

Farmacogenética del tratamiento antirretroviral

Margalida Rotger^a, Rubin Lubomirov^b, Sonia Rodríguez-Novoa^c, Pablo Barreiro^c, por el Grupo de Estudio del Sida (GeSIDA)

^aInstitute of Microbiology, University Hospital, Lausanne, Switzerland. ^bServicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

^cUnidad de Farmacocinética, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Carlos III, Madrid, España.

Existe una gran variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento antirretroviral debida a la influencia de diferentes factores: ambientales, sexo del individuo, enfermedades asociadas, interacciones con otros fármacos y genéticos. Variaciones genéticas en proteínas implicadas en el transporte o el metabolismo de los fármacos antirretrovirales pueden influir en su eficacia. Los factores genéticos también pueden influir en la aparición de efectos adversos asociados al tratamiento y en la respuesta virológica e inmunológica. En esta revisión describimos los aspectos más relevantes de la farmacogenética del tratamiento antirretroviral.

Palabras clave: Farmacogenética. Virus de la inmunodeficiencia humana. Tratamiento antirretroviral.

Pharmacogenetics of antiretroviral therapy

There is marked interindividual variability in the response to antiretroviral therapy due to various factors such as environment, gender, underlying disease, concurrent drugs, and genetics. Genetic variations in transporters and metabolizing enzymes may be a key determinant in treatment efficacy. Genetic factors may also contribute to individual susceptibility to adverse reactions and treatment response. In this review we described the most important aspects of the pharmacogenetics of antiretroviral therapy.

Key words: Pharmacogenetics. HIV. Antiretroviral therapy.

Introducción

Existe una gran variabilidad interindividual en la eficacia y la susceptibilidad a los efectos adversos de los fármacos. Esta variabilidad se debe a la influencia combinada de diferentes factores: ambientales, sexo del individuo,

enfermedades asociadas, interacciones con otros fármacos y genéticos. La farmacogenética estudia las características genéticas del individuo y su influencia en la respuesta al tratamiento. Esto es importante en el tratamiento clínico de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) debido a la necesidad de pautar un tratamiento crónico y a la elevada prevalencia de efectos adversos asociados. Variaciones genéticas en ciertas proteínas implicadas en el transporte o el metabolismo de los fármacos antirretrovirales pueden influir en su eficacia. Los factores genéticos también pueden influir en la aparición de efectos adversos asociados al tratamiento y en la respuesta virológica e inmunológica. En esta revisión, describimos los aspectos más relevantes de la farmacogenética del tratamiento antirretroviral.

Variaciones genéticas en proteínas transportadoras

Existen 2 grupos principales de proteínas transportadoras: las que exportan los fármacos desde el interior celular al medio extracelular y las que facilitan la entrada de los fármacos al interior celular. Dentro del primer grupo encontramos la glucoproteína P (Pg-p) que transporta múltiples sustratos entre los que se encuentran los inhibidores de la proteasa (IP). La Pg-p, que es el producto del gen *ABCB1* (*MDR1*), es una de las más estudiadas en cuanto a la identificación de polimorfismos genéticos. Uno de los más relevantes es el 3435C > T en el exón 26. Este polimorfismo está asociado con una alteración de la expresión de la proteína y la estabilidad del ARN mensajero, aunque no provoca un cambio en el aminoácido correspondiente (isoleucina)^{1,2}. Numerosos estudios realizados para establecer la relación de este polimorfismo y otros, como el del exón 21 (2677G > T/A), con la farmacocinética de diferentes IP y del efavirenz han dado resultados controvertidos³⁻¹¹.

Otros transportadores, como los de la familia de las proteínas asociadas con la resistencia a diversos fármacos (MRP), podrían también influir en la disposición de los fármacos antirretrovirales, aunque no hay datos concluyentes. Las MRP1 y MRP2 transportan una gran cantidad de aniones orgánicos, incluidos los IP¹². Colombo et al³ evaluaron la relación de diferentes polimorfismos en *ABCC1* y *ABCC2* (los genes que codifican para los transportadores MRP1 y MRP2, respectivamente) y los valores intracelulares de nelfinavir. Los autores concluyeron que no había ningún efecto de estos polimorfismos. Owen et al¹³ demostraron un efecto del polimorfismo 260G > C en *ABCC1* y los valores plasmáticos de nevirapina. Las proteínas transportadoras MRP4 y MRP5 participan en el trans-

Correspondencia: Dra. M. Rotger.
Institute of Microbiology,
Rue de Bugnon, 48, 1011 Lausanne, Switzerland.
Correo electrónico: margalida.rotger@hospvd.ch

Margalida Rotger tiene una beca del Fondo de Investigación Sanitaria (beca BF03/0005). Rubin Lubomirov tiene un contrato de formación en investigación para profesionales con formación sanitaria especializada cofinanciado por el Fondo de Investigación Sanitaria y el Hospital Universitario La Paz (CM04/00157).

porte de adefovir, tenofovir y diferentes inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN), como azidotimidina, lamivudina, zalcitabina y estavudina¹⁴⁻¹⁶. Numerosos polimorfismos han sido identificados en estos transportadores¹⁷. Un estudio de Kiser et al apunta a una relación entre el polimorfismo 3463A > G en *ABCC4* (gen que codifica para el transportador MRP4) y la farmacocinética de tenofovir. Los individuos heterocigotos o homocigotos para el alelo raro presentaban un aumento de la concentración plasmática e intracelular de tenofovir, así como una disminución de su aclaramiento renal¹⁸. Estos resultados necesitan confirmación debido al reducido número de pacientes estudiados (n = 27).

