

12. Importancia del citocromo P-450 en terapéutica farmacológica

GUILLERMO GERVASINI, JUAN ANTONIO CARRILLO Y JULIO BENÍTEZ

1. RESUMEN

El citocromo P-450 (CYP-450) es un grupo de enzimas con localización principalmente hepática que están implicadas en el metabolismo de la mayoría de fármacos comercializados, así como de otros xenobióticos y sustancias endógenas. Entre las enzimas que conforman esta familia, CYP3A, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9 y CYP2C19 son las más importantes en cuanto a su participación en el metabolismo de fármacos, mientras que otras como CYP2C8, CYP2E1, CYP2A6 o CYP2J2 han sido incluídas en esta revisión por alguna característica que las hace relevantes frente a situaciones concretas. En las páginas siguientes se incidirá de forma individual sobre la importancia clínica de estas enzimas, ya sea por que medien interacciones con otros fármacos que puedan desencadenar efectos adversos graves, bien porque presenten polimorfismos genéticos que puedan afectar al desarrollo normal de la terapia farmacológica o por otros aspectos que sean considerados de interés en cada caso particular.

2. INTRODUCCIÓN

Aunque es bien conocida la existencia de importantes diferencias interindividuales en la respuesta a la mayoría de los fármacos que se utili-

zan en terapéutica humana, no ha sido nada fácil establecer las causas. Esto es debido a la gran cantidad de factores relacionados, farmacodinámicos, farmacocinéticos y de otra índole. Si repasamos lo que ocurre cuando se administra un fármaco hasta que este ejerce su acción, veremos que los pasos necesarios son múltiples y complejos.

Partiendo de la situación más frecuente en la práctica clínica, la administración oral, lo primero que tendremos que considerar es la *liberación* del fármaco desde el vehículo en el que se administra, que puede ser tan simple y previsible como una solución acuosa hasta una cápsula de liberación retardada o una bomba osmótica de liberación sostenida. Naturalmente, la liberación del fármaco puede variar en función del proceso de fabricación del vehículo que lo contiene (por ejemplo la mayor o menor compresión de un comprimido), o su formulación (si va en forma de sal o ácido débil por ejemplo). Los excipientes que contenga también pueden determinar una mayor, menor, más rápida o más lenta liberación del fármaco.

La *absorción* del fármaco en el tracto gastrointestinal es tremendamente variable en función de muy diversos factores, de los que solo vamos a destacar ahora el metabolismo en la luz intestinal que muchos fármacos sufren dentro del conocido metabolismo presistémico. Es conocida la presencia de isoenzimas del sistema del citocromo P-450 (CYP) en la mucosa intestinal, especialmente de la isoenzima CYP3A4. Es asimismo conocido que diversos fármacos, sustratos de esta enzima, incluyendo antagonistas de calcio e inmunosupresores por ejemplo, muestran una baja y variable biodisponibilidad por vía oral debido a este metabolismo presistémico en el tracto intestinal. Si a ello unimos que algunos de estos fármacos sufren además un proceso de extrusión hacia la luz intestinal mediado por bombas de transporte como la P-glicoproteína (Pgp), podemos imaginar fácilmente la dificultad en la predicción de estas diferencias interindividuales de tipo cinético. El problema se complica todavía más cuando consideramos que diversos factores dietéticos, como por ejemplo el zumo de pomelo, pueden inhibir el CYP3A4 y/o la Pgp, dando lugar a una mayor o menor biodisponibilidad que en muchos casos puede ser de importancia clínica.

En la fase de *distribución*, además de la unión a proteínas plasmáticas y otros factores ya ampliamente conocidos, ahora sabemos que existen también bombas transportadoras (Pgp y otras no tan conocidas) que determinan una mayor o menor capacidad de extrusión de fármacos des-

de diversos tejidos a sangre. Por ejemplo, se sabe ya que existen estas bombas en la barrera hematoencefálica, riñón y placenta por ejemplo. Además, actualmente conocemos la existencia de diversas isoenzimas del sistema del citocromo P-450 en tejidos distintos de hígado y pared intestinal. Sabemos no sólo que existen isoenzimas del citocromo P-450 en cerebro, como CYP2D6 (1), CYP2C9 (2), CYP1A2 (3) y CYP3A (4), sino que además su actividad puede ser regulada por diversos neurotransmisores. Indudablemente, la presencia de estas isoenzimas en tejido cerebral podría ser responsable de la biotransformación a este nivel de fármacos activos en sistema nervioso central y de la regulación en la concentración de los psicofármacos a nivel local.

