Spaniards and Central Americans. *Ther Drug Monit.* 29(4):412-6.
- Skarke C, Kirchhof A, Geisslinger G, Lotsch J. 2005. Rapid genotyping for relevant CYP1A2 alleles by pyrosequencing. *Eur J Clin Pharmacol.* 61:887–92.

## VII. BIBLIOGRAFÍA

- Soyama A, Hanioka N, Saito Y, Murayama N, Ando M, Ozawa S, Sawada J. 2002. Amiodarone N-deethylation by CYP2C8 and its variants, CYP2C8\*3 and CYP2C8 P4O4A. *Pharmacol Toxicol.* 91, 174-178.
- Soyama A, Saito Y, Hanioka N, Maekawa K, Komamura K, Kamakura S, Kitakaze M, Tomoike H, Ueno K, Goto Y, Kimura H, Katoh M, Sugai K, Saitoh O, Kawai M, Ohnuma T, Ohtsuki T, Suzuki C, Minami N, Kamatani N, Ozawa S, Sawada J. 2005. Single nucleotide polymorphisms and haplotypes of CYP1A2 in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokinet.* 20:24–33.
- Spatzenegger M, Liu H, Wang Q, Debarber A, Koop DR, Halpert JR. 2003. Analysis of differential substrate selectivities of CYP2B6 and CYP2E1 by site-directed mutagenesis and molecular modeling. *J Pharmacol Exp Ther.* 304: 477-487.
- Steiner E, Bertilsson L, Sawe J, Bertling I, Sjoqvist F. 1988. Polymorphic debrisoquin hydroxylation in 757 Swedish subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 44:431-435.
- Stiborova M, Frei E, Wiessler M, Schmeiser HH. 2001. Human enzymes involved in the metabolic activation of carcinogenic aristolochic acids: evidence for reductive activation by cytochromes P450 1A1 and 1A2. *Chem Res Toxicol.* 14:1128–37.
- Stubbins MJ, Harries LW, Smith G, Tarbit MH, Wolf CR. 1996. Genetic analysis of the human cytochrome P-450 CYP2C9 locus. *Pharmacogenetics.* 6: 429–439.
- Sueyoshi T, Kawamoto T, Zelko I, Honkakoski P, Negishi M. 1999. The repressed nuclear receptor CAR responds to phenobarbital in activating the human CYP2B6 gene. *J Biol Chem.* 274: 6043-6046.
- Sugimoto K, Uno T, Yamazaki H, Tateishi T. 2008. Limited frequency of the CYP2C19\*17 allele and its minor role in a Japanese population. *Br J Clin Pharmacol.* 65(3):437-9.
- Sullivan-Klose TH, Ghanayem BI, Bell DA, Zhang ZY, Kaminsky LS, Shenfield GM, Miners JO, Birkett DJ, Goldstein JA. 1996. The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics.* 6:341-349.
- Svirid S, Shpizen S, Leitersdorf E, Levy M, Caraco Y. 1999. Phenotypic-genotypic analysis of CYP2C19 in the Jewish Israeli population. *Clin Pharmacol Ther* 65:275–282.