Dentro del grupo de proteínas que facilitan la entrada de los fármacos al interior celular están los transportadores de aniones orgánicos y los de cationes orgánicos. Numerosos fármacos, entre los que se encuentran adefovir, tenofovir, y diferentes ITIAN e IP son sustratos de estos transportadores¹⁹. Se han descrito polimorfismos genéticos que afectan a la actividad de ambos transportadores^{20,21}, aunque su influencia sobre la disposición de los fármacos antirretrovirales está todavía por determinar.

Variaciones genéticas en enzimas metabólicas

El metabolismo de los fármacos se divide en 2 fases: la fase I, que incluye reacciones de oxidación, reducción o hidrólisis; y la fase II, en la que tienen lugar reacciones de conjugación con compuestos endógenos para dotar al fármaco de mayor polaridad y facilitar su excreción del organismo. Uno de los grupos de enzimas más importantes de la fase I es el citocromo (CYP) P-450. Se trata de un grupo amplio y complejo de proteínas metabolizadoras que, en el ser humano, son codificadas por 57 genes divididos en 18 familias y varios pseudogenes. Cinco isoenzimas del CYP (CYP3A4, CYP3A5, CYP2C19, CYP2D6 y CYP2B6) participan en el metabolismo de los fármacos antirretrovirales. Los polimorfismos genéticos en estas enzimas pueden resultar en un fenotipo metabolizador débil o por el contrario en un fenotipo metabolizador ultrarrápido debido a un fenómeno de duplicación genética. Numerosos polimorfismos se han identificado en las isoenzimas CYP, la mayoría de ellos son raros en la población general (frecuencia alélica < 1-2%) y algunos sólo se han descrito en grupos étnicos determinados²².

El CYP3A4 y CYP3A5 son las isoenzimas más abundantes (constituyen el 25-40% del contenido hepático de P-450) y las que presentan el espectro más amplio, ya que metabolizan el 50% de los fármacos, incluidos la mayoría de los IP y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITIAN). Ambas enzimas son polimórficas, hay 20 alelos descritos para CYP3A4 y 11 para CYP3A5. El efecto de los polimorfismos -392A > G en la región 5' del gen *CYP3A4* (*CYP3A4*1B*), el 6986A > G en el intrón 3 (*CYP3A5*3*) y el 14690G > A en el exón 7 (*CYP3A5*6*), han sido evaluados en la farmacocinética de efavirenz^{4,6,10}, nelfinavir^{5,6,10} y saquinavir^{23,24}. Los resultados disponibles hasta el momento no demuestran ningún efecto significativo de estas variantes en la farmacocinética del efavirenz y el nelfinavir. Al contrario, 2 estudios independientes han demostrado una asociación

del *CYP3A5*3* con una disminución de la eliminación urinaria de saquinavir^{23,24}. Las diferencias en los valores de expresión de los CYP3A parecen más relevantes en el metabolismo de los fármacos que los polimorfismos genéticos²⁵. Un estudio reciente de Lamba et al²⁶ ha demostrado una relación entre el polimorfismo 2677G > T de *MDR1* con los valores de expresión de CYP3A4 en hígado e intestino.

Para el *CYP2C19* hay 21 alelos descritos. Un solo estudio describe una asociación entre el 681G > A (*CYP2C19*2*) y valores plasmáticos de nelfinavir. Individuos heterocigotos u homocigotos para el alelo raro presentaban valores más altos de este IP en comparación con los individuos homocigotos para el alelo común. El mismo estudio también demostró una tendencia hacia una disminución de fallo virológico en individuos heterocigotos⁵.

El CYP2D6 es el más polimórfico de todas las isoenzimas CYP con 59 alelos descritos. Un solo estudio ha analizado el efecto de 3 alelos no funcionales (*CYP2D6*3*, *2D6*4* y *2D6*6*) en la farmacocinética de nelfinavir y efavirenz. Individuos homocigotos o heterocigotos para estos polimorfismos presentaban concentraciones plasmáticas más altas de ambos fármacos¹⁰. Estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que esta isoenzima no es la más importante para el metabolismo de estos fármacos.

