

FARMACOGENÓMICA

UNIDADE DE FARMACOGENÉTICA

CARTÃO FARMACOGENÉTICO PGX60/4000 - PERFIL GENÉTICO

PACIENTE
#ID
DATA NASCIMENTO
#HISTORIAL

NAME SURNAME
00000000X
N/D
000000

MÉDICO RESPONSÁVEL
DATA APLICAÇÃO

Dr. Ramón Cacabelos García
12/02/2020

NAME SURNAME

000000

CARTÃO FARMACOGENÉTICO PGX60/4000 - PERFIL GENÉTICO

OBJETO
















O Cartão Farmacogenético EuroEspes contém o seu Perfil Farmacogenético para que você e seu médico saibam o tipo de medicamento que você pode usar e os medicamentos que deve evitar ou consumir em doses adequadas. Este Perfil Farmacogenético analisa os genes mais relevantes que codificam proteínas (enzimas e transportadores) envolvidas nos mecanismos ADME (Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção) de medicamentos. Esta informação de suas características farmacogenéticas permite otimizar e utilizar adequadamente mais do 80% dos medicamentos comumente usados no mundo.

MÉTODO

Obtenção de DNA por purificação com kit QIAamp DNA Blood Mini (QIAGEN). Quantificação de DNA por espectrofotometria, em um biofotômetro, medindo a absorvância em um comprimento de onda de 260 nm. Amplificação por RT-PCR usando sondas TaqMan no OpenArray 12K Flex (Thermo Fisher Scientific) em 60 genes relacionados à capacidade de resposta a medicamentos.

RESULTADO

METABOLISMO DA FASE I

CYP1A1 cytochrome P450 family 1 subfamily A member 1	RESPOSTA ANORMAL	ATIVIDADE ALTERADA	15.21 %	CC	
Mudança no tratamento ou ajuste de dose para ser avaliado pelo médico.					
CYP1A2 cytochrome P450 family 1 subfamily A member 2	METABOLIZADOR ULTRARRÁPIDO (UM)	ATIVIDADE AUMENTADA	12.64 %	*1D/*1F	
Mudança no tratamento ou ajuste de dose para ser avaliado pelo médico.					
CYP1B1 cytochrome P450 family 1 subfamily B member 1	METABOLIZADOR NORMAL (NM)	ATIVIDADE NORMAL	26.01 %	CC	
Use dosagem normal sem riscos adicionais.					
CYP2A6 cytochrome P450 family 2 subfamily A member 6	METABOLIZADOR NORMAL (NM)	ATIVIDADE NORMAL	86.49 %	*1A/*1A	
Use dosagem normal sem riscos adicionais.					
CYP2B6 cytochrome P450 family 2 subfamily B member 6	METABOLIZADOR NORMAL (NM)	ATIVIDADE NORMAL	57.76 %	*1A/*1A	
Use dosagem normal sem riscos adicionais.					
CYP2C9 cytochrome P450 family 2 subfamily C member 9	METABOLIZADOR NORMAL (NM)	ATIVIDADE NORMAL	59.29 %	*1A/*1A	
Use dosagem normal sem riscos adicionais.					
CYP2C19 cytochrome P450 family 2 subfamily C member 19	METABOLIZADOR INTERMEDIÁRIO (IM)	ATIVIDADE DEFICIENTE. ENZIMA MUTADA PARCIAL	17.64 %	*1A/*2A	
Ajuste de dose a ser avaliado pelo médico.					
CYP2D6 cytochrome P450 family 2 subfamily D member 6	METABOLIZADOR ULTRA-RÁPIDO (UM)	ATIVIDADE AUMENTADA. DUPLICIDADE OU MULTIPLICIDADE ENZIMÁTICA	7.84 %	*1A/*1XN	
Mudança no tratamento ou ajuste de dose para ser avaliado pelo médico.					
CYP2E1 cytochrome P450 family 2 subfamily E member 1	METABOLIZADOR NORMAL (NM)	ATIVIDADE NORMAL	79.21 %	*1A/*1A	
Use dosagem normal sem riscos adicionais.					
CYP3A4 cytochrome P450 family 3 subfamily A member 4	METABOLIZADOR NORMAL (NM)	ATIVIDADE NORMAL	75.69 %	*1A/*1A	
Use dosagem normal sem riscos adicionais.					
CYP3A5 cytochrome P450 family 3 subfamily A member 5	METABOLIZADOR NORMAL (NM)	ATIVIDADE NORMAL	88.36 %	*3A/*3A	
Use dosagem normal sem riscos adicionais.					
CYP4F2 cytochrome P450 family 4 subfamily F member 2	METABOLIZADOR NORMAL (NM)	ATIVIDADE NORMAL	57.76 %	GG	
Use dosagem normal sem riscos adicionais.					
DPYD dyhydropyrimidine dehydrogenase	METABOLIZADOR NORMAL (NM)	ATIVIDADE NORMAL	94.09 %	*1/*1	
Use dosagem normal sem riscos adicionais.					
G6PD glucose-6-phosphate dehydrogenase	ATIVIDADE NORMAL	ATIVIDADE NORMAL. SEM MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	99.96 %	*1/*1	
Use dosagem normal sem riscos adicionais.					
MAOB monoamine oxidase B	RESPOSTA ANORMAL	ATIVIDADE ALTERADA	20.25 %	AA	
Mudança no tratamento ou ajuste de dose para ser avaliado pelo médico.					

NAME SURNAME

000000

METABOLISMO DA FASE II
CEST1 carboxylesterase 1

 RESPOSTA ANORMAL ATIVIDADE ALTERADA
 Mudança no tratamento ou ajuste de dose para ser avaliado pelo médico.

0.1 %

GG


CHAT choline O-acetyltransferase

 RESPOSTA ANORMAL ATIVIDADE ALTERADA
 Mudança no tratamento ou ajuste de dose para ser avaliado pelo médico.

14.44 %

AA


COMT catechol O-methyltransferase

 RESPOSTA DEFICIENTE ATIVIDADE ALTERADA
 Ajuste de dose a ser avaliado pelo médico.

50 %

GA


GSTM1 glutathione S-transferase mu 1

 DELEÇÃO PARCIAL ATIVIDADE DIMINUIDA
 Facilita a excreção de drogas, substâncias cancerígenas e toxinas contaminantes.

38.48 %

*1/*0


GSTP1 glutathione S-transferase pi 1

METABOLIZADOR NORMAL (NM) ATIVIDADE NORMAL

32.38 %

*1A/*1A


GSTT1 glutathione S-transferase theta 1

 DELEÇÃO PARCIAL ATIVIDADE DIMINUIDA
 Facilita a excreção de drogas, substâncias cancerígenas e toxinas contaminantes.

49.82 %

*1/*0


NAT2 N-acetyltransferase 2

 ACETILADOR INTERMEDIÁRIO ATIVIDADE DEFICIENTE. ENZIMA MUTADA PARCIAL
 Ajuste de dose a ser avaliado pelo médico.

0.02 %

*4/*5E


SOD2 superoxide dismutase 2

 ATIVIDADE REDUCIDA CAPACIDADE ANTIOXIDANTE REDUCIDA
 Reduz o potencial oxidante dos produtos superóxido.

21.16 %

CC


SOD3 superoxide dismutase 3

 ATIVIDADE NORMAL CAPACIDADE ANTIOXIDANTE NORMAL
 Reduz o potencial oxidante dos produtos superóxido.

98.01 %

CC


TPMT thiopurine S-methyltransferase

 METABOLIZADOR NORMAL (NM) ATIVIDADE NORMAL
 Use dosagem normal sem riscos adicionais.

86.49 %

*1/*1


UGT1A1 UDP glucuronosyl transferase family 1 member A1

 METABOLIZADOR NORMAL (NM) ATIVIDADE NORMAL
 Use dosagem normal sem riscos adicionais.

98.01 %

*1/*1


TRANSPORTADORES
ABCB1 ATP binding cassette subfamily B member 1

 ALTA RESISTÊNCIA ATIVIDADE ALTERADA. SUPEREXPRESSÃO DE ABCB1 (RESISTÊNCIA A MÚLTIPLOS FÁRMACOS)
 Mudança no tratamento ou coadministração com inibidores da P-gp (quimiosensibilizadores) a serem avaliados pelo médico.

28.09 %

*1/*1


ABCC2 ATP binding cassette subfamily C member 2

 RESISTÊNCIA INTERMEDIÁRIA ATIVIDADE ALTERADA. EXPRESSÃO DE ABCC2 PARCIALMENTE AUMENTADA
 Ajuste de dose a ser avaliado pelo médico.

4.44 %

*1/*3


ABCG2 ATP binding cassette subfamily G member 2

 ALTA RESISTÊNCIA ATIVIDADE ALTERADA. SUPEREXPRESSÃO DE ABCG2
 Mudança no tratamento ou ajuste de dose para ser avaliado pelo médico.

82.81 %

CC


FABP2 fatty acid binding protein 2

 RESPOSTA ANORMAL ATIVIDADE ALTERADA
 Mudança no tratamento ou ajuste de dose para ser avaliado pelo médico.

44.22 %

GA


SLC2A2 solute carrier family 2 member 2

 RESPOSTA DEFICIENTE ATIVIDADE DEFICIENTE. DIMINUIÇÃO DA CAPACIDADE DO TRANSPORTADOR
 Ajuste de dose a ser avaliado pelo médico.

24.08 %

AG


SLC2A9 solute carrier family 2 member 9

 RESPOSTA NORMAL ATIVIDADE NORMAL. CAPACIDADE DE TRANSPORTE NORMAL
 Use dosagem normal sem riscos adicionais.

62.41 %

GG


SLC6A2 solute carrier family 6 member 2

 RESPOSTA DEFICIENTE ATIVIDADE DEFICIENTE. DIMINUIÇÃO DA CAPACIDADE DO TRANSPORTADOR
 Ajuste de dose a ser avaliado pelo médico.

46.08 %

AG


SLC6A3 solute carrier family 6 member 3

 RESPOSTA DEFICIENTE ATIVIDADE DEFICIENTE. DIMINUIÇÃO DA CAPACIDADE DO TRANSPORTADOR
 Ajuste de dose a ser avaliado pelo médico.


