- Takakubo F, Kuwano A, Kondo I. 1996. Evidence that poor metabolizers of (S)-mephenytoin could be identified by haplotypes of CYP2C19 in Japanese. *Pharmacogenetics.* 6:265–267.
- Takata K, Saruwatari J, Nakada N, Nakagawa M, Fukuda K, Tanaka F, Takenaka S, Mihara S, Marubayashi T, Nakagawa K. 2006. Phenotype-genotype analysis of CYP1A2 in Japanese patients receiving oral theophylline therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 62:23–28.
- Tanaka E, Terada M, Misawa S. 2000. Cytochrome P-450 2E1: its clinical and toxicological role. *J Clin Pharm Ther.* 25, 165-175.
- Tassaneeyakul W, Tawalee A, Kukongviriyapan V, Blaisdell J, Goldstein JA, Gaysornsiri D. 2002. Analysis of the CYP2C19 polymorphism in a North-eastern Thai population. *Pharmacogenetics* 12:221–225.
- Tay JK, Tan CH, Chong SA, Tan EC. 2007. Functional polymorphisms of the cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) gene and prolonged QTc interval in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 15; 31(6):1297-302.
- Tayeb MT, Clark C, Ameyaw MM, Haites NE, Evans DA, Tariq M, Mobarek A, Ofori-Adjei D, McLeod HL. 2000. CYP3A4 promoter variant in Saudi, Ghanaian and Scottish Caucasian populations. *Pharmacogenetics.* 10(8):753-6.
- Thummel KE, Wilkinson GR. 1998. In vitro and in vivo drug interactions involving human CYP3A4. *Annual Reviews, Pharmacology & Toxicology.* 38: 389-430.
- Todesco L, Török M, Krähenbühl S, Wenk M. 2003. Determination of -3858G→A and -164C→A genetic polymorphisms of CYP1A2 in blood and saliva by rapid allelic discrimination: large difference in the prevalence of the -3858G→A mutation between Caucasians and Asians. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 59 (4), 343–346.
- Torres JL, Villoro R, Ramírez T, Zurita B, Hernández P, Lozano R, Franco F. 2003. La salud de la población indígena en México. *Caleidoscopio de la salud.* 55p.
- Turolo S, Tirelli AS, Ferraresso M, Ghio L, Belingheri M, Groppali E, Torresani E, Edefonti A. 2010. Frequencies and roles of CYP3A5, CYP3A4 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms in Italian teenagers after kidney transplantation. *Pharmacol Rep.* 62(6):1159-69.
- Ueng YF, Hsieh CH, Don MJ, Chi CW, Ho LK. 2004. Identification of the main human cytochrome P450 enzymes involved in safrole 1'-hydroxylation. *Chem Res Toxicol.* 17:1151–6.