CYP2B6 es una isoenzima que ha ganado importancia en los últimos años al demostrarse su participación en el metabolismo de importantes fármacos como el efavirenz. Ha demostrado ser polimórfico (28 alelos descritos) especialmente en población de raza negra²⁷. Diferentes estudios han demostrado una asociación significativa entre el 516G > T en el exón 4 (marcador del alelo *CYP2B6*6*) y valores plasmáticos elevados de ITIAN (efavirenz y nevirapina)^{4,7,28,29}. El 983T > C en el exón 7 (marcador del alelo *CYP2B6*16* y **18*) también se ha asociado con valores plasmáticos elevados de efavirenz³⁰. Las concentraciones de efavirenz extremadamente elevadas las encontramos en individuos con 2 copias de alelos no funcionales, generalmente una copia de *CYP2B6*6* con otra copia de **6*, **11* o **18*, o nuevos alelos como **27* y **28*³¹.

Reguladores de las proteínas transportadoras y de las enzimas metabólicas

La gran variabilidad interindividual en la expresión y función de las proteínas transportadoras y las enzimas metabólicas no puede explicarse completamente por interacciones farmacológicas o polimorfismos genéticos. Todo esto indica que los reguladores de su transcripción contribuyen a estas diferencias. El receptor de pregnano X (PXR) y el receptor de androstano constitutivo (CAR) son miembros de la superfamilia de receptores nucleares que, cuando son activados por ligandos, regulan la transcripción de diferentes genes, entre ellos varias enzimas CYP y *ABCB1*³²⁻³⁴. Los polimorfismos genéticos en *PXR* y *CAR* han sido descritos con una frecuencia alélica muy baja en la población general ($\leq 3\%$), excepto el 79C > T (*PXR*2*), que es frecuente en población de raza negra (15-22%)³⁵⁻⁴⁰. Su efecto en la disposición de los fármacos antirretrovirales está todavía por determinar.

Variaciones genéticas en la α 1-glucoproteína ácida

La α 1-glucoproteína ácida, también llamada orosomu-coide, es una proteína de fase aguda que se une principalmente a los IP. Esta unión puede incidir en el efecto farmacológico ya que disminuye la fracción libre de fármaco. Existen 2 proteínas ORM1 y ORM2. La ORM1 es polimórfica, con 3 alelos *ORM1*F1*, *ORM1*F2*, *ORM1*S* descritos; *ORM1*F1* y **S* son bastante frecuentes mientras que **F2* es un alelo raro^{41,42}. Colombo et al⁴³ han evaluado la influencia de la concentración plasmática de estas proteínas y sus polimorfismos genéticos en la farmacocinética de indinavir, lopinavir y nelfinavir, y pudieron determinar que afectaban el aclaramiento aparente de indinavir y en menor medida el de lopinavir. El aclaramiento aparente de indinavir era significativamente más alto en individuos **F1*F1* que **F1*S* y **S*S*.

Susceptibilidad genética a los efectos adversos del tratamiento antirretroviral

Las complicaciones del tratamiento antirretroviral en las que se ha encontrado predisposición genética incluyen reacciones de hipersensibilidad, dislipidemias, lipodistrofia, neurotoxicidad central, hiperbilirrubinemia y pancreatitis (tabla 1). Determinados alelos del complejo mayor de histocompatibilidad están asociados con un riesgo de hipersensibilidad al abacavir y nevirapina⁴⁴⁻⁴⁶. Tres estudios han identificado varios polimorfismos genéticos en *APOE* y *APOC3* como marcadores de riesgo para dislipidemias⁴⁷⁻⁴⁹. Un estudio reciente de Arnedo et al⁵⁰ ha relacionado 5 genes (*APOE/APOC3/APOA5/CETP/ABCA1*) de un total de 12 estudiados con el riesgo de dislipidemia, y se demuestra que la predisposición genética a presentar este efecto adverso se debe al efecto combinado de varios genes. La lipodistrofia como efecto adverso se ha asociado a

TABLA 1. Predicción genética de eficacia y posibles complicaciones del tratamiento antirretroviral