37.5 %

CA



NAME SURNAME

000000

SLC6A4	solute carrier family 6 member 4				
RESPOSTA NORMAL	CAPACIDADE DE TRANSPORTE NORMAL	67.24 %	AA		
Use dosagem normal sem riscos adicionais.					
SLC22A1	solute carrier family 22 member 1				
RESPOSTA NORMAL	ATIVIDADE NORMAL. CAPACIDADE DE TRANSPORTE NORMAL	70.56 %	AA		
Use dosagem normal sem riscos adicionais.					
SLC30A8	solute carrier family 30 member 8				
RESPOSTA ANORMAL	ATIVIDADE DEFICIENTE. DIMINUIÇÃO DA CAPACIDADE DO TRANSPORTADOR	51.84 %	CC		
Mudança no tratamento ou ajuste de dose para ser avaliado pelo médico.					
SLC39A8	solute carrier family 39 member 8				
RESPOSTA NORMAL	ATIVIDADE NORMAL. CAPACIDADE DE TRANSPORTE NORMAL	92.16 %	GG		
Use dosagem normal sem riscos adicionais.					
SLC01B1	solute carrier organic anion transporter member 1B1				
RESPOSTA NORMAL	CAPACIDADE DE TRANSPORTE NORMAL	70.56 %	*1/*1		
Use dosagem normal sem riscos adicionais.					
MECANÍSTICOS					
ADRA2A	adrenoceptor alpha 2A				
RESPOSTA DEFICIENTE	ATIVIDADE ALTERADA	38.48 %	CG		
Ajuste de dose a ser avaliado pelo médico.					
ADRB2	adrenoceptor beta2				
RESPOSTA DEFICIENTE	ATIVIDADE ALTERADA	47.58 %	AG		
Ajuste de dose a ser avaliado pelo médico.					
ADRB3	adrenoceptor beta 3				
RESPOSTA NORMAL	ATIVIDADE NORMAL	84.64 %	AA		
Use dosagem normal sem riscos adicionais.					
AGT	angiotensinogen				
RESPOSTA DEFICIENTE	ATIVIDADE ALTERADA	42 %	TC		
Ajuste de dose a ser avaliado pelo médico.					
APOE	apolipoprotein E				
RESPOSTA NORMAL	ATIVIDADE NORMAL	73.96 %	*3/*3		
Use dosagem normal sem riscos adicionais.					
BCHE	butyrylcholinesterase				
RESPOSTA NORMAL	ATIVIDADE NORMAL	65.61 %	GG		
Use dosagem normal sem riscos adicionais.					
CHRNA7	cholinergic receptor nicotinic alpha 7 subunit				
RESPOSTA DEFICIENTE	ATIVIDADE ALTERADA	47.58 %	CT		
Ajuste de dose para ser avaliado pelo médico.					
DRD2	dopamine receptor D2				
RESPOSTA ANORMAL	ATIVIDADE ALTERADA	35.42 %	GT		
Mudança no tratamento ou ajuste de dose para ser avaliado pelo médico.					
GABRA1	gamma-aminobutyric acid type A receptor Alpha 1 subunit				
RESPOSTA NORMAL	ATIVIDADE NORMAL	54.76 %	AA		
Use dosagem normal sem riscos adicionais.					
HMGCR	3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase				
RESPOSTA ANORMAL	ATIVIDADE ALTERADA	18.49 %	GG		
Mudança no tratamento ou ajuste de dose para ser avaliado pelo médico.					
HTR2A	5-hydroxytryptamine receptor 2A				
RESPOSTA ANORMAL	ATIVIDADE ALTERADA	48.72 %	AG		
Mudança no tratamento ou ajuste de dose para ser avaliado pelo médico.					
HTR2C	5-hydroxytryptamine receptor 2C				
RESPOSTA ANORMAL	ATIVIDADE ALTERADA	75.69 %	CC		
Mudança no tratamento ou ajuste de dose para ser avaliado pelo médico.					
IFNL3	interferon lambda 3				
RESPOSTA NORMAL	ATIVIDADE NORMAL	68.89 %	TT		
Use dosagem normal sem riscos adicionais.					
MTHFR	methylenetetrahydrofolate reductase				
RESPOSTA DEFICIENTE	ATIVIDADE ALTERADA	37.5 %	CT		
Ajuste de dose a ser avaliado pelo médico.					

NAME SURNAME

000000

<p>NBEA neurobeachin</p> <p>RESPOSTA ANORMAL ATIVIDADE ALTERADA</p> <p>Mudança no tratamento ou ajuste de dose para ser avaliado pelo médico.</p>	70.56 %	TT	■
<p>OPRM1 mu-type opioid receptor</p> <p>RESPOSTA DEFICIENTE ATIVIDADE ALTERADA</p> <p>Mudança no tratamento ou ajuste de dose para ser avaliado pelo médico.</p>	11.28 %	AG	■
<p>PPARG peroxisome proliferator activated receptor gamma</p> <p>RESPOSTA ANORMAL ATIVIDADE ALTERADA</p> <p>Mudança no tratamento ou ajuste de dose para ser avaliado pelo médico.</p>	77.44 %	CC	■
<p>PRKCE protein kinase C epsilon</p> <p>RESPOSTA NORMAL ATIVIDADE NORMAL</p> <p>Use dosagem normal sem riscos adicionais.</p>	17.64 %	TT	■
<p>PTGS2 prostaglandin-endoperoxide synthase 2</p> <p>RESPOSTA ANORMAL ATIVIDADE ALTERADA</p> <p>Mudança no tratamento ou ajuste de dose para ser avaliado pelo médico.</p>	9.61 %	CC	■
<p>RYR1 ryanodine receptor 1</p> <p>RESPOSTA NORMAL ATIVIDADE NORMAL</p> <p>Use dosagem normal sem riscos adicionais.</p>	98.01 %	CC	■
<p>VKORC1 vitamin K epoxide reductase complex subunit 1</p> <p>ALTA SENSIBILIDADE BAIXA ATIVIDADE PROMOTORA E DIMINUIÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA</p> <p>Mudança no tratamento ou ajuste de dose para ser avaliado pelo médico.</p>	15.21 %	AA	■

Médico Responsável:

Elaborado por:

DATA: 00/00/0000

NAME SURNAME

000000

GENES ANALISADOS

CYP1A1	cytochrome P450 family 1 subfamily A member 1 GENE ID: 1543 OMIM: 108330 LOCUS: 15q24.1 dbSNP: rs1378942 POLIMORFISMO: *c.-66+2306C>A CYP1A1 codifica um membro da superfamília do citocromo P450 de enzimas. As proteínas do citocromo P450 são monooxigenases que catalisam muitas reações envolvidas no metabolismo e síntese de colesterol, esteróides e outros lípidios. Essa proteína localiza-se no retículo endoplasmático e sua expressão é induzida por alguns hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP), alguns dos quais são encontrados na fumaça do cigarro. O substrato endógeno da enzima é desconhecido; no entanto, é capaz de metabolizar alguns PAHs em intermediários carcinogênicos. O gene tem sido associado ao risco de câncer de pulmão. Um membro da família relacionada, CYP1A2, está localizado a aproximadamente 25 kb do CYP1A1 no cromossomo 15. O splicing alternativo resulta em múltiplas variantes de transcrição que codificam isoformas distintas.
CYP1A2	cytochrome P450 family 1 subfamily A member 2 GENE ID: 1544 OMIM: 124060 LOCUS: 15q24.1 dbSNP: rs2069514, rs35694136, rs762551 POLIMORFISMO: *1C, g.-3860G>A, *1D, g.-2467delT, *1F, g.-163C>A Atividade de oxidorreductasa: Os citocromos P450 são um grupo de monooxigenasas hemo-tiolado. Nos microsomas hepáticos, esta enzima participa numa via de transporte de eletrões dependente do NADPH. Oxida uma variedade de compostos estruturalmente não relacionados, incluindo esteroides, ácidos grasos e xenobióticos. A cafeína é metabolizada principalmente pelo CYP1A2 no fígado através de uma desmetilação inicial de N3. Também atua no metabolismo da aflatoxina B1 e do paracetamol. Participa da bioativação de amins carcinogêneas aromáticas e heterocíclicas. Catalisa a hidroxilação de amins heterocíclicas-N e o O-deetilação de fenacetina. O CYP1A2 metaboliza de 5 a 10% dos medicamentos comumente usados em clínica. O CYP1A2 desempenha um papel fundamental no metabolismo de muitos medicamentos amplamente utilizados, incluindo a clozapina, imipramina, cafeína, fluvoxamina, acetaminofeno, fenacetina, teofilina, tacrina e outros. Além disso, o CYP1A2 ativa muitas amins aromáticas, sendo uma enzima chave na carcinogênese química. Diversos estudos sobre o metabolismo dependente de CYP1A2 da cafeína ou fenacetina demonstraram que esta enzima é expressada no fígado humano de modo variável entre indivíduos, o que sugere um controlo polimórfico da atividade da enzima.
CYP1B1	cytochrome P450 family 1 subfamily B member 1 GENE ID: 1545 OMIM: 601771 LOCUS: 2p22.2 dbSNP: rs1056836 POLIMORFISMO: c.1294C>G, Leu432Val Este gene codifica um membro da superfamília do citocromo P450 de enzimas. As proteínas do citocromo P450 são monooxigenasas que catalisam muitas reações envolvidas no metabolismo e síntese de colesterol, esteróides e outros lípidios. A enzima codificada por esse gene localiza-se no retículo endoplasmático e metaboliza procarcinógenos como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e 17beta-estradiol. Mutações neste gene foram associadas ao glaucoma congênito primário; portanto, acredita-se que a enzima também metabolize uma molécula sinalizadora envolvida no desenvolvimento ocular, possivelmente um esteróide.
CYP2A6	cytochrome P450 family 2 subfamily A member 6 GENE ID: 1548 OMIM: 122720 LOCUS: 19q13.2 dbSNP: rs28399433 POLIMORFISMO: *9, g.-48T>G Codifica um membro da superfamília do citocromo P450 de enzimas. As proteínas do citocromo P450 são monooxigenasas que catalisam muitas reações envolvidas no metabolismo e síntese de colesterol, esteróides e outros lípidios. Esta proteína localiza-se no retículo endoplasmático e sua expressão é induzida pelo fenobarbital. A enzima é conhecida por hidroxilar a cumarina e também metaboliza nicotina, aflatoxina B1, nitrosaminas e alguns produtos farmacêuticos. Diz-se que indivíduos com certas variantes alélicas têm um fenótipo metabolizador ruim, o que significa que eles não metabolizam eficientemente a cumarina ou a nicotina. Esse gene faz parte de um grande conjunto de genes do citocromo P450 das subfamílias CYP2A, CYP2B e CYP2F no cromossomo 19q. O gene era anteriormente conhecido como CYP2A3; no entanto, foi renomeado CYP2A6.
CYP2B6	cytochrome P450 family 2 subfamily B member 6 GENE ID: 1555 OMIM: 123930 LOCUS: 19q13.2 dbSNP: rs3745274 POLIMORFISMO: *6, c.516G>T, Gln172His Codifica um membro da superfamília do citocromo P450 de enzimas. As proteínas do citocromo P450 são monooxigenasas que catalisam muitas reações envolvidas no metabolismo e síntese de colesterol, esteróides e outros lípidios. Esta proteína localiza-se no retículo endoplasmático e sua expressão é induzida pelo fenobarbital. Sabe-se que a enzima metaboliza alguns xenobióticos, como os medicamentos anticancerígenos ciclofosfamida e ifosfamida. Variantes de transcrição para esse gene foram descritas; no entanto, ainda não foi resolvido se esses transcritos são de fato produzidos por esse gene ou por um pseudogene intimamente relacionado, o CYP2B7. Tanto o gene quanto o pseudogene estão localizados no meio de um pseudogene CYP2A encontrado em um grande conjunto de genes do citocromo P450 das subfamílias CYP2A, CYP2B e CYP2F no cromossomo 19q.
CYP2C9	cytochrome P450 family 2 subfamily C member 9 GENE ID: 1559 OMIM: 601130 LOCUS: 10q23.33 dbSNP: rs1799853, rs1057910, rs28371686, rs9332131, rs7900194, rs28371685 POLIMORFISMO: *2A, c.430C>T, *3A, c.1075A>C, *5, c.1080C>A, *6, c.817delA, *8, c.449G>T, *11, c.1003C>T Atividade da hidroxilasa esteroide: Os citocromos P450 são um grupo de monooxigenasas hemo-tiolato. Nos microsomas hepáticos, esta enzima participa numa via de transporte de eletrões dependentes de NADPH. Oxida uma variedade de compostos estruturalmente não relacionados, incluindo esteroides, ácidos grasos e xenobióticos. Esta enzima contribui a ampla variabilidade farmacocinética do metabolismo de fármacos tais como S-warfarina, diclofenaco, fenitoína, tolbutamida e losartán. O CYP2C9 metaboliza 15% dos medicamentos usados em clínica. 35% dos caucasóides são portadores de uma variante de metabolização lenta desta enzima, que metaboliza medicamentos envolvidos na biotransformação de bloqueadores da angiotensin II, anti-inflamatórios não esteróides, profármacos de alquilação antitumoral, sulfonilureas e muitos outros. De especial interesse são alguns medicamentos com um índice terapêutico estreito como o caso da S-warfarina, tolbutamida e fenitoína, que são anomalias na atividade enzimática de CYP2C9 e que provocam problemas no ajuste de dose e toxicidade. As indicações para a análise do CYP2C9 incluem a ausência de efeito terapêutico ou a presença de efeitos colaterais na administração de medicamentos metabolizados por esta enzima.
CYP2C19	cytochrome P450 family 2 subfamily C member 19 GENE ID: 1557 OMIM: 124020 LOCUS: 10q23.33 dbSNP: rs12248560, rs4244285 POLIMORFISMO: *17, g.-806C>T, *2A, c.681G>A Atividade da hidroxilasa esteroide. Responsável pelo metabolismo de uma série de agentes terapêuticos, como o fármaco anticonvulsante S-mefenitoina, omeprazol, proguanil, certos barbitúricos, diazepam, propranolol, citalopram e imipramina. O CYP2C19 metaboliza 5-10% dos fármacos comumente usados na clínica. 2-6% dos europeus, 15-20% dos japoneses e 10-20% dos africanos são portadores de uma variante de metabolização lenta desta enzima. No entanto, existe uma grande variabilidade entre os diferentes grupos populacionais. Por exemplo, a percentagem de metabolizadores lentos da Polinésia varia entre 38% e 79% dependendo da ilha. O CYP2C19 é uma importante enzima que metaboliza o fármaco que catalisa a biotransformação de muitos fármacos clinicamente úteis, tais como antidepressivos, barbitúricos, inibidores da bomba de prótons, antimaláricos e quimioterapêuticos.