## VII. BIBLIOGRAFÍA

- Uslu A, Ogus C, Ozdemir T, Bilgen T, Tosun O, Keser I. 2010. The effect of CYP1A2 gene polymorphisms on Theophylline metabolism and chronic obstructive pulmonary disease in Turkish patients. *BMB Rep.* 43 (8): 530-4.
- Van Der, Weide JSW, Steijns L. 1999. Cytochrome P450 enzyme system: genetic polymorphisms and impact on clinical pharmacology. *Ann Clin Biochem.* 36:722-729.
- Veiga MI, Asimus S, Ferreira PE, Martins JP, Cavaco I, Ribeiro V, Hai TN, Petzold MG, Björkman A, Ashton M, Gil JP. 2009. Pharmacogenomics of CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5 and MDR1 in Vietnam. *Eur J Pharmacol.* 65(4):355-63.
- Vélez Storey J, Harriss Clare CJ. 2004. *Guarijíos (Pueblos indígenas del México contemporáneo)* México, CDI: PNUD. 31p. ISBN 970-753-028-6.
- Wan YJ, Poland RH, Han G, Konishi T, Zheng YP, Berman N, Lin KM. 2001. Analysis of the CYP2D6 gene polymorphism and enzyme activity in African-Americans in Southern California. *Pharmacogenetics.* 11; 489-499.
- Wandel C, Witte JS, Hall JM, Stein CM, Wood AJ, Wilkinson GR. 2000. CYP3A activity in African American and European American men: population differences and functional effect of the CYP3A4 \*1B5\_-promoter region polymorphism. *Clin Pharmacol. Ther.* 68: 82–91.
- Wang H, Negishi M. 2003. Transcriptional regulation of cytochrome p450 2B genes by nuclear receptors. *Curr Drug Metab.* 4(6):515-25.
- Wang SM, Zhu AP, Li D, Wang Z, Zhang P, Zhang GL. 2009. Frequencies of genotypes and alleles of the functional SNPs in CYP2C19 and CYP2E1 in mainland Chinese Kazakh, Uygur and Han populations. *J Hum Genet.* 54(6):372-5.
- Wang Z, Hall SD, Maya JF, Li L, Asghar A, Gorski JC. 2003. Diabetes mellitus increases the in vivo activity of cytochrome P-450 2E1 in humans. *Br J Clin Pharmacol.* 55, 77-85.
- Waxman DJ, Chang TK. 2006. Use of 7-ethoxycoumarin to monitor multiple enzymes in the human CYP1, CYP2, and CYP3 families. *Methods Mol Biol.* 320:153–6.
- Werck-Reichhart D, Feyereisen R. 2001. Cytochromes P-450: a success story. *Gen Biol.* 1: 1-8.
- Williams PA, Cosme J, Sridhar Y, Johnson EF, McRee DE. 2000. Mammalian microsomal cytochrome P-450 monooxygenase: structural adaptations for membrane binding and functional diversity. *Mol Cell.* 5: 121-131.
- Womack CJ, Saunders MJ, Bechtel MK, Bolton DJ, Martin M, Luden ND, DunhamW, Hancock M. 2012. The influence of a CYP1A2 polymorphism on the ergogenic effects of caffeine. *J Int Soc Sports Nutr.* 15; 9(1):7.
- Wrighton SA, Schuetz EG, Thummel KE, Shen DD, Korzekwa KR, Watkins PB. 2000. The human CYP3A subfamily: practical considerations. *Drug Metab Rev.* 32 (3-4): 339-61
- Wrighton SA, Stevens JC. 1992. The human hepatics cytochromes P450 involved in drug metabolism. *Crit Rev Toxicol.* 22:1-21.
- Xie HG, Kim RB, Wood AJ, Stein CM. 2001. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 41:815-50.
- Xie HG, Prasad HC, Kim RB, Stein CM. 2002. CYP2C9 allelic variants: ethnic distribution and functional significance. *Adv Drug Deliv Rev.* 54(10):1257-70.
- Xin X, Luan X, Xiao J, Wei D, Wang J, Lu D, Yang S. 2005. Association study of four activity SNPs of CYP3A4 with the precocious puberty in Chinese girls. *Neurosci Lett.* 381: 284–288.
- Yamada S, Onda M, Kato S, Matsuda N, Matsuhisa T, Yamada N, Miki M, Matsukura N. 2001. Genetic differences in CYP2C19 single nucleotide polymorphisms among four Asian populations. *J Gastroenterol* 36:669–672.
- Yamazaki H, Shaw PM, Guengerich FP, Shimada T. 1998. Roles of cytochromes P450 1A2 and 3A4 in the oxidation of estradiol and estrone in human liver microsomes. *ChemResToxicol.* 11:659–65.
- Yang JQ, Morin S, Verstuyft C, Fan LA, Zhang Y, Xu CD, Barbu V, Funck-Brentano C, Jaillon P, Becquemont L. 2003. Frequency of cytochrome P450 2C9 allelic variants in the Chinese and French populations. *Fundam Clin Pharmacol.* 17(3):373-6.
- Yang ZF, Cui HW, Hasi T, Jia SQ, Gong ML, Su XL. 2010. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes 2C9 and 2C19 in a healthy Mongolian population in China. *Genet Mol Res.* 9(3):1844-51.
- Yasar U, Eliasson E, Dahl ML, Johansson I, Ingelman-Sundberg M, Sjöqvist F. 1999. Validation of methods for CYP2C9 genotyping: frequencies of mutant alleles in a Swedish population.