Fármaco	Gen/alelo estudiado	Consecuencias en el tratamiento antirretroviral	Referencia bibliográfica
Saquinavir	<i>CYP3A5*3</i>	Asociado a una disminución de la eliminación urinaria	23,24
Nelfinavir	<i>CYP2C19*2</i> (<i>MDR1</i> 3435C > T) ^a (<i>CYP2D6*3</i> , <i>2D6*4</i> y <i>2D6*6</i>) ^a	Posible efecto en las concentraciones plasmáticas	3,5,6,9,10
Efavirenz	Varios alelos no funcionales de <i>CYP2B6</i> , principalmente <i>2B6*6</i> (<i>CYP3A4*1B</i>) ^a (<i>CYP3A5*3</i>) ^a (<i>CYP2D6*3</i> , <i>2D6*4</i> y <i>2D6*6</i>) ^a	Asociado a concentraciones plasmáticas extremadamente elevadas El genotipado puede servir para identificar individuos con un fenotipo metabolizador lento Disminuir la aparición de efectos neurotóxicos asociados al tratamiento Posible efecto en las concentraciones plasmáticas	4,6,10,29,31
Tenofovir	(<i>ABCC4</i> 3463A > G) ^a	Asociado a un aumento de la concentración plasmática e intracelular así como una disminución del aclaramiento renal	18
Ritonavir boosted IP	Diferentes variantes de <i>APOE</i> , <i>APOC3</i> , <i>APOA5</i> , <i>CETP</i> , y <i>ABCA1</i>	Asociados a un aumento del riesgo de hipertrigliceridemia grave Identificar individuos con alto riesgo de tener valores bajos de cHDL	47-50
Atazanavir	<i>UGT1A1*28</i> , <i>SLCO1B1*1b</i> , <i>SLCO1B1*5</i>	Asociado a un aumento del riesgo de hiperbilirrubinemia	53,54
Didanosina	Diferentes variantes de <i>SPINK-1</i> y <i>CFTR</i>	Asociados a un aumento del riesgo de pancreatitis	56
Indinavir	<i>UGT1A1*28</i> , <i>SLCO1B1*1b</i> , <i>SLCO1B1*5</i> , <i>UGT1A1*6</i>	Asociado a un aumento del riesgo de hiperbilirrubinemia. La influencia de <i>UGT1A1*6</i> sólo se ha demostrado en pacientes asiáticos	53-55
Abacavir	<i>HLA-B*5701</i>	Asociados a un aumento del riesgo de reacciones de hipersensibilidad principalmente en individuos de raza blanca	44,45,71
Nevirapina	<i>CYP2B6*6</i> <i>HLA-DRB1*0101</i>	Asociado a concentraciones plasmáticas elevadas Alto valor predictivo negativo de las reacciones de hipersensibilidad	13,29,46

^aResultados que necesitan confirmación.

cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; IP: inhibidor de la proteasa.

Consultar www.hiv-pharmacogenomics.org y <http://www.imm.ki.se/cypalleles/> para actualización de la información.

un polimorfismo en el promotor de $\text{TNF-}\alpha$ (-238G > A)^{51,52}. La aparición de neurotoxicidad se ha asociado principalmente al tratamiento con efavirenz, el alelo *CYP2B6**6 ha demostrado ser un buen marcador tanto en la fase temprana del tratamiento⁴ como en la crónica²⁹. La hiperbilirrubinemia es un efecto adverso asociado al tratamiento con atazanavir y en menor medida a indinavir. Un polimorfismo en el promotor del gen que codifica para UGT1A1 (alelo *UGT1A1**28) causante del síndrome de Gilbert y 2 polimorfismos en *SLCO1B1* (alelos *SLCO1B1**1b y *5), gen que codifica para el transportador de bilirrubina OATP1B1, se han relacionado con la hiperbilirrubinemia asociada al tratamiento con atazanavir en individuos de raza blanca^{53,54}. Otro polimorfismo en UGT1A1 (alelo *UGT1A1**6) se ha relacionado con la hiperbilirrubinemia asociada al tratamiento con indinavir en pacientes asiáticos⁵⁵. La aparición de pancreatitis se ha asociado principalmente al tratamiento con didanosina; un estudio ha demostrado la influencia de polimorfismos en *CFTR* y *SPINK-1* (genes que codifican para la proteína reguladora de conducción transmembránica de la fibrosis quística y la proteína inhibidora de la tripsina secretora pancreática, respectivamente) y el riesgo de pancreatitis en pacientes infectados por el VIH⁵⁶.

Influencia de factores genéticos en la respuesta virológica e inmunológica

Aparte de afectar a los valores plasmáticos del fármaco, algunos polimorfismos pueden influir en la respuesta virológica e inmunológica al tratamiento antirretroviral. La presencia del polimorfismo CCR5Δ32, en el coreceptor utilizado por el VIH para entrar en la célula, se ha asociado con una mejor respuesta virológica⁵⁷⁻⁶⁰ e inmunológica^{59,60} al tratamiento. Sin embargo, otros estudios no han encontrado ningún efecto⁶¹⁻⁶³. Diferencias en el diseño del estudio, el tamaño y la homogeneidad de la muestra y la eficacia del tratamiento dificultan la comparación de resultados entre estudios diferentes.

Tres estudios indican cierta repercusión del polimorfismo 3435C > T en el gen *ABCB1* en la respuesta virológica tanto en pacientes sin tratamiento previo⁶⁴ como en los que han recibido tratamiento antirretroviral previo^{5,6}. En cuanto a su relación con la respuesta inmunológica son menos consistentes probablemente debido al mayor número de variables que intervienen en su control. Únicamente el estudio de Fellay et al¹⁰ demuestra que individuos con el alelo 3435T presentan un aumento significativo de los linfocitos CD4 a los 6 meses de iniciar tratamiento. Otros estudios, en cambio, no demuestran ningún efecto de este polimorfismo, tanto en la respuesta virológica como en la inmunológica^{8,9,65-67}.