NAME SURNAME

000000

CYP2D6 cytochrome P450 family 2 subfamily D member 6

GENE ID: 1565 OMIM: 124030 LOCUS: 22q13.2 dbSNP: rs35742686 rs3892097 rs5030655 rs28371725 CNV POLIMORFISMO: *3A, g.2549delA *4A, g.1846G>A *6A, g.1707T>del *41, g.2988G>A *1xN, *5, indel

Atividade da hidroxilase esteroide: Responsável pelo metabolismo de muitos medicamentos e produtos químicos ambientais que se oxidam. Está envolvida no metabolismo de vários medicamentos tais como antiarrítmicos, antagonistas de adrenoreceptores e antidepressivos tricíclicos.

O CYP2D6 metaboliza 25% dos medicamentos prescritos totais. Entre 7-14% da população são metabolizadores lentos da enzima variante, e 7% são metabolizadores ultrarrápidos. O 35% transporta um CYP2D6 variante não funcional, que particularmente aumenta o risco de reações adversas em pacientes com poli-medicação. Entre os medicamentos que são relacionados com a estrutura, incluindo esteroides, ácidos gordos e xenobióticos. A enzima também hidroxila o etopósido e catalisa a 4-beta-hidroxilação do colesterol (pode catalisar a 25-hidroxilação do colesterol in vitro).

CYP2E1 cytochrome P450 family 2 subfamily D member 6

GENE ID: 1571 OMIM: 124040 LOCUS: 10q26.3 dbSNP: rs3813867 rs6413420 POLIMORFISMO: *5, g.-1293G>C *7, g.-71G>T

Atividade hidroxilase esteroide. Metaboliza vários precarcinógenos, drogas e solventes em metabólitos reativos. Desativa vários medicamentos e xenobióticos e também bioativa muitos substratos xenobióticos para suas formas hepatotóxicas ou carcinogênicas.

CYP3A4 cytochrome P450 family 3 subfamily A member 4

GENE ID: 1576 OMIM: 124010 LOCUS: 7q22.1 dbSNP: rs2242480 rs35599367 POLIMORFISMO: *1G, g.20230G>A *22, g.20493C>T

Atividade 25-hidroxilase da vitamina D3: Os citocromos P450 são um grupo de monooxigenasas hemo-tiolado. Nos microsomas hepáticos, esta enzima participa de uma via de transporte de elétrons dependente do NADPH. Executa uma variedade de reações de oxidação (p. ex., A oxidação de cafeína, sulfoxidação de omeprazol e hidroxilação de midazolam) de compostos não relacionados com a estrutura, incluindo esteroides, ácidos gordos e xenobióticos. A enzima também hidroxila o etopósido e catalisa a 4-beta-hidroxilação do colesterol (pode catalisar a 25-hidroxilação do colesterol in vitro).

O CYP3A4/5 metaboliza aproximadamente metade dos fármacos de uso clínico. Cerca de 5% dos europeus transportam uma variante metabolizadora CYP3A4 de atuação lenta ou intermediária. A prevalência de variantes para o CYP3A5 difere amplamente, dependendo da etnia. Os indivíduos de ascendência africana têm uma maior prevalência de fenótipos metabolizadores rápidos ou ultrarrápidos. O CYP3A4 e o CYP3A5 estão intimamente relacionados, metabolizando os mesmos fármacos. Os substratos para estas enzimas incluem opióides para a dor, as estatinas, agentes quimioterapêuticos e os anticoncepcionais orais combinados.

CYP3A5 cytochrome P450 family 3 subfamily A member 5

GENE ID: 1577 OMIM: 605325 LOCUS: 7q22.1 dbSNP: rs776746 POLIMORFISMO: *3A, g.6986A>G

Atividade 25-hidroxilase da vitamina D3: Os citocromos P450 são um grupo de monooxigenasas hemo-tiolado. Nos microsomas hepáticos, esta enzima participa de uma via de transporte de elétrons dependente do NADPH. Executa uma variedade de reações de oxidação (p. ex., A oxidação de cafeína, sulfoxidação de omeprazol e hidroxilação de midazolam) de compostos não relacionados com a estrutura, incluindo esteroides, ácidos gordos e xenobióticos. A enzima também hidroxila o etopósido e catalisa a 4-beta-hidroxilação do colesterol (pode catalisar a 25-hidroxilação do colesterol in vitro).

O CYP3A4/5 metaboliza aproximadamente metade dos fármacos de uso clínico. Cerca de 5% dos europeus transportam uma variante metabolizadora CYP3A4 de atuação lenta ou intermediária. A prevalência de variantes para o CYP3A5 difere amplamente, dependendo da etnia. Os indivíduos de ascendência africana têm uma maior prevalência de fenótipos metabolizadores rápidos ou ultrarrápidos. O CYP3A4 e o CYP3A5 estão intimamente relacionados, metabolizando os mesmos fármacos. Os substratos para estas enzimas incluem opióides para a dor, as estatinas, agentes quimioterapêuticos e os anticoncepcionais orais combinados.

CYP4F2 cytochrome P450 family 4 subfamily F member 2

GENE ID: 8529 OMIM: 604426 LOCUS: 19p13.12 dbSNP: rs2108622 POLIMORFISMO: c.1297G>A

Este gene codifica um membro da superfamília do citocromo P450 de enzimas. As proteínas do citocromo P450 são monooxigenasas que catalisam muitas reações envolvidas no metabolismo e síntese de colesterol, esteróides e outros lipídios. Esta proteína localiza-se no retículo endoplasmático. A enzima inicia o processo de inativação e degradação do leucotrieno B4, um potente mediador da inflamação. Esse gene faz parte de um aglomerado de genes do citocromo P450 no cromossomo 19. Outro membro dessa família, o CYP4F11, fica a aproximadamente 16 kb de distância.

DPYD dihydropyrimidine dehydrogenase

GENE ID: 1806 OMIM: 612779 LOCUS: 1p21.3 dbSNP: rs55886062 rs3918290 rs67376798 POLIMORFISMO: *13, c.1679T>G, Ile560Ser *2A, 1905+1G>A/C *949V, c.2846A>T

A proteína codificada por esse gene é uma enzima catabólica de pirimidina e o fator inicial e limitador de taxa na via do catabolismo de uracilo e timidina. Mutações nesse gene resultam em deficiência de di-hidropirimidina desidrogenase, um erro no metabolismo da pirimidina associado à timina-uracilúria e um risco aumentado de toxicidade em pacientes com câncer que recebem quimioterapia com 5-fluorouracil. Foram encontradas duas variantes de transcrição que codificam isoformas diferentes para esse gene.

G6PD glucose-6-phosphate dehydrogenase

GENE ID: 2539 OMIM: 305900 LOCUS: Xq28 dbSNP: rs1050828 rs5030868 POLIMORFISMO: c.202G>A, Val68Met c.563C>T, Ser188Phe

G6PD codifica para a glucose-6-fosfato desidrogenase: Esta proteína é uma enzima citosólica codificada por um gene "housekeeping" ligado ao cromossomo X, cuja principal função é produzir NADPH, um dador de elétrons chave na defesa contra agentes oxidantes e em reações de redução biosintéticas. O G6PD destaca-se pela diversidade genética. Muitas variantes da G6PD foram descritas, principalmente originadas por mutações sem sentido, com uma ampla gama de níveis de atividade enzimática e associadas a sintomas clínicos. A deficiência de G6PD pode causar icterícia neonatal, hemólise aguda ou anemia hemolítica esferocítica aguda crônica. Foram descritas muitas variantes transcricionais deste gene que codificam diferentes isoformas da enzima. Na via da hexose monofosfato, a G6PD é responsável pelo único processo de síntese de NADPH que ocorre nos eritrócitos maduros, onde o ciclo do ácido cítrico está ausente, e por esta razão, a deficiência de G6PD tem efeitos fisiológicos adversos. Também produz pentoses necessárias para a síntese de ácidos nucleicos. As variantes da G6PD são divididas em 5 classes com base no seu nível de atividade enzimática. São elas a classe 1: deficiência enzimática com anemia hemolítica não esferocítica crônica; classe 2: deficiência enzimática grave (menos de 10%); classe 3: deficiência enzimática de moderada a leve (10-60%); classe 4: deficiência enzimática muito leve ou inexistente (60%); classe 5: aumento da atividade enzimática.