## VII. BIBLIOGRAFÍA

- Biochem Biophys Res Commun. 254: 628–631, Erratum in: Biochem Biophys Res Commun. 258: 227.
- Yasar U, Forslund-Bergengren C, Tybring G, Dorado P, Llerena A, Sjöqvist F, Eliasson E, Dahl ML. 2002. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the CYP2C9 genotype. *Clin Pharmacol Ther.* 71(1):89-98.
  - Yasuhara H. 1994. Ethnic factors in evaluation of drug efficacy and safety. *Nihon Yakurigaku Zasshi.* 104(2):67-78.
  - Yoon YR, Shon JH, Kim MK, Lim YC, Lee HR, Park JY, Cha IJ, Shin JG. 2001. Frequency of cytochrome P-450 2C9 mutant alleles in a Korean population. *Br J Clin Pharmacol.* 51:277-280.
  - Yu BN, Luo CH, Wang D, Wang A, Li Z, Zhang W, Mo W, Zhou HH. 2004. CYP2C9 allele variants in Chinese hypertension patients and healthy controls. *Clin Chim Acta.* 348(1-2):57-61.
  - Yuan R, Madani S, Wei X, Reynolds K, Huang SM. 2002. Evaluation of cytochrome p450 probe substrates commonly used by the pharmaceutical industry to study in vitro drug interactions. *Drug Metab Dispos.* 30:1311-1319.
  - Zalloum I, Hakooz N, Arafat T. 2011. Genetic polymorphism of CYP2C19 in a Jordanian population: influence of allele frequencies of CYP2C19\*1 and CYP2C19\*2 on the pharmacokinetic profile of lansoprazole *Mol Biol Rep.* 39(4):4195-200.
  - Zand N, Tajik N, Moghaddam AS, Milanian I. 2007. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes 2C9 and 2C19 in a healthy Iranian population. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 34, 102–105.
  - Zegura SL, Karafet TM, Zhivotovsky LA, Hammer MF. 2004. High-resolution SNPs and microsatellite haplotypes point to a single, recent entry of Native American Y chromosomes into the Americas. *Mol Biol Evol.* 21(1):164-75.
  - Zhou K, Donnelly L, Burch L, Tavendale R, Doney AS, Leese G, Hattersley AT, McCarthy MI, Morris AD, Lang CC, Palmer CN, Pearson ER. 2010b. Loss of-Function CYP2C9 Variants Improve Therapeutic Response to Sulfonylureas in Type 2 Diabetes: *Clin Pharmacol Ther.* 87(1):52-6.
  - Zhou Q, Yu XM, Lin HB, Wang L, Yun QZ, Hu SN, Wang DM. 2009b. Genetic polymorphism, linkage disequilibrium, haplotype structure and novel allele analysis of CYP2C19 and CYP2D6 in Han Chinese. *Pharmacogenomics J.* 9(6):380-94.
  - Zhou SF, Koh HL, Gao YH, Gong ZY, Lee EJD. 2004. Herbal bioactivation: the good, the bad and the ugly. *Life Sci.* 74:935–68.
  - Zhou SF, Wang B, Yang LP, Liu JP. 2010a. Structure, function, regulation and polymorphism and the clinical significance of human cytochrome P450 1A2. *Drug Metab. Rev.* 42: 268–354.
  - Zhou SF, Yang LP, Zhou ZW, Chan E. 2009a. Insights into substrate specificity, inhibitors, regulation, and polymorphisms and the clinical impact of human cytochrome P450 1A2. *AAPS J.* 11 (3): 481–494.
  - Zhou SF, Zhou ZW, Huang M. 2010. Polymorphisms of human cytochrome P450 2C9 and the functional relevance. *Toxicology.* 278(2):165-88.
  - Zuo LJ, Guo T, Xia DY, Jia LH. 2012. Allele and genotype frequencies of CYP3A4, CYP2C19, and CYP2D6 in Han, Uighur, Hui, and Mongolian Chinese populations. *Genet Test Mol Biomarkers.* 16(2):102-8.

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura		Página
1	Ciclo catalítico del citocromo P-450.	5
2	Alelos importantes de <i>CYP1A2</i> en los seres humanos.	10
3	Polimorfismos del gen <i>CYP2C9</i> .	21
4	Secuencia del gen <i>CYP2C19</i> .	27
5	Grupos indígenas de México.	53
6	ADN genómico en gel de agarosa al 1 %.	57
7	Ancestría en las poblaciones de estudio.	60
8	Frecuencias alélicas de <i>CYP1A2*1F</i> en los grupos de estudio.	61
9	Frecuencia genotípica del <i>CYP1A2*1F</i> en los grupos de estudio.	63
10	Proporción alélica de <i>CYP2C9*1</i> , <i>*2</i> y <i>*3</i> en población indígena del noroeste de México.	66
11	Frecuencias genotípicas de <i>CYP2C9</i> en ocho grupos indígenas de México.	67
12	Diferencias en las frecuencias alélicas del gen <i>CYP2C9</i> entre las poblaciones indígenas mexicanas estudiadas y las reportadas en otras poblaciones.	68
13	Frecuencias alélicas de <i>CYP2C19</i> en población indígena de México.	70
14	Frecuencias genotípicas de <i>CYP2C19</i> en población indígena de México.	71
15	Frecuencia alélica de <i>CYP2C19 *1</i> , <i>*2</i> y <i>*3</i> en grupos indígenas de México.	72
16	Frecuencia alélicas de <i>CYP3A4</i> en población indígena de México.	76
17	Frecuencia genotípica de <i>CYP3A4</i> en población indígena de México.	76