Conclusiones

El número de estudios farmacogenéticos está aumentando rápidamente⁶⁸ y se plantea la cuestión de si estamos preparados para aplicar los resultados a la práctica clínica. Actualmente, la mayoría de estudios se ha centrado en el efecto de polimorfismos en un solo gen. Sin embargo la respuesta farmacológica es más compleja con la partici-

pación de múltiples genes relacionados entre ellos y con factores no genéticos. El principal objetivo del proyecto HapMap fue crear una base de datos de las variaciones genéticas existentes en el genoma humano⁶⁹. Una vez que se conozca un número elevado de polimorfismos en múltiples genes y su frecuencia en diferentes grupos étnicos, podrán utilizarse para relacionar la "huella genética" de cada individuo con su perfil de respuesta al tratamiento más probable. Todavía queda trabajo por hacer, y la aplicación sistemática de los tests genéticos al tratamiento de la infección por el VIH en un futuro próximo parece poco probable. Sin embargo, tests farmacogenéticos concretos para situaciones clínicas determinadas son una realidad. En el año 2005 la Food and Drug Administration estadounidense aprobó la utilización de un test para detectar el alelo *UGT1A1**28 en pacientes con cáncer de colon candidatos a recibir tratamiento con irinotecán⁷⁰. La aplicación de tests concretos en el tratamiento de la infección por el VIH puede también ser una realidad⁷¹.

Fuentes consultadas

www.hiv-pharmacogenomics.org Página de acceso público donde se recoge información acerca de la farmacogenética del tratamiento antirretroviral.

<http://www.imm.ki.se/cypalleles/> Página principal del comité de nomenclatura de los diferentes alelos existentes del citocromo P-450.

<http://www.hapmap.org> Página principal del International HapMap project.

Bibliografía

- Hoffmeyer S, Burk O, Von RO, Arnold HP, Brockmoller J, John A, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:3473-8.
- Wang D, Johnson AD, Papp AC, Kroetz DL, Sadee W. Multidrug resistance polypeptide 1 (MDR1, ABCB1) variant 3435C > T affects mRNA stability. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15:693-704.
- Colombo S, Soranzo N, Rotger M, Sprenger R, Bleiber G, Furrer H, et al. Influence of ABCB1, ABCC1, ABCC2, and ABCG2 haplotypes on the cellular exposure of nelfinavir in vivo. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15:599-608.
- Haas DW, Ribaud HJ, Kim RB, Tierney C, Wilkinson GR, Gulick RM, et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Trials Group study. *AIDS*. 2004;18:2391-400.
- Haas DW, Smeaton LM, Shafer RW, Robbins GK, Morse GD, Labbe L, et al. Pharmacogenetics of long-term responses to antiretroviral regimens containing Efavirenz and/or Nelfinavir: an Adult AIDS Clinical Trials Group Study. *J Infect Dis*. 2005;192:1931-42.
- Saitoh A, Singh KK, Powell CA, Fenton T, Fletcher CV, Brundage R, et al. An MDR1-3435 variant is associated with higher plasma nelfinavir levels and more rapid virologic response in HIV-1 infected children. *AIDS*. 2005;19:371-80.
- Tsuchiya K, Gatanaga H, Tachikawa N, Teruya K, Kikuchi Y, Yoshino M, et al. Homozygous CYP2B6 *6 (Q172H and K262R) correlates with high plasma efavirenz concentrations in HIV-1 patients treated with standard efavirenz-containing regimens. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;319:1322-6.
- Winzer R, Langmann P, Zilly M, Tollmann F, Schubert J, Klinker H, et al. No influence of the P-glycoprotein genotype (MDR1 C3435T) on plasma levels of lopinavir and efavirenz during antiretroviral treatment. *Eur J Med Res*. 2003;8:531-4.
- Zhu D, Taguchi-Nakamura H, Goto M, Odawara T, Nakamura T, Yamada H, et al. Influence of single-nucleotide polymorphisms in the multidrug resistance-1 gene on the cellular export of nelfinavir and its clinical implication for highly active antiretroviral therapy. *Antivir Ther*. 2004;9:929-35.
- Fellay J, Marzolini C, Meaden ER, Back DJ, Buclin T, Chave JP, et al. Response to antiretroviral treatment in HIV-1-infected individuals with allelic variants of the multidrug resistance transporter 1: a pharmacogenetics study. *Lancet*. 2002;359:30-6.
- Rodríguez NS, Barreiro P, Rendon A, Barrios A, Corral A, Jiménez-Nacher I, et al. Plasma levels of atazanavir and the risk of hyperbilirubinemia are