MAOB monoamine oxidase B

GENE ID: 4129 OMIM: 309860 LOCUS: Xp11.3 dbSNP: rs1799836 POLIMORFISMO: c.1300-36A>G

A proteína codificada por esse gene pertence à família da flavina monoamina oxidase. É uma enzima localizada na membrana externa mitocondrial. Catalisa a desaminação oxidativa de amins biogênicas e xenobióticas e desempenha um papel importante no metabolismo de amins neuroativas e vasoativas no sistema nervoso central e nos tecidos periféricos. Esta proteína degrada preferencialmente a benzilamina e a feniletilamina.

NAME SURNAME

000000

CEST1	carboxylesterase 1	GENE ID: 1066	OMIM: 114435	LOCUS: 16q12.2	dbSNP: rs71647871	POLIMORFISMO: c.432G>A, Gly144Glu
	Este gene codifica um membro da família grande das carboxilesterases. Os membros da família são responsáveis pela hidrólise ou transesterificação de vários xenobióticos, como cocaína e heroína, e substratos endógenos com ligações éster, tioéster ou amida. Eles podem participar do metabolismo de ácidos graxos e éster de colesterol e podem desempenhar um papel no sistema de barreira hematoencefálica. Esta enzima é a principal enzima hepática e funciona na depuração de medicamentos no fígado. Mutações desse gene causam deficiência de carboxilesterase 1. Foram encontradas três variantes de transcrição que codificam três isoformas diferentes para esse gene.					
CHAT	choline O-acetyltransferase	GENE ID: 1103	OMIM: 118490	LOCUS: 10q11.23	dbSNP: rs2177369	POLIMORFISMO: c.757+7898G>A
	Este gene codifica uma enzima que catalisa a biossíntese do neurotransmissor acetilcolina. Esse produto gênico é uma característica dos neurônios colinérgicos, e as alterações nesses neurônios podem explicar alguns dos sintomas da doença de Alzheimer. Polimorfismos nesse gene têm sido associados à doença de Alzheimer e a um comprometimento cognitivo leve. Mutações nesse gene estão associadas à síndrome miastênica congênita associada à apneia episódica. Múltiplas variantes de transcrição que codificam isoformas diferentes foram encontradas para esse gene, e algumas dessas variantes mostraram codificar mais de uma isoforma.					
COMT	catecol O-methyltransferase	GENE ID: 1312	OMIM: 116790	LOCUS: 22q11.21	dbSNP: rs4680	POLIMORFISMO: c.472G>A, Val158Met
	A catecol-O-metiltransferase catalisa a transferência de um grupo metil da S-adenosilmetionina para as catecolaminas, incluindo os neurotransmissores dopamina, epinefrina e norepinefrina. Essa O-metilação resulta em uma das principais vias de degradação dos transmissores de catecolamina. Além de seu papel no metabolismo de substâncias endógenas, o COMT é importante no metabolismo dos medicamentos catecol usados no tratamento da hipertensão, asma e doença de Parkinson. O COMT é encontrado em duas formas nos tecidos, uma forma solúvel (S-COMT) e uma forma ligada à membrana (MB-COMT). As diferenças entre S-COMT e MB-COMT residem no N-termini. Várias variantes de transcrição são formadas através do uso de sites e promotores de tradução alternativos.					
GSTM1	glutathione S-transferase mu 1	GENE ID: 2944	OMIM: 138350	LOCUS: 1p13.3	dbSNP: indel	POLIMORFISMO: *0, deletion
	Os GSTs são enzimas da fase II, envolvidas na desintoxicação de compostos eletrofílicos (poluentes, cancerígenos, medicamentos, toxinas e produtos do estresse oxidativo) por conjugação com glutatona. Eles produzem compostos que são menos reativos e mais solúveis, e que são excretados mais facilmente. Eles produzem compostos que são menos reativos e mais solúveis, e que são excretados mais facilmente. A ampla gama de substratos das enzimas GST permite a proteção da célula de uma pluralidade de compostos tóxicos. Como as enzimas estão envolvidas na desintoxicação de certos compostos, não se espera que elas afetem a etiologia de uma doença em si, mas alterarão o risco de sofrer ou não a exposição a certos compostos tóxicos. Esta enzima apresenta atividade deficiente em aproximadamente 50% da população europeia, devido à presença do alelo GSTM1*0 (deleção completa do gene). A exclusão do gene causa a total ausência da enzima, um processo que, por sua vez, está associado à redução da capacidade de desintoxicação e ao dano celular.					
GSTP1	glutathione S-transferase pi 1	GENE ID: 2950	OMIM: 134660	LOCUS: 11q13.2	dbSNP: rs1138272 rs1695	POLIMORFISMO: *1B, c.338C>T, Ala114Val *1C, c.313A>G, Ile105Val
	Os GSTs são enzimas da fase II, envolvidas na desintoxicação de compostos eletrofílicos (poluentes, cancerígenos, medicamentos, toxinas e produtos do estresse oxidativo) por conjugação com glutatona. Eles produzem compostos que são menos reativos e mais solúveis, e que são excretados mais facilmente. A ampla gama de substratos das enzimas GST permite a proteção da célula de uma pluralidade de compostos tóxicos. Como as enzimas estão envolvidas na desintoxicação de certos compostos, não se espera que elas afetem a etiologia de uma doença em si, mas alterarão o risco de sofrer ou não a exposição a certos compostos tóxicos. A frequência dos polimorfismos Ile105Val e Ala114Val é de 0,4% e 0,1% na população caucasiana. Essas alterações aminoácídicas (no local de ligação ativo da enzima ao substrato) dão origem a uma enzima com atividade reduzida; por esse motivo, apenas portadores dos alelos Ile105 e Ala114 terão atividade enzimática normal.					
GSTT1	glutathione S-transferase theta 1	GENE ID: 2952	OMIM: 600436	LOCUS: 22q11.23	dbSNP: indel	POLIMORFISMO: *0, deletion
	As GSTs são enzimas da fase II, envolvidas na desintoxicação de compostos eletrofílicos (poluentes, cancerígenos, medicamentos, toxinas e produtos do estresse oxidativo) por conjugação com glutatona. Eles produzem compostos que são menos reativos e mais solúveis, e que são excretados mais facilmente. A ampla gama de substratos das enzimas GST permite a proteção da célula de uma pluralidade de compostos tóxicos. Como as enzimas estão envolvidas na desintoxicação de certos compostos, não se espera que elas afetem a etiologia de uma doença em si, mas alterarão o risco de sofrer ou não a exposição a certos compostos tóxicos. Enzima com atividade deficiente em aproximadamente 30% da população europeia, devido à presença do alelo GSTT1*0 (deleção completa do gene e ausência total da enzima), que por sua vez está associada a uma redução na capacidade de desintoxicação e com dano celular.					
NAT2	N-acetyltransferase 2	GENE ID: 10	OMIM: 618122	LOCUS: 8p22	dbSNP: rs1801280 rs1799930 rs1799931 rs1799929 rs1208 rs1041983 rs1801279	POLIMORFISMO: *5, c.341T>C, Ile114Thr *6, c.590G>A, Arg197Gln *7, c.857G>A, Gly286Glu *11, c.481C>T, Leu161Leu *12, c.803G>A, Arg268Lys *13, c.282C>T, Tyr94Tyr *14, g.191G>A
	NAT2 desempenha um papel importante na desintoxicação e/ou ativação metabólica de certos medicamentos, produtos químicos ocupacionais e cancerígenos. A enzima produzida por NAT2 metaboliza o 1% dos medicamentos em utilização clínica, incluindo isoniazida, um tratamento comum da tuberculose, e muitos produtos químicos. Aproximadamente o 50% da população dos EUA são acetiladores lentos e 40% acetiladores intermédios. A análise inclui os sete polimorfismos (SNPs) em NAT2 incluindo frequentemente os seguintes: 191G> A, 282C> T, 341T> C, 481C> T, 590G> A, 803A> L, e 857G> A. O alelo NAT2*4 codifica a enzima totalmente ativa e é tradicionalmente considerado o alelo "tipo selvagem". Os quatro alelos (haplotipos) mais representativos incluindo as variações no 341, 590, 857, e 191 são designados como posições de NAT2*5, NAT2*6, NAT2*7, e NAT2*14, respectivamente, e diferentes estudos mostram que os membros desses "aglomerados" são responsáveis pelo fenótipo acetilador lento.					
SOD2	superoxide dismutase 2	GENE ID: 6648	OMIM: 147460	LOCUS: 6q25.3	dbSNP: rs4880	POLIMORFISMO: c.47T>C, Val16Ala
	As enzimas superóxido dismutase (SODs) protegem a célula das reações nocivas de certos radicais livres, como os ânions superóxido; por esse motivo, eles têm um papel antioxidante. O estresse oxidativo ocorre quando a produção de ROS (espécies reativas de oxigênio) ultrapassa a capacidade do sistema de neutralizá-las e eliminá-las. O dano consiste no distúrbio de macromoléculas, como ácidos graxos das membranas lipídicas, proteínas essenciais e DNA. Portanto, o estresse oxidativo está envolvido em um grande número de doenças e também no processo de envelhecimento. Trata-se de uma enzima antioxidante mitocondrial que se liga a produtos superóxidos e os converte em compostos com menor poder oxidativo. Mutações nesse gene têm sido associadas a progeria, cardiomiopatia idiopática ou envelhecimento prematuro. A superexpressão desse gene protege contra estímulos pró-apoptóticos e danos isquêmicos. O polimorfismo Ala16Val é rastreado. O alelo Val16 modifica a estrutura proteica da enzima e promove sua retenção no nível da membrana mitocondrial interna. Essa proteína possui 30 a 40% menos atividade e aumenta a suscetibilidade ao estresse oxidativo. Este alelo é encontrado com uma frequência de 0,48% na população europeia.					

NAME SURNAME

000000

SOD3
superoxide dismutase 3

GENE ID: 6649 OMIM: 185490 LOCUS: 4p15.2 dbSNP: rs1799895 POLIMORFISMO: c.691C>G, Arg231Gly

As enzimas superóxido dismutase (SODs) protegem a célula das reações nocivas de certos radicais livres, como os ânions superóxido; por esse motivo, eles têm um papel antioxidante. O estresse oxidativo ocorre quando a produção de ROS (espécies reativas de oxigênio) ultrapassa a capacidade do sistema de neutralizá-las e eliminá-las. O dano consiste no distúrbio de macromoléculas, como ácidos graxos das membranas lipídicas, proteínas essenciais e DNA. Portanto, o estresse oxidativo está envolvido em um grande número de doenças e também no processo de envelhecimento.

Esta é uma enzima antioxidante encontrada na forma solúvel no endotélio do sistema vascular, plasma, linfa, líquido sinovial e tecido conjuntivo. Sua função consiste em destruir os radicais livres que são produzidos normalmente pelas células. O polimorfismo Arg231Gly é rastreado. O alelo 213Gly não afeta o local ativo da enzima, mas induz uma modificação na estrutura da proteína que causa ancoragem ineficiente à matriz extracelular, provocando um aumento em sua liberação nos fluidos circundantes (redistribuição). A concentração de SOD3 no plasma nos portadores Arg231Gly e Gly213Gly aumenta 10 e 40 vezes, respectivamente, em comparação com o genótipo Arg213Arg. Foi encontrada uma associação entre esse alelo e dano isquêmico no coração. Este alelo é encontrado com uma frequência de 0,04% na população europeia.