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla		Página
1	Algunas de las diferentes variantes alélicas del gen <i>CYP1A2</i> .	11
2	Frecuencia alélica del gen <i>CYP1A2</i> en diferentes poblaciones.	12
3	Frecuencia genotípica del gen <i>CYP1A2*1F</i> en diferentes poblaciones.	15
4	Sustratos, inhibidores e inductores de <i>CYP1A2</i> .	16
5	Algunas de las diferentes variantes alélicas del gen <i>CYP2C9</i> .	21
6	Frecuencia alélica del gen <i>CYP2C9</i> en diferentes poblaciones.	22
7	Frecuencias genotípicas del gen <i>CYP2C19</i> en diferentes poblaciones.	24
8	Principales sustratos para el <i>CYP2C9</i> .	25
9	Algunos fármacos inhibidores e inductores de la actividad de <i>CYP2C9</i> .	26
10	Algunas variantes alélicas del citocromo <i>CYP2C19</i> .	28
11	Frecuencia alélica del gen <i>CYP2C19</i> en diferentes poblaciones.	31
12	Frecuencia genotípica del gen <i>CYP2C19</i> en diferentes poblaciones.	33
13	Sustratos, Inhibidores e Inductores del gen <i>CYP2C19</i> .	36
14	Lista de variantes alélicas del citocromo <i>CYP3A4</i> .	39
15	Frecuencia alélicas del <i>CYP3A4*1B</i> en diferentes poblaciones.	41
16	Frecuencia genotípicas del <i>CYP3A4*1B</i> en diferentes poblaciones.	42
17	Sustratos, inductores e inhibidores de <i>CYP3A4</i> .	43
18	Poblaciones de estudio y lugar de origen.	53
19	Sondas TaqMan utilizadas para la determinación de las variantes alelicas del <i>CYP2C9</i> , <i>2C19</i> y <i>3A4</i> .	59
20	Frecuencia alélicas y genotípicas de <i>CYP1A2</i> en poblaciones indígenas de México.	61
21	Resultados del análisis estadístico de las comparaciones realizadas entre las poblaciones indígenas estudiadas y las reportadas en el mundo del gen <i>CYP1A2*1F</i> .	64
22	Frecuencias alélicas y genotípicas de <i>CYP2C9</i> en poblaciones indígenas de México.	65
23	Frecuencias alélicas y genotípicas de <i>CYP2C19</i> en poblaciones indígenas del noroeste de México.	69
24	Resultados del análisis estadístico de las comparaciones realizadas entre las poblaciones indígenas estudiadas y las reportadas en el mundo del gen <i>CYP2C19*2</i> .	74
25	Frecuencias alélicas y genotípicas de <i>CYP3A4</i> en las poblaciones de estudio.	75
26	Resultados del análisis estadístico de las comparaciones realizadas entre las poblaciones indígenas estudiadas y las reportadas en el mundo del gen <i>CYP3A4*1B</i> .	78

**ÍNDICE DE ABREVIATURAS**

CYP:	Citocromo P450
IM:	índice Metabólico
MR:	Metabolizador Rápidos
ML:	Metabolizador Lentos
UMs:	Ultra Metabolizadores.
CAR :	Por sus siglas en ingles <i>constitutive active receptor</i>
PXR :	Por sus siglas en ingles <i>pregnane X receptor</i>
Aa:	Aminoácido
Oct-1:	Octámero 1
AP-3:	Proteína Activadora 3
ER:	Receptor de Estrógenos
PR/GR:	Receptor Progesterona/Glucocorticoide
HNF4:	Factor Nuclear Hepático 4
HNF5:	Factor Nuclear Hepático 5
SNP:	Polimorfismo de un solo nucleótido
RNA:	Ácido Ribonucleico
ADNc:	ADN complementario
ADN:	Ácido Desoxirribonucleico
Ha:	Hectárea
M:	Metro
FC:	Frecuencia
dNTPs:	Desoxinucleótidos Trifosfato
CNI:	Indios Canadienses Nativos
HPA:	Hidrocarburos Policíclicos Aromáticos

## AGRADECIMIENTOS

### **A Dios.**

Primero y antes que nada, doy gracias a Dios, por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente.