- predicted by the 3435C > T polymorphism at the multidrug resistance gene 1. *Clin Infect Dis*. 2006;42:291-5.
12. Huisman MT, Smit JW, Schinkel AH. Significance of P-glycoprotein for the pharmacology and clinical use of HIV protease inhibitors. *AIDS*. 2000;14:237-42.
13. Owen A, Cook C, Youle M, Back DJ, Khoo SH. Multi-locus host genetic influences on nevirapine pharmacokinetics. 7th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy; 2006 20-22 April; Lisbon, Portugal.
14. Schuetz JD, Connelly MC, Sun D, Paibir SG, Flynn PM, Srinivas RV, et al. MRP4: A previously unidentified factor in resistance to nucleoside-based antiviral drugs. *Nat Med*. 1999;5:1048-51.
15. Wijnholds J, Mol CA, Van Deemter L, De Haas M, Scheffer GL, Baas F, et al. Multidrug-resistance protein 5 is a multispecific organic anion transporter able to transport nucleotide analogs. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:7476-81.
16. Ray AS, Vela JE, Robinson KL, Cihlar T, Rhodes GR. Efflux of tenofovir by the multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4) is not affected by HIV protease inhibitors. 7th International Workshop on Adverse Drug Reactions and Lipodystrophy in HIV; 2005 13-16 November; Dublin, Ireland.
17. Saito S, Iida A, Sekine A, Miura Y, Ogawa C, Kawachi S, et al. Identification of 779 genetic variations in eight genes encoding members of the ATP-binding cassette, subfamily C (ABCC/MRP/CFTR). *J Hum Genet*. 2002;47:147-71.
18. Kiser JJ, Aquilante CL, Anderson PL, Wolfe P, Carten ML, Fletcher CV. Effect of multidrug resistance proteins 2 and 4 polymorphisms on tenofovir pharmacokinetics in HIV-infected patients. 7th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy; 2006 20-22 April; Lisbon, Portugal.
19. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Renal tubular transporters and antiviral drugs: an update. *AIDS*. 2005;19:455-62.
20. Fujita T, Brown C, Carlson EJ, Taylor T, De la Cruz M, Johns SJ, et al. Functional analysis of polymorphisms in the organic anion transporter, SLC22A6 (TAO1). *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15:201-9.
21. Kerb R, Brinkmann U, Chatskaia N, Gorbunov D, Gorboulev V, Mornhinweg E, et al. Identification of genetic variations of the human organic cation transporter hOCT1 and their functional consequences. *Pharmacogenetics*. 2002;12:591-5.
22. Rotger M, Csajka C, Telenti A. Genetic, ethnic and gender differences in the pharmacokinetics of antiretroviral agents. *Current HIV/AIDS reports*. 2006;3:118-25.
23. Frohlich M, Hoffmann MM, Burhenne J, Mikus G, Weiss J, Haefeli WE. Association of the CYP3A5 A6986G (CYP3A5*3) polymorphism with saquinavir pharmacokinetics. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58:443-4.
24. Mouly SJ, Matheny C, Paine MF, Smith G, Lamba J, Lamba V, et al. Variation in oral clearance of saquinavir is predicted by CYP3A5*1 genotype but not by enterocyte content of cytochrome P-450 3A5. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78:605-18.
25. Eap CB, Buclin T, Cucchia G, Zullino D, Hustert E, Bleiber G, et al. Oral administration of a low dose of midazolam (75 microg) as an in vivo probe for CYP3A activity. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004;60:237-46.
26. Lamba J, Strom S, Venkataramanan R, Thummel KE, Lin YS, Liu W, et al. MDR1 genotype is associated with hepatic cytochrome P-450 3A4 basal and induction phenotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79:325-38.
27. Klein K, Lang T, Saussele T, Barbosa-Sicard E, Schunck WH, Eichelbaum M, et al. Genetic variability of CYP2B6 in populations of African and Asian origin: allele frequencies, novel functional variants, and possible implications for anti-HIV therapy with efavirenz. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15:861-73.
28. Rodríguez-Novoa S, Barreiro P, Rendon A, Jiménez-Nacher I, González-Lahoz J, Soriano V. Influence of 516G > T polymorphisms at the gene encoding the CYP450-2B6 isoenzyme on efavirenz plasma concentrations in HIV-infected subjects. *Clin Infect Dis*. 2005;40:1358-61.
29. Rotger M, Colombo S, Furrer H, Bleiber G, Buclin T, Lee BL, et al. Influence of CYP2B6 polymorphism on plasma and intracellular concentrations and toxicity of efavirenz and nevirapine in HIV-infected patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15:1-5.
30. Wang J, Sonnerborg A, Rane A, Josephson F, Lundgren S, Stahle L, et al. Identification of a novel specific CYP2B6 allele in Africans causing impaired metabolism of the HIV drug efavirenz. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16:191-8.
31. Rotger M, Colombo S, Cavassini M, Furrer H, Elzi L, Gunthard HF, et al. Genetic variability of CYP2B6 in individuals with extremely high efavirenz plasma concentrations. 13th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections; 2006; February 5-8; Denver, Colorado.
32. Chang TK, Bandiera SM, Chen J. Constitutive androstane receptor and pregnane X receptor gene expression in human liver: interindividual variability and correlation with CYP2B6 mRNA levels. *Drug Metab Dispos*. 2003;31:7-10.