TPMT
thiopurine S-methyltransferase

GENE ID: 7172 OMIM: 187680 LOCUS: 6p22.3 dbSNP: rs1800462 rs1800460 rs1142345 rs1800584 POLIMORFISMO: *2, c.238G>C *3B, c.460G>A *3C, c.674A>G *4, c.626-1G>A

Esse gene codifica a enzima que metaboliza as drogas tiopurinas via S-adenosil-L-metionina como doador de S-metil e S-adenosil-L-homocisteína como subproduto. Drogas tiopurinas como 6-mercaptopurina são usadas como agentes quimioterapêuticos. Polimorfismos genéticos que afetam essa atividade enzimática estão correlacionados com variações na sensibilidade e toxicidade para tais drogas em indivíduos, causando deficiência de tiopurina S-metiltransferase. Pseudogenes relacionados foram identificados nos cromossomos 3, 18 e X.

UGT1A1
UDP glucuronosyltransferase family 1 member A1

GENE ID: 54658 OMIM: 191740 LOCUS: 2q37.1 dbSNP: rs4148323 POLIMORFISMO: *6, c.211G>A

A uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT) é uma superfamília de enzimas responsáveis pela glucuronidação de vários substratos. A incorporação do ácido glucurônico torna os xenobióticos e outras substâncias endógenas mais solúveis em água, permitindo a eliminação biliar ou renal. A família UGT é responsável pela glucuronidação de centenas de compostos, incluindo hormonas, flavonóides e mutágenos ambientais.

Uma das principais funções do UGT1A1 tem lugar no fígado, onde é a única enzima responsável pelo metabolismo da bilirrubina, metabolito hidrofóbico derivado do catabolismo do heme. Em geral, as enzimas UGT1A sobrepõem-se consideravelmente nas suas especificidades de substrato, no entanto, qualquer outra isoenzima pode substituir UGT1A1 na glucuronidação da bilirrubina.

A variante UGT1A1*28 está presente em 26-31% dos caucasóides, 42-56% dos afro-americanos e apenas 16% dos asiáticos. O UGT1A1*6 apresenta frequências em japão, coreia e china de 13%, 23% e 23%, respectivamente.

Tanto o alelo *28 quanto o *6 foram bem caracterizados em quanto à sua toxicidade farmacológica. Em particular, ambos os alelos mostram associações com a toxicidade do irinotecán, ainda que também é responsável pela glucuronidação de medicamentos, tais como o raloxifeno e o etopósido, e têm sido descritas certas associações entre alelo *28 e parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos para estes fármacos. Além disso, o desenvolvimento de hiperbilirrubinemia durante o tratamento com inibidores UGT1A1 tais como atazanavir e tranilast, tem sido associada com a presença do alelo *28.

ABCB1
ATP binding cassette subfamily B member 1

GENE ID: 5243 OMIM: 171050 LOCUS: 7q21.12 dbSNP: rs1128503 rs2032582 rs2032582 rs1045642 POLIMORFISMO: c.1236T>C, Gly412Gly c.2677C>A, Ser893Thr c.2677C>T, Ser893Ala c.3435T>C, Ile1145Ile

Atividade de transporte de ATPasa de xenobióticos: Bomba de fluxo de saída dependente de energia responsável pela diminuição do acúmulo de drogas em células resistentes a múltiplos medicamentos.

ABCB1 codifica a P-glicoproteína (P-gp), considerada responsável pelo fenómeno de resistência a múltiplos medicamentos na terapia do cancro com agentes quimioterapêuticos, devido à sua expressão nas membranas de células cancerosas (IADM / P-gp). P-gp é expresso em vários tecidos humanos tais como o fígado, rim, pâncreas e barreira hematoencefálica, embora seja de interesse particular a sua expressão funcional no enterócito tornando-se o epitélio do trato intestinal. Aí desempenha um papel fundamental, juntamente com os processos metabólicos, na função intestinal como barreira para medicamentos e xenobióticos em geral. No caso das drogas, a P-gp determina a biodisponibilidade delas, independentemente de sua natureza química.

Os três polimorfismos mais amplamente estudados em ABCB1 são 1236C>T, Gly412Gly (rs1128503), 2677G>T/A, Ala893Thr/Ser (rs2032582) e 3435C>T, Ile1145Ile (rs1045642), que define o haplotipo mais frequentemente associado com os múltiplos medicamentos: ABCB1*1 (CGC) (de alta resistência), com uma frequência de 36,84% na Europa, e ABCB1*2 (TTT) (baixa resistência), com uma frequência de 40,89% na Europa. O haplotipo TTT (ABCB1*2) está associado com a redução da metilação do promotor do gene, resultando numa diminuição da expressão de ABCB1, enquanto que o haplotipo CGC (ABCB1*1) está associado com a hipermetilação do promotor e a sobre-expressão de ABCB1.

ABCC2
ATP binding cassette subfamily C member 2

GENE ID: 1244 OMIM: 601107 LOCUS: 10q24.2 dbSNP: rs717620 rs2273697 rs17222723 rs740066 POLIMORFISMO: c.-24C>T c.1249G>A c.3563T>A c.3972C>T

Membro da superfamília de transportadores de cassetes de ligação a ATP (ABC). As proteínas ABC transportam várias moléculas através das membranas extra e intracelulares. Os genes ABC são divididos em sete subfamílias distintas (ABCB1, MDR/TAP, MRP, ALD, OABP, GCN20, White). Esta proteína é um membro da subfamília MRP que está envolvida na resistência a múltiplas drogas. Essa proteína é expressa na parte canalicular (apical) do hepatócito e funciona no transporte biliar. Os substratos incluem drogas anticâncer, como vinblastina; portanto, essa proteína parece contribuir para a resistência a drogas em células de mamíferos. Várias mutações diferentes nesse gene foram observadas em pacientes com síndrome de Dubin-Johnson (DJS), um distúrbio autossômico recessivo caracterizado por hiperbilirrubinemia conjugada.

ABCG2
ATP binding cassette subfamily G member 2

GENE ID: 9429 OMIM: 603756 LOCUS: 4q22.1 dbSNP: rs2231142 POLIMORFISMO: c.421C>A, Gln141Lys

A proteína associada à membrana codificada por esse gene está incluída na superfamília dos transportadores de cassetes de ligação a ATP (ABC). As proteínas ABC transportam várias moléculas através das membranas extra e intracelulares. Os genes ABC são divididos em sete subfamílias distintas (ABCB1, MDR/TAP, MRP, ALD, OABP, GCN20, White). Esta proteína é um membro da subfamília White. Alternativamente referida como uma proteína de resistência ao câncer de mama, esta proteína funciona como um transportador xenobiótico que pode desempenhar um papel importante na resistência a múltiplas drogas. Provavelmente, serve como mecanismo de defesa celular em resposta à exposição à mitoxantrona e antraciclina. Expressão significativa dessa proteína foi observada na placenta, o que pode sugerir um papel potencial para essa molécula no tecido da placenta. Múltiplas variantes de transcrição que codificam diferentes isoformas foram encontradas para esse gene.

FABP2
fatty acid binding protein 2

GENE ID: 2169 OMIM: 134640 LOCUS: 4q26 dbSNP: rs1799883 POLIMORFISMO: c.163G>A, Ala54Thr

A proteína codificada por esse gene é uma proteína de ligação a ácidos graxos intracelulares que participa da captação, metabolismo intracelular e transporte de ácidos graxos de cadeia longa. A proteína codificada também está envolvida na modulação do crescimento e proliferação celular. Essa proteína liga ácidos graxos saturados de cadeia longa com alta afinidade e pode atuar como um sensor lipídico para manter a homeostase energética.