**A mis tutores** Dr Adrian Llerena y Dr Pedro Dorado, cuya dirección culmino en la presente tesis, gracias por su esfuerzo, dedicación y compromiso ya que sin sus conocimientos y asesoria no hubiera sido posible la culminación de este trabajo de investigación.

Mención especial merece mi amiga y asesora **Dra en C Martha Sosa** quien estuvo codo a codo trabajando conmigo durante el desarrollo de esta Tesis.

Al grupo de trabajo del CIIDIR-IPN. **Dres Lares, y Galaviz** gracias por todo el apoyo que me han brindado a lo largo de este tiempo y sobretodo por su amistad.

### **Papá**

Gracias por haberte convertido en el Ángel de mi Guarda en todo momento.

### **Mamá**

Te agradezco enormemente que seas mi gran amiga, mi aliada, mi ejemplo. Gracia por todo el apoyo que me brindaste en esta Tesis y en mi vida.

### **Alma, Miguel, Momis, Chely**

Gracias hermanos por apoyarme en todo cuanto hizo falta. Los quiero!

### **Fer, Miguel, Michelle, Dany, Andrea, Diego y Aylene**

Gracias sobrinos, sin esos momentos tan especiales que paso con ustedes no me hubiera despejado lo suficiente para seguir adelante.

### **A la maestra Francelia Arechiga**

Muchas gracias por adoptarme como parte de su gran familia.

A mis compañeros, amigos y demás personas que de una u otra manera contribuyeron al desarrollo adecuado de mi formación y de este trabajo.

#### 4. FINANCIAMIENTO

Los estudios que configuran la presente Tesis han sido cofinanciados por:



**CONACYT** Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología ([conacyt.gob.mx](http://conacyt.gob.mx)). Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social. **FONSEC 2009-1. Clave 113063**



**AEXCID** Cooperación Extremeña of Junta de Extremadura (9IA006; 11IA002), Gobierno de Extremadura y coordinado por la **RIBEF** (Red Iberoamericana de Farmacogenética y Farmacogenómica; [www.ribef.com](http://www.ribef.com)).

Pedro Dorado Hernández está contratado dentro del Programa “Miguel Servet” del Instituto de Salud Carlos III (CP06/0030), Ministerio de Ciencia e Innovación. Fondo Social Europeo de la Comunidad Europea (FEDER).

La presente Tesis Doctoral ha sido realizada en colaboración con el Centro de Investigación Clínica del Área de Salud de Badajoz. CICAB. Hospital Universitario Infanta Cristina. Badajoz

## 5. PUBLICACIONES

Sosa-Macías Martha Lazalde-Ramos Blanca, Galaviz-Hernández Carlos, Rangel-Villalobos Héctor, Salazar-Flores Joel, Martínez-Sevilla Víctor Manuel, Martínez-Fierro Margarita L, Dorado P, Wong M-L, Licinio J, Llerena A. **Influence of European admixture on the frequency of CYP2C9\*2 allelic variant in Indigenous groups from northwestern of Mexico.** The Pharmacogenomics Journal (*Enviado*).

Rangel-Villalobos H, Martínez-Sevilla VM, Salazar-Flores J, Martínez-Cortez G, Muñoz-Valle JF, Galaviz-Hernández C, Lazalde-Ramos BP, Sosa-Macías M. **Forensic Parameters for 15 STRs in Eight Amerindian populations from the North and West of Mexico.** Forensic Science International: Genetics (*enviado*).

Sosa-Macías Martha Lazalde-Ramos Blanca, Galaviz-Hernández Carlos, Dorado P, Llerena A. **Distribution of CYP2C19 polymorphisms in eight Amerindian groups from Northwest Mexico** (*Por enviar*).

Sosa-Macías Martha, Rangel-Villalobos Héctor, Lazalde-Ramos Blanca, Galaviz-Hernández Carlos, Martínez-Cortez GI, Llerena A. **CYP3A4\*1B and CYP3A5\*3 genotype distributions in thirteen Indigenous populations from Northwest and South Mexico** (*Por enviar*).