33. Owen A, Chandler B, Back DJ, Khoo SH. Expression of pregnane-X-receptor transcript in peripheral blood mononuclear cells and correlation with MDR1 mRNA. *Antivir Ther*. 2004;9:819-21.
34. Synold TW, Dussault I, Forman BM. The orphan nuclear receptor SXR coordinately regulates drug metabolism and efflux. *Nat Med*. 2001;7:584-90.
35. Bosch TM, Deenen M, Prunzel R, Smits PH, Schellens JH, Beijnen JH, et al. Screening for polymorphisms in the PXR gene in a Dutch population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62:395-9.
36. Hustert E, Zibat A, Presecan-Siedel E, Eiselt R, Mueller R, Fuss C, et al. Natural protein variants of pregnane X receptor with altered transactivation activity toward CYP3A4. *Drug Metab Dispos*. 2001;29:1454-9.
37. Ikeda S, Kurose K, Ozawa S, Sai K, Hasegawa R, Komamura K, et al. Twenty-six novel single nucleotide polymorphisms and their frequencies of the NR113 (CAR) gene in a Japanese population. *Drug Metab Pharmacokin*. 2003;18:413-8.
38. Koyano S, Kurose K, Ozawa S, Saeki M, Nakajima Y, Hasegawa R, et al. Eleven novel single nucleotide polymorphisms in the NR112 (PXR) gene, four of which induce non-synonymous amino acid alterations. *Drug Metab Pharmacokin*. 2002;17:561-5.
39. Koyano S, Kurose K, Saito Y, Ozawa S, Hasegawa R, Komamura K, et al. Functional characterization of four naturally occurring variants of human pregnane X receptor (PXR): one variant causes dramatic loss of both DNA binding activity and the transactivation of the CYP3A4 promoter/enhancer region. *Drug Metab Dispos*. 2004;32:149-54.
40. Zhang J, Kuehl P, Green ED, Touchman JW, Watkins PB, Daly A, et al. The human pregnane X receptor: genomic structure and identification and functional characterization of natural allelic variants. *Pharmacogenetics*. 2001;11:555-72.
41. Yuasa I, Weidinger S, Umetsu K, Suenaga K, Ishimoto G, Eap BC, et al. Orosomucoid system: 17 additional orosomucoid variants and proposal for a new nomenclature. *Vox Sang*. 1993;64:47-55.
42. Yuasa I, Umetsu K, Vogt U, Nakamura H, Nanba E, Tamaki N, et al. Human orosomucoid polymorphism: molecular basis of the three common ORM1 alleles, ORM1*F1, ORM1*F2, and ORM1*S. *Hum Genet*. 1997;99:393-8.
43. Colombo S, Buclin T, Decosterd L, Telenti A, Furrer H, Lee-Tauber B, et al. Orosomucoid (alpha(1)-acid glycoprotein) plasma concentration and genetic variants: Effects on human immunodeficiency virus protease inhibitor clearance and cellular accumulation. *Clin Pharmacol Ther*. 2006;80:307-18.
44. Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet*. 2002;359:1121-2.
45. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*. 2002;359:727-32.
46. Martin AM, Nolan D, James I, Cameron P, Keller J, Moore C, et al. Predisposition to nevirapine hypersensitivity associated with HLA-DRB1*0101 and abrogated by low CD4 T-cell counts. *AIDS*. 2005;19:97-9.
47. Behrens G, Schmidt HH, Stoll M, Schmidt RE. ApoE genotype and protease-inhibitor-associated hyperlipidaemia. *Lancet*. 1999;354:76.
48. Fauvel J, Bonnet E, Ruidavets JB, Ferrieres J, Toffoletti A, Massip P, et al. An interaction between apo C-III variants and protease inhibitors contributes to high triglyceride/low HDL levels in treated HIV patients. *AIDS*. 2001;15:2397-406.
49. Tarr PE, Taffe P, Bleiber G, Furrer H, Rotger M, Martinez R, et al. Modeling the influence of APOC3, APOE, and TNF polymorphisms on the risk of antiretroviral therapy-associated lipid disorders. *J Infect Dis*. 2005;191:1419-26.
50. Arnedo M, Taffe P, Furrer H, Hirschel B, Battegay M, Weber R, et al. Modeling the influence of polymorphisms of several genes involved in lipid metabolism on the risk of antiretroviral therapy-associated dyslipidemia. 13th Conference of Retroviruses and Opportunistic Infections; 2006; February 5-8; Denver, Colorado.
51. Maher B, Alfirevic A, Vilar FJ, Wilkins EG, Park BK, Pirmohamed M. TNF-alpha promoter region gene polymorphisms in HIV-positive patients with lipodystrophy. *AIDS*. 2002;16:2013-8.
52. Nolan D, Moore C, Castley A, Sayer D, Mamotte C, John M, et al. Tumour necrosis factor-alpha gene -238G/A promoter polymorphism associated with a more rapid onset of lipodystrophy. *AIDS*. 2003;17:121-3.
53. Rotger M, Taffe P, Bleiber G, Gunthard HF, Furrer H, Vernazza P, et al. Gilbert syndrome and the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. *J Infect Dis*. 2005;192:1381-6.
54. Rotger M, Taffe P, Bleiber G, Gunthard HF, Furrer H, Vernazza P, et al. Contribution of genetic polymorphisms in UGT1A1 and SLC01B1 to the development of antiretroviral therapy-associated hyperbilirubinemia. 45th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2006 December 16-19 2005; Washington, DC.
55. Boyd MA, Srasuebkul P, Ruxrungtham K, Mackenzie PI, Uchaipichat V, Stek M Jr, et al. Relationship between hyperbilirubinaemia and UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1) polymorphism in adult HIV-infected Thai patients treated with indinavir. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16:321-9.