NAME SURNAME

000000

- SLC2A2** **solute carrier family 2 member 2**
 GENE ID: 6514 OMIM: 138160 LOCUS: 3q26.2 dbSNP: rs5400 POLIMORFISMO: c.329C>T, Thr110Ile
 Codifica uma glicoproteína de membrana plasmática integral do fígado, células beta das ilhotas, intestino e epitélio renal. A proteína codificada medeia o transporte bidirecional de glicose. Devido à sua baixa afinidade pela glicose, foi sugerido como um sensor de glicose. Mutações nesse gene estão associadas à suscetibilidade a doenças, incluindo a síndrome de Fanconi-Bickel e o diabetes mellitus não insulino-dependente (NIDDM). A emenda alternativa resulta em múltiplas variantes de transcrição desse gene.
- SLC2A9** **solute carrier family 2 member 9**
 GENE ID: 56606 OMIM: 606142 LOCUS: 4p16.1 dbSNP: rs16890979 POLIMORFISMO: c.844G>A, Val253Ile
 Codifica um membro da família transportadora de glicose facilitadora do SLC2A. Os membros desta família desempenham um papel significativo na manutenção da homeostase da glicose. A proteína codificada pode desempenhar um papel no desenvolvimento e sobrevivência de condrócitos em matrizes de cartilagem. Duas variantes de transcrição que codificam isoformas distintas foram identificadas para esse gene.
- SLC6A2** **solute carrier family 6 member 2**
 GENE ID: 6530 OMIM: 604715 LOCUS: 16q12.2 dbSNP: rs12708954 rs3785143 rsrs5569 POLIMORFISMO: c.538-210C>A c.274+4226C>T c.1287G>A
 Este gene codifica um membro da família de transportadores de neurotransmissores de sódio. Esse membro é uma proteína de membrana de várias etapas, responsável pela recaptação da norepinefrina nos terminais do nervo pré-sináptico e é um regulador da homeostase da norepinefrina. Mutações nesse gene causam intolerância ortostática, uma síndrome caracterizada por atordoamento, fadiga, diminuição da concentração e síncope. Alternativamente, foram identificadas variantes de transcrição unidas que codificam isoformas diferentes neste gene.
- SLC6A3** **solute carrier family 6 member 3**
 GENE ID: 6531 OMIM: 126455 LOCUS: 5p15.33 dbSNP: rs460000 POLIMORFISMO: g.77063C>A
 Este gene codifica um transportador de dopamina que é um membro da família de transportadores de neurotransmissores dependentes de sódio e cloreto. A UTR 3' desse gene contém uma repetição em tandem de 40 pb, denominada repetição em tandem de número variável ou VNTR, que pode estar presente em 3 a 11 cópias. A variação no número de repetições está associada à epilepsia idiopática, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, dependência de álcool e cocaína, suscetibilidade à doença de Parkinson e proteção contra a dependência da nicotina.
- SLC6A4** **solute carrier family 6 member 4**
 GENE ID: 6532 OMIM: 182138 LOCUS: 17q11.2 dbSNP: rs2020934 rs2020936 rs4251417 rs6354 POLIMORFISMO: c.-221+1171T>C c.-220-881C>T c.-220-1925G>A c.-185C>A
 Codifica uma proteína de membrana integral que transporta o neurotransmissor serotonina dos espaços sinápticos para os neurônios pré-sinápticos. A proteína codificada termina a ação da serotonina e a recicla de maneira dependente de sódio. Essa proteína é um alvo de estimulantes psicótomotivos, como anfetaminas e cocaína, e é membro da família de transportadores de sódio: neurotransmissores. Foi demonstrado que um polimorfismo de repetição no promotor desse gene afeta a taxa de captação de serotonina e pode desempenhar um papel na síndrome da morte súbita do bebê, comportamento agressivo em pacientes com doença de Alzheimer e suscetibilidade à depressão em pessoas que sofrem trauma emocional.
- SLC22A1** **solute carrier family 22 member 1**
 GENE ID: 6580 OMIM: 602607 LOCUS: 6q25.3 dbSNP: rs622342 POLIMORFISMO: c.810-2964C>A
 Os transportadores de cátions orgânicos poliespecíficos no fígado, rim, intestino e outros órgãos são críticos para a eliminação de muitos cátions orgânicos pequenos e endógenos, além de uma ampla variedade de medicamentos e toxinas ambientais. Este gene é um dos três genes transportadores de cátions semelhantes localizados em um cluster no cromossomo 6. A proteína codificada contém doze domínios putativos da membrana e é uma proteína da membrana integral do plasma.
- SLC30A8** **solute carrier family 30 member 8**
 GENE ID: 169026 OMIM: 611145 LOCUS: 8q24.11 dbSNP: rs13266634 POLIMORFISMO: c.826C>T, Arg276Trp
 A proteína codificada por esse gene é um transportador de efluxo de zinco envolvido no acúmulo de zinco nas vesículas intracelulares. Esse gene é expresso em alto nível apenas no pâncreas, principalmente nas ilhotas de Langerhans. A proteína codificada se coloca com insulina nos grânulos da via secretora das células INS-1 secretoras de insulina. Existem variantes alélicas desse gene que conferem suscetibilidade ao diabetes mellitus não dependente de insulina (NIDDM). Várias variantes de transcrição que codificam isoformas diferentes foram encontradas para esse gene.
- SLC39A8** **solute carrier family 39 member 8**
 GENE ID: 64116 OMIM: 608732 LOCUS: 4q24 dbSNP: rs13107325 POLIMORFISMO: c.1171G>A
 Este gene codifica um membro da família SLC39 de genes transportadores de soluto, que mostra características estruturais dos transportadores de zinco. A proteína codificada é glicosilada e encontrada na membrana plasmática e nas mitocôndrias, e atua na importação celular de zinco no início da inflamação. Acredita-se também que seja o principal transportador do cátion tóxico cádmio, encontrado na fumaça do cigarro. Múltiplas variantes de transcrição que codificam diferentes isoformas foram encontradas para esse gene.
- SLC01B1** **solute carrier organic anion transporter member 1B1**
 GENE ID: 10599 OMIM: 604843 LOCUS: 12p12.1 dbSNP: rs4149056 POLIMORFISMO: *5, c.521T>C, Val174Ala
 SLC01B1 codifica uma proteína transportadora independente de sódio aniônico orgânico e ligada à membrana (OATP1B1), envolvida na entrada celular ativa de muitos compostos endógenos e xenobióticos. O OATP1B1 medeia o transporte ativo de muitos substratos endógenos, tais como ácidos biliares, compostos xenobióticos e um amplo painel de compostos farmacêuticos. O transporte dependente de OATP1B1 é um passo importante na depuração hepática de fármacos. Incluem os inibidores da HMG-CoA reductasa, estas estatinas são amplamente prescritas para reduzir o risco cardiovascular (DCV). O transporte de OATP1B1 é particularmente importante na disponibilidade hepática de pravastatina, uma vez que este composto é demasiado hidrofóbico para uma entrada passiva hepatocelular. O transporte OATP1B1-dependente pode também ser importante para a forma de ácido (ativo) da simvastatina (e outro menos hidrofóbico do que a pravastatina), e para as variantes SLC01B1, associadas com a miopatia induzida por simvastatina, o que implica que OATP1B1 está envolvido no transporte da simvastatina.
- ADRA2A** **adrenoceptor Alpha 2A**
 GENE ID: 150 OMIM: 104210 LOCUS: 10q25.2 dbSNP: rs1800544 rs553668 POLIMORFISMO: c.-1252G>C c.*427A>G
 Os receptores alfa-2-adrenérgicos são membros da superfamília de receptores acoplados à proteína G. Os receptores alfa-2-adrenérgicos são um tipo de receptores adrenérgicos (para adrenalina ou adrenalina), que inibem a adenilato ciclase. Esses receptores incluem três subtipos altamente homólogos: alfa2A, alfa2B e alfa2C. Eles estão envolvidos na regulação da liberação de moléculas de neurotransmissores dos nervos simpáticos e dos neurônios adrenérgicos no sistema nervoso central. O sistema nervoso simpático regula a função cardiovascular ativando receptores adrenérgicos no coração, vasos sanguíneos e rins. Estudos em camundongos revelaram que os subtipos de receptores alfa2A e alfa2C eram necessários para a liberação do transmissor pré-sináptico pelo sistema nervoso simpático no coração e pelos neurônios noradrenérgicos centrais. Os receptores alfa-2-adrenérgicos também estão envolvidos na sinalização da catecolamina pelas vias extracelulares reguladas da proteína quinase 1 e 2 (ERK1/2). Ainda não foi estabelecida uma associação clara entre o receptor alfa-2-adrenérgico e a doença.

NAME SURNAME

000000

ADRB2	adrenoceptor beta 2	GENE ID: 154	OMIM: 109690	LOCUS: 5q32	dbSNP: rs1042713 rs1042714	POLIMORFISMO: c.46A>G, Arg16Gly c.79C>G, Gln27Glu
	Codifica o receptor beta-2-adrenérgico, que é um membro da superfamília do receptor acoplado à proteína G. Este receptor está diretamente associado a um dos seus efetores finais, o canal de cálcio do tipo C da classe C. Esse complexo de canal receptor também contém uma proteína G, uma adenilil ciclase, uma quinase dependente de cAMP e a fosfatase de contrapeso PP2A. A montagem do complexo de sinalização fornece um mecanismo que garante sinalização rápida e específica por esse receptor acoplado à proteína G. Esse receptor também é um regulador da transcrição do gene da alfa-sinucleína e, juntos, acredita-se que ambos os genes estejam associados ao risco de doença de Parkinson. Este gene não tem intrones. Diferentes formas polimórficas, mutações pontuais e/ou regulação negativa desse gene estão associadas à asma noturna, obesidade, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares.					
ADRB3	adrenoceptor beta 3	GENE ID: 155	OMIM: 109691	LOCUS: 8p11.23	dbSNP: rs4994	POLIMORFISMO: c.190T>C, Trp64Arg
	A proteína codificada por esse gene pertence à família de receptores beta adrenérgicos, que mediam a ativação da adenilato ciclase induzida por catecolamina pela ação das proteínas G. Este receptor está localizado principalmente no tecido adiposo e está envolvido na regulação da lipólise e termogênese. A obesidade e os distúrbios relacionados ao peso corporal estão correlacionados com certos polimorfismos em três subtipos de receptores beta-adrenérgicos, entre eles o gene ADRB3.					
AGT	angiotensinogen	GENE ID: 183	OMIM: 106150	LOCUS: 1q42.2	dbSNP: rs4762 rs699	POLIMORFISMO: c.620C>T, Thr207Met c.803T>C, Met268Thr
	A proteína codificada por esse gene, pré-angiotensinogênio ou precursor do angiotensinogênio, é expressa no fígado e é clivada pela enzima renina em resposta à redução da pressão arterial. O produto resultante, angiotensina I, é então clivado pela enzima de conversão da angiotensina (ECA) para gerar a enzima fisiologicamente ativa angiotensina II. A proteína está envolvida na manutenção da pressão arterial e na patogênese da hipertensão essencial e da pré-eclâmpsia. Mutações nesse gene estão associadas à suscetibilidade à hipertensão essencial e podem causar disgenesia tubular renal, um distúrbio grave do desenvolvimento tubular renal. Defeitos nesse gene também foram associados a fibrilação atrial estrutural não familiar e doença inflamatória intestinal.					
APOE	apolipoprotein E	GENE ID: 348	OMIM: 107741	LOCUS: 19q13.32	dbSNP: rs429358 rs7412	POLIMORFISMO: *4, c.3932T>C, Cys112Arg *2, c.4070T>C, Cys158Arg
	A proteína codificada por esse gene é uma das principais apoproteínas do quilomicon. Liga-se a um receptor específico do fígado e das células periféricas e é essencial para o catabolismo normal dos constituintes da lipoproteína ricos em triglicerídeos. Esse gene é mapeado para o cromossomo 19 em um cluster com os genes C1 e C2 da apolipoproteína relacionada. As mutações nesse gene resultam em disbetalipoproteinemia familiar ou hiperlipoproteinemia tipo III (HLP III), na qual o aumento do colesterol plasmático e dos triglicerídeos são a consequência da diminuição da depuração dos remanescentes quilomicon e VLDL.					
BCHE	butyrylcholinesterase	GENE ID: 590	OMIM: 177400	LOCUS: 3q26.1	dbSNP: rs1355534 rs1803274	POLIMORFISMO: c.1641-1758a>G c.1699G>A, Ala567Thr
	Este gene codifica uma enzima colinesterase e membro da família de proteínas carboxilesterase / lipase do tipo B. A enzima codificada exibe ampla especificidade de substrato e está envolvida na desintoxicação de venenos, incluindo agentes nervosos organofosforados e pesticidas, e no metabolismo de drogas, incluindo cocaína, heroína e aspirina. Os seres humanos homocigotos para certas mutações nesse gene exibem apneia prolongada após a administração do relaxante muscular succinilcolina.					
CHRNA7	cholinergic receptor nicotinic alpha 7 subunit	GENE ID: 1139	OMIM: 118511	LOCUS: 15q13.3	dbSNP: rs6494223 rs8024987 rs885071	POLIMORFISMO: c.240+2907C>T c.195+12990C>G c.195+1336T>G
	Os receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) são membros de uma superfamília de canais de íons dependentes de ligantes que mediam a transmissão rápida de sinais nas sinapses. Pensa-se que os nAChRs sejam heteropentâmeros compostos por subunidades homólogas. A estrutura proposta para cada subunidade é um domínio extracelular N-terminal conservado, seguido por três domínios transmembranos conservados, um loop citoplasmático variável, um quarto domínio transmembrano conservado e uma região extracelular C-terminal curta. A proteína codificada por esse gene forma um canal homo-oligomérico, exibe permeabilidade acentuada aos íons cálcio e é um componente importante dos receptores nicotínicos cerebrais que são bloqueados e altamente sensíveis à alfa-bungarotoxina. Uma vez que este receptor se liga à acetilcolina, ele sofre uma extensa alteração na conformação que afeta todas as subunidades e leva à abertura de um canal condutor de íons através da membrana plasmática. Esse gene está localizado em uma região identificada como um locus importante de suscetibilidade à epilepsia mioclônica juvenil e uma localização cromossômica envolvida na transmissão genética da esquizofrenia. Um evento de duplicação parcial evolutivamente recente nessa região resulta em uma sequência contendo híbrido desse gene e um novo gene FAM7A. O splicing alternativo resulta em várias variantes de transcrição.					
DRD2	dopamine receptor D2	GENE ID: 1813	OMIM: 126450	LOCUS: 11q23.2	dbSNP: rs1076560 rs2283265	POLIMORFISMO: c.811-83G>T c.724-353G>T
	Este gene codifica o subtipo D2 do receptor de dopamina. Este receptor acoplado à proteína G inibe a atividade da adenilil ciclase. Uma mutação missense nesse gene causa distonia do mioclônio; outras mutações foram associadas à esquizofrenia. O processamento alternativo deste gene resulta em duas variantes de transcrição que codificam isoformas diferentes. Uma terceira variante foi descrita, mas ainda não foi determinado se esta forma é normal ou devido a emenda aberrante.					
GABRA1	gamma-aminobutyric acid type A receptor alpha1 subunit	GENE ID: 2554	OMIM: 137160	LOCUS: 5q34	dbSNP: rs2279020 rs2290732	POLIMORFISMO: c.1059+15G>A c*470A>G
	Este gene codifica um receptor de ácido gama-aminobutírico (GABA). O GABA é o principal neurotransmissor inibitório no cérebro dos mamíferos, onde atua nos receptores GABA-A, que são canais de cloreto dependentes de ligantes. A condutividade do cloreto desses canais pode ser modulada por agentes como benzodiazepínicos que se ligam ao receptor GABA-A. Os receptores GABA-A são pentaméricos, consistindo de proteínas de várias classes de subunidades: alfa, beta, gama, delta e rho. As mutações neste gene causam epilepsia mioclônica juvenil e epilepsia de ausência na infância tipo 4. Várias variantes de transcrição que codificam a mesma proteína foram identificadas para esse gene.					
HMGCR	3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase	GENE ID: 3156	OMIM: 142910	LOCUS: 5q13.3	dbSNP: rs17238540 rs3846662	POLIMORFISMO: c.2457+117TG
	A HMG-CoA redutase é a enzima limitadora da taxa de síntese do colesterol e é regulada por um mecanismo de feedback negativo mediado por esteróis e metabólitos não esteróis derivados do mevalonato, o produto da reação catalisada pela redutase. Normalmente, nas células de mamíferos, esta enzima é suprimida pelo colesterol derivado da internalização e degradação da lipoproteína de baixa densidade (LDL) através do receptor de LDL. Inibidores competitivos da redutase induzem a expressão de receptores de LDL no fígado, o que aumenta o catabolismo do LDL plasmático e diminui a concentração plasmática de colesterol, um importante determinante da aterosclerose. Foram encontradas variantes de transcrição emendadas como alternativa que codificam isoformas diferentes para este gene.					