56. Felley C, Morris MA, Wonkam A, Hirschel B, Flepp M, Wolf K, et al. The role of CFTR and SPINK-1 mutations in pancreatic disorders in HIV-positive patients: a case-control study. *AIDS*. 2004;18:1521-7.
57. Bogner JR, Lutz B, Klein HG, Pollerer C, Troendle U, Goebel FD. Association of highly active antiretroviral therapy failure with chemokine receptor 5 wild type. *HIV Med*. 2004;5:264-72.
58. Brumme ZL, Henrick BM, Brumme CJ, Hogg RS, Montaner JS, Harrigan PR. Short communication. Association of the CCR5delta32 mutation with clinical response and > 5-year survival following initiation of first triple antiretroviral regimen. *Antivir Ther*. 2005;10:849-53.
59. Guerin S, Meyer L, Theodorou I, Boufassa F, Magierowska M, Goujard C, et al. CCR5 delta32 deletion and response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2000;14:2788-90.
60. Valdez H, Purvis SF, Lederman MM, Fillingame M, Zimmerman PA. Association of the CCR5delta32 mutation with improved response to antiretroviral therapy. *JAMA*. 1999;282:734.
61. Bratt G, Karlsson A, Leandersson AC, Albert J, Wahren B, Sandstrom E. Treatment history and baseline viral load, but not viral tropism or CCR-5 genotype, influence prolonged antiviral efficacy of highly active antiretroviral treatment. *AIDS*. 1998;12:2193-202.
62. O'Brien TR, McDermott DH, Ioannidis JP, Carrington M, Murphy PM, Havlir DV, et al. Effect of chemokine receptor gene polymorphisms on the response to potent antiretroviral therapy. *AIDS*. 2000;14:821-6.
63. Wit FW, Van Rij RP, Weverling GJ, Lange JM, Schuitemaker H. CC chemokine receptor 5 delta32 and CC chemokine receptor 2 64I polymorphisms do not influence the virologic and immunologic response to antiretroviral combination therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected patients. *J Infect Dis*. 2002;186:1726-32.
64. Brumme ZL, Dong WW, Chan KJ, Hogg RS, Montaner JS, O'Shaughnessy MV, et al. Influence of polymorphisms within the CX3CR1 and MDR-1 genes on initial antiretroviral therapy response. *AIDS*. 2003;17:201-8.
65. Haas DW, Wu H, Li H, Bosch RJ, Lederman MM, Kuritzes D, et al. MDR1 gene polymorphisms and phase 1 viral decay during HIV-1 infection: an adult AIDS Clinical Trials Group study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34:295-8.
66. Nasi M, Borghi V, Pinti M, Bellodi C, Lugli E, Maffei S, et al. MDR1 C3435T genetic polymorphism does not influence the response to antiretroviral therapy in drug-naive HIV-positive patients. *AIDS*. 2003;17:1696-8.
67. Verstuyft C, Marcellin F, Morand-Joubert L, Launay O, Brendel K, Mentre F, et al. Absence of association between MDR1 genetic polymorphisms, indinavir pharmacokinetics and response to highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2005;19:2127-31.
68. Meyer UA. Pharmacogenetics – five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nat Rev Genet*. 2004;5:669-76.
69. Altshuler D, Brooks LD, Chakravarti A, Collins FS, Daly MJ, Donnelly P. A haplotype map of the human genome. *Nature*. 2005;437:1299-320.
70. FDA Clears Genetic Test That Advances Personalized Medicine. Test Helps Determine Safety of Drug Therapy. Disponible en: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2005/NEW01220.html>
71. Hughes AR, Mosteller M, Bansal AT, Davies K, Haneline SA, Lai EH, et al. Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. *Pharmacogenomics*. 2004;5:203-11.