NAME SURNAME

000000

HTR2A 5-hydroxytryptamine receptor 2A

GENE ID: 3356 OMIM: 182135 LOCUS: 13q14.2 dbSNP: rs6311 rs6313 rs7997012 rs9567733 POLIMORFISMO: c.-998G>A c.102C>T c.614-221T>C g.46827200A>G

Esse gene codifica um dos receptores da serotonina, um neurotransmissor com muitos papéis. Mutações nesse gene estão associadas à suscetibilidade à esquizofrenia e transtorno obsessivo-compulsivo, e também estão associadas à resposta ao antidepressivo citalopram em pacientes com transtorno depressivo maior (MDD). Os pacientes com MDD que também apresentam uma mutação no intron 2 desse gene mostram uma resposta significativamente reduzida ao citalopram, pois esse antidepressivo diminui a expressão desse gene. Múltiplas variantes de transcrição que codificam diferentes isoformas foram encontradas para esse gene.

HTR2C 5-hydroxytryptamine receptor 2C

GENE ID: 3358 OMIM: 312861 LOCUS: Xq23 dbSNP: rs3813929 rs518147 POLIMORFISMO: c.-759C>T c.-697C>A/G

Este gene codifica um receptor acoplado à proteína G de sete transmembranas. A proteína codificada responde à sinalização através do neurotransmissor serotonina. O mRNA deste gene está sujeito a vários eventos de edição de RNA, onde os resíduos de adenosina codificados pelo genoma são convertidos em inosinas. Prevê-se que a edição do RNA altere a estrutura da segunda alça intracelular, gerando formas alternativas de proteína com menor capacidade de interagir com as proteínas G. Anormalidades na edição do RNA desse gene foram detectadas em vítimas de suicídio que sofrem de depressão. Além disso, a variação que ocorre naturalmente no promotor e nas regiões não codificadoras e codificadoras 5' desse gene pode mostrar associação estatisticamente significativa com doença mental e distúrbios comportamentais. O splicing alternativo resulta em várias variantes diferentes de transcrição.

IFNL3 interferon lambda 3

GENE ID: 282617 OMIM: 607402 LOCUS: 19q13.2 dbSNP: rs8099917 POLIMORFISMO: g.39743165T>G

Esse gene codifica uma citocina relacionada aos interferons do tipo I e à família IL-10. Esse gene, interleucina 28A (IL28A) e interleucina 29 (IL29), são três genes de citocinas intimamente relacionados que formam um agrupamento de genes de citocinas em uma região cromossômica mapeada para 19q13. A expressão das citocinas codificadas pelos três genes pode ser induzida por infecção viral. Foi demonstrado que todas as três citocinas interagem com um receptor de citocina heterodimérico classe II que consiste no receptor de interleucina 10, beta (IL10RB) e receptor de interleucina 28 alfa (IL28RA).

MTHFR methylenetetrahydrofolate reductase

GENE ID: 4524 OMIM: 607093 LOCUS: 1p36.22 dbSNP: rs1801133 rs1801131 rs17367504 POLIMORFISMO: c.665C>T, Ala222Val c.1286A>C, Glu429Ala c.359+160T>C

A proteína codificada por esse gene catalisa a conversão de 5,10-metilenotetrahydrofolato em 5-metiltetrahydrofolato, um co-substrato para remetilização da homocisteína em metionina. A variação genética nesse gene influencia a suscetibilidade a doenças vasculares oclusivas, defeitos do tubo neural, câncer de cólon e leucemia aguda, e mutações nesse gene estão associadas à deficiência de metilenotetrahydrofolato redutase.

NBEA neurobeachin

GENE ID: 26960 OMIM: 604889 LOCUS: 13q13.3 dbSNP: rs17798800 POLIMORFISMO: g.34376390C>T

Este gene codifica um membro de um grupo grande e diversificado de proteínas âncoras da A-cinase que tem como alvo a atividade da proteína cinase A para locais subcelulares específicos, ligando-se às suas subunidades reguladoras do tipo II. A expressão específica do cérebro e o recrutamento de membranas semelhantes a proteínas do revestimento de uma proteína altamente semelhante em camundongos sugerem um envolvimento no tráfego neuronal pós-Golgi da membrana. Mutações nesse gene podem estar associadas a uma forma de autismo. Esse gene e sua expressão são frequentemente interrompidos em pacientes com mieloma múltiplo. O splicing alternativo resulta em múltiplas variantes de transcrição que codificam isoformas distintas. Podem existir variantes de transcrição adicionais, mas sua natureza completa não foi determinada.

OPRM1 mu-type opioid receptor

GENE ID: 4988 OMIM: 600018 LOCUS: 6q25.2 dbSNP: rs1799971 POLIMORFISMO: c.397A>G, Asn40Asp

Atividade do canal de cálcio dependente de tensão. Receptor para opióides endógenos como beta-endorfina e endomorfina. Receptor de opióides naturais e sintéticos, que inclui morfina, heroína, DAMGO, fentanil, etorfina, buprenorfina e metadona. A ligação do agonista ao receptor induz o acoplamento a um complexo heterotrimerico de proteína G ligado ao GDP inativo e a subsequente troca de GDP por GTP na subunidade alfa da proteína G, levando à dissociação do complexo da proteína G com a proteína G ligada ao GTP livre. Os ligantes endógenos induzem dessensibilização rápida, endocitose e reciclagem, enquanto a morfina apenas induz baixa dessensibilização e endocitose. A heterooligomerização com outros GPCRs pode modular as propriedades de ligação, sinalização e tráfego dos agonistas. Participe da neurogênese.

PPARG peroxisome proliferator activated receptor gamma

GENE ID: 5468 OMIM: 609338 LOCUS: 3p25.2 dbSNP: rs1801282 POLIMORFISMO: c.-2-28078C>G, Pro12Ala

Esse gene codifica um membro da subfamília do receptor ativado por proliferador de peroxissomo (PPAR) dos receptores nucleares. Os PPARs formam heterodímeros com receptores retinóides X (RXRs) e esses heterodímeros regulam a transcrição de vários genes. São conhecidos três subtipos de PPARs: PPAR-alfa, PPAR-delta e PPAR-gama. A proteína codificada por esse gene é PPAR-gama e é um regulador da diferenciação de adipócitos. Além disso, o PPAR-gama tem sido implicado na patologia de inúmeras doenças, incluindo obesidade, diabetes, aterosclerose e câncer. Variantes de transcrição emendadas como alternativa que codificam diferentes isoformas foram descritas.

PRKCE protein kinase C epsilon

GENE ID: 5581 OMIM: 176975 LOCUS: 2p21 dbSNP: rs6720975 POLIMORFISMO: c.349-45927T>C

A proteína cinase C (PKC) é uma família de proteínas cinases específicas de serina e treonina que podem ser ativadas pelo cálcio e pelo segundo mensageiro diacilglicerol. Os membros da família PKC fosforilam uma grande variedade de alvos proteicos e são conhecidos por estarem envolvidos em diversas vias de sinalização celular. Os membros da família PKC também servem como principais receptores para os ésteres de forbol, uma classe de promotores de tumores. Cada membro da família PKC tem um perfil de expressão específico e acredita-se que desempenhe um papel distinto nas células. A proteína codificada por esse gene é um dos membros da família PKC. Demonstrou-se que esta cinase está envolvida em muitas funções celulares diferentes, como ativação do canal neuronal, apoptose, cardioproteção contra isquemia, resposta ao choque térmico e exocitose por insulina. Estudos de nocaute em camundongos sugerem que esta cinase é importante para a sinalização mediada por lipopolissacarídeo (LPS) em macrófagos ativados e também pode desempenhar um papel no controle do comportamento semelhante à ansiedade.

PTGS2 prostaglandin-endoperoxide synthase 2

GENE ID: 5743 OMIM: 600262 LOCUS: 1q31.1 dbSNP: rs5275 POLIMORFISMO: c.*427T>C

A prostaglandina-endoperoxídeo de sintase (PTGS), também conhecida como ciclooxigenase, é a enzima chave na biossíntese da prostaglandina e atua tanto como uma dioxigenase quanto uma peroxidase. Existem duas isoformas do PTGS: um PTGS1 constitutivo e um PTGS2 indutível, que diferem na regulação da expressão e na distribuição tecidual. Este gene codifica a isoforma induzível. É regulada por eventos estimuladores específicos, sugerindo que é responsável pela biossíntese prostanoide envolvida na inflamação e mitogênese.

NAME SURNAME

000000

RYR1**ryanodine receptor 1**

GENE ID: 6261

OMIM: 180901

LOCUS: 19q13.2

dbSNP: rs118192172
rs137932199POLIMORFISMO: c.1840C>T, Arg614Cys
c.10097G>A, Arg3366His

Codifica um receptor de rianodina encontrado no músculo esquelético. A proteína codificada funciona como um canal de liberação de cálcio no retículo sarcoplasmático, mas também serve para conectar o retículo sarcoplasmático e o túbulo transverso. As mutações nesse gene estão associadas à suscetibilidade à hipertermia maligna, doença central e miopatia por minicore com oftalmoplegia externa.

VKORC1**vitamin K epoxide reductase complex subunit 1**

GENE ID: 79001

OMIM: 608547

LOCUS: 16p11.2

dbSNP: rs9923231

POLIMORFISMO: c.-1639G>A

VKORC1 codifica a vitamina K epoxide reductase, uma enzima chave no ciclo de vitamina K. VKORC1 é uma proteína integral de membrana de 163 aminoácidos associada com o retículo endoplasmático, e o VKORC1 ARNm é amplamente expressa em muitos tecidos. O VKORC1 é responsável pela conversão da vitamina K epoxide em vitamina K, que é o passo limitante da velocidade no processo de reciclagem da vitamina K. A disponibilidade fisiológica da vitamina K reduzida é particularmente importante para os diferentes factores de coagulação tais como factor VII, factor IX e factor X. VKORC1 é de interesse terapêutico tanto para a sua contribuição como para a variabilidade nas necessidades de dosagem anticoagulantes da coumarin e o seu papel potencial em distúrbios associados as deficiências de vitamina K. A variabilidade de CYP2C9 e VKORC1 afeta consideravelmente a media de vida da warfarina (Coumadin) e o seu tempo de estabilização. O nível de enzima está sob controlo genético dependendo da sequência de DNA presente na região controlo do gene. As diferenças herdadas em VKORC1 aumentam ou diminuem a quantidade de warfarina necessária para inibir a formação de factores de coagulação. Quando a quantidade de warfarina excede a necessária, o risco de sangramento aumenta. As indicações para o desempenho do teste incluem a falta de efeito terapêutico ou problemas com os efeitos colaterais da warfarina.

NAME SURNAME

000000

REFERENCIAS

- Cacabelos R. World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics. EuroEspes Publishing Ed., 2012. Corunna, Spain.
- Cacabelos R, Martínez-Bouza R, Carril JC, Fernández-Novoa L, Lombardi V, Carrera I, Corzo L, McKay A. Genomics and Pharmacogenomics of Brain Disorders. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 2012; 13: 674-725.
- Cacabelos R, Álvarez XA, Lombardi V, Fernández-Novoa L, Corzo L, Pérez P, Laredo M, Pichel V, Hernández A, Varela M, Figueroa J, Prous Jr. J, Windisch M, Vigo C. Pharmacological treatment of Alzheimer disease: From psychotropic drugs and cholinesterase inhibitors to pharmacogenomics. *Drugs Today* 2000; 36: 415-499.
- Cacabelos R, Cacabelos P, Torrellas C, Tellado I, Carril JC. Pharmacogenomics of Alzheimer's disease: novel therapeutic strategies for drug development. *Methods Mol Biol* 2014; 1175: 323-556.
- Cacabelos R, Hashimoto R, Takeda M. Pharmacogenomics of antipsychotics efficacy for schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2011; 65(1): 3-19.
- Cacabelos R, Martínez-Bouza R, Carril JC, Fernández-Novoa L, Lombardi V, Carrera I, Corzo L, McKay A. Genomics and pharmacogenomics of brain disorders. *Curr Pharm Biotechnol* 2012; 13(5): 674-725.
- Cacabelos R. Pharmacogenomic protocols in CNS disorders and dementia. *Neurodegener Dis* 2010; 7(1-3): 167-169.
- de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 and CYP450 2C19. *Psychosomatics* 2006; 47(1): 75-85.
- Dezentjé VO, Guchelaar HJ, Nortier JW, van de Velde CJ, Gelderblom H. Clinical implications of CYP2D6 genotyping in tamoxifen treatment for breast cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15(1): 15-21.
- Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med* 2006; 57: 119-137.
- Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286(5439): 487-491.
- Kalow W. Pharmacogenetics: Heredity and the response to drugs, W.B. Saunders, Philadelphia, 1962.
- Kirchheiner J, Brockmoller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 77(1): 1-16.
- Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Brockmoller J. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Mol Psychiatry* 2004; 9(5): 442-73.
- Kirchheiner J, Schmidt H, Tzvetkov M, Keulen JT, Latsch J, Roots I, Brockmoller J. Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *Pharmacogenomics J* 2007; 7(4): 257-65.
- Lazarou J, Pomeranz B, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-1205.
- Lee SY, Lee ST, Kim JW. Contributions of CYP2C9/CYP2C19 genotypes and drug interaction to the phenytoin treatment in the Korean epileptic patients in the clinical setting. *J Biochem Mol Biol* 2007; 40(3): 448-52.
- Lin JH, Lu AYH. Role of Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Discovery and Development. *Pharm Rev* 1997; 49(4): 403-449.
- Meyers UA. Pharmacogenetics - Five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nature Rev Genet* 2004; 5: 669-676.
- Nebert DW, Nelson DR, Coon MJ, Estabrook RW, Feyereisen R, Fujii-Kuriyama Y, Gonzalez FJ, Guengerich FP, Gunsalus IC, Johnson EF, et al. The P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, and recommended nomenclature. *DNA Cell Biol* 1991; 10(1): 1-14.
- Roots I, Gerloff T, Meisel C, Kirchheiner J, Goldammer M, Kaiser R, Laschinski G, Brockmoller J, Cascorbi I, Kleeberg U, Hildebrandt AG. Pharmacogenetics-based new therapeutic concepts. *Drug Metab Rev* 2004; 36(3-4): 617-638.
- Shepherd G, Mohorn P, Yacoub K, May DW. Adverse drug reaction deaths reported in United States vital statistics, 1999-2006. *Ann Pharmacother* 2012; 46(2): 169-175.
- Torrellas C, Carril JC, Cacabelos R. Benefits of Pharmacogenetics in the Management of Hypertension. *J Pharmacogen Pharmacoprot* 2014; 5(2): 126-137.
- Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003; 348(6): 529-537.
- Wilke RA, Lin DW, Roden DM, Watkins PB, Flockhart D, Zineh I, Giacomini KM, Krauss RM. Identifying genetic risk factors for serious adverse drug reactions: current progress and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6: 904-916.

NAME SURNAME

000000

ANÁLISIS GENÉTICO

¿O QUÉ É FARMACOGENÉTICA?

A farmacogenética é definida como a disciplina que estuda as variações hereditárias que afectam a resposta ao medicamento em si e o seu objectivo principal é a personalização de tratamentos:

- 1) Antecipar respostas inadequadas ao tratamento: Até o momento, somente essas diferenças na resposta a um medicamento poderiam ser identificadas após serem submetidas à exposição. A Farmacogenética oferece uma alternativa para esta situação.
- 2) Informação imutável: A análise farmacogenética fornece uma informação muito valiosa, uma vez que uma única análise farmacogenética nos dará informações sobre o nosso perfil de metabolização durante toda a nossa vida.

O QUE É ESTE PAINEL FARMACOGENÉTICO?

Este painel examina o risco de um indivíduo para sofrer um metabolismo anormal dos fármacos mais frequentemente utilizados (ver lista de fármacos em anexo). Essa metabolização anormal do fármaco significa que sua taxa de eliminação do organismo é mais rápida ou mais lenta que o normal. Mas como vai todo esse processo?

Quando um fármaco é administrado, ele passa por diferentes processos, tais como a absorção, a distribuição para o seu local de acção, a sua metabolização e excreção. Em cada uma dessas etapas, pode haver uma variação genética com um resultado clínico diferente. De todos esses processos, o melhor estudado é o metabolismo de drogas. O sistema da enzima citocromo P450 é um dos mais relevantes na farmacogenética, nomeadamente as enzimas do citocromo P450 2D6, P450 2C19, P450 2C9, P450 3A4, P450 3A5 e P450 1A2.

Estes genes têm numerosos alelos (cada uma das formas variantes de um gene) responsáveis pelo metabolismo anómalo:

Metabolizador Ultrarrápido (UM): As enzimas metabolizam o fármaco muito rapidamente, diminuindo seu efeito no corpo. O genótipo consiste em mais de dois alelos ativos (duplicação gênica), dando origem a uma maior dotação enzimática.

SOLUÇÃO: Requer um aumento na dose do medicamento, devido à alta taxa de metabolização, para alcançar uma resposta terapêutica ideal.

Metabolizador Normal (EM): Os medicamentos são processados corretamente. O genótipo consiste em dois alelos ativos, dando origem a uma enzima funcional.

SOLUÇÃO: A menos que existam outros fatores que o impeçam, doses padrão de drogas podem ser usadas.

Metabolizador Intermediário (IM): São indivíduos com um metabolismo intermediário do fármaco. O genótipo consiste em um alelo ativo e um inativo, de modo que sua propriedade enzimática funcional é reduzida.

SOLUÇÃO: Interações farmacológicas e tratamentos com medicamentos que reduzam ainda mais a capacidade de metabolização do paciente devem ser evitados.

Metabolizador Lento (PM): O genótipo consiste em dois alelos inativos, resultando na perda da enzima funcional.

SOLUÇÃO: Geralmente é necessário diminuir a dose do medicamento devido a uma menor taxa de eliminação que aumente o risco de sofrer efeitos colaterais.

¿COMO SÃO INTERPRETADOS OS RESULTADOS?

Pode pressupor-se que factores genéticos nos que se concentra a farmacogenética são responsáveis por entre 20 e 95% (dependendo do fármaco) da variabilidade observada nos efeitos do medicamento; mas estes não são os únicos contribuintes para a resposta diferente ao tratamento e também afectar a factores ambientais, tais como a duração do tratamento, as interações com outros medicamentos, as funções renal e hepática, idade, dieta, fumar ou álcool.

A análise no contexto em que o paciente está localizado e a avaliação conjunta de todos esses factores, tanto ambientais quanto genéticos, é o que determinará a escolha do medicamento mais conveniente para cada paciente, evitando reacções adversas e perda de eficácia do tratamento.

Levando em conta as premissas anteriores e o resultado genético do paciente, você pode consultar a lista de medicamentos que aparece no ANEXO.

No caso em que o paciente apresenta alguma variação genética em qualquer um dos genes estudados significa que o ESA ENZIMA não funciona dentro da "normalidade" e, portanto, os fármacos metabolizados pelo ESA ENZIMA apresentarão um metabolismo anormal (Metabolizador Ultrarrápido ou Metabolizador Lento).

ATENÇÃO: NÃO ALTERE A DOSAGEM DE NENHUM MEDICAMENTO SEM CONSULTAR O SEU MÉDICO. A ANÁLISE DO MÉDICO NO CONTEXTO ONDE O PACIENTE SE INTEGRA E A AVALIAÇÃO CONJUNTA DOS FATORES GENÉTICOS E AMBIENTAIS, DETERMINAM O PERFIL TERAPÊUTICO MAIS CONVENIENTE PARA CADA PACIENTE, EVITANDO REAÇÕES FARMACOLÓGICAS ADVERSAS E A PERDA DA EFICÁCIA DO TRATAMENTO.