En la fase cinética de *metabolismo* el sistema de isoenzimas del citocromo P-450 juega un papel claramente preponderante en la mayoría de los fármacos utilizados en clínica humana que comentaremos en más detalle e individualmente en las páginas siguientes.

En la fase de *eliminación*, ya hemos visto anteriormente como la existencia de bombas transportadoras puede contribuir significativamente a la excreción facilitada de fármacos de ciertos tejidos. La conocida presencia de isoenzimas del sistema del citocromo P-450 en tejidos como riñón y pulmón, a pesar del desconocimiento de la importancia de su función en estos órganos, permite pensar que cuando menos habrán de ser factores adicionales a considerar también en la variabilidad interindividual en la eliminación de fármacos del organismo.

Naturalmente es conocida también la variabilidad interindividual en la dotación y estructura de receptores, canales iónicos y otras moléculas implicadas en la acción farmacodinámica de los medicamentos de uso humano. Es claro que la acción de cada fármaco en cada individuo y en cada momento depende de un cúmulo de factores mutuamente interrelacionados y susceptible de ser modificados también por otros factores endo y exógenos implicados en la fisiología y patología de cada individuo en cada momento. Por ello, podemos afirmar que la respuesta farmacológica en un paciente, es una respuesta de carácter poligénico con una modulación ambiental particular en cada individuo.

Los isoenzimas del sistema del citocromo P-450 juegan un papel crucial en la magnitud y duración de los efectos de muchos fármacos, ya sea por su papel en el catabolismo de estos hacia metabolitos inactivos o

en la bioactivación de profármacos a fármacos activos. Estas isoenzimas están también implicadas en la formación de metabolitos reactivos, que pueden ser alergénicos, tóxicos o mutagénicos (5).

Los isoenzimas del citocromo P-450 son todos inducibles excepto CYP2D6. Los genes que codifican CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6 son funcionalmente polimórficos. En el caso de CYP1A2 y CYP3A4 se conocen polimorfismos, principalmente en sus regiones reguladoras, si bien su importancia funcional no está todavía completamente aclarada (6).

Se han identificado alelos completamente inactivos para CYP2D6, CYP2C19 y CYP2A6. Los individuos homocigotos para estos alelos carecen de enzima activa y por tanto son incapaces de metabolizar los fármacos cuya biotransformación dependa del enzima en cuestión, siendo por tanto considerados como “metabolizadores lentos” (ML). En el caso de la isoenzima CYP2D6 el número de alelos “defectuosos” conocidos crece constantemente, siendo ya más de 30. Sin embargo, se acepta que basta con la genotipación de los 6 alelos más comunes para predecir el fenotipo CYP2D6 de un individuo con 95 a 99% de certeza. El polimorfismo de la isoenzima CYP2C19 da lugar a alrededor de un 20% de metabolizadores lentos en poblaciones asiáticas pero solo a un 3% en poblaciones europeas. En España el porcentaje de metabolizadores lentos CYP2C19 es de alrededor de un 1% (7).

Un estudio publicado en 1997 sobre el metabolismo de 315 fármacos utilizados en clínica humana reveló que en el 56% de ellos su biotransformación es principalmente catalizada por isoenzimas del citocromo P-450. Dentro de estas isoenzimas, CYP3A4 fue considerada la más importante (50%), seguida de CYP2D6 (20%), y CYP2C9/19 (15%), siendo el resto metabolizado por CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1 y otras isoenzimas no identificadas. Siguiendo esta clasificación repasaremos la importancia clínica de estas isoenzimas individualmente.

3. CITOCROMO P-450 3A (CYP3A)

Las isoenzimas de la subfamilia P-450 3A (CYP3A) son las enzimas que predominan en la fase I del metabolismo de fármacos en el hombre, además estas isoenzimas también metabolizan otros compuestos como hormonas esteroideas, toxinas y carcinógenos.

Esta subfamilia se compone de al menos 3 genes diferentes: CYP3A4, CYP3A5 y CYP3A7 (8), CYP3A43 también se ha identificado recientemente aunque su importancia metabólica es, por ahora, más que discutible. De estas enzimas, CYP3A4 es la principal, representando el 30% del total del citocromo P-450 en el hígado (8), CYP3A5 presenta una actividad catalítica muy similar mientras que CYP3A7 es la forma enzimática presente en el feto. Debido a la gran similitud catalítica entre CYP3A4 y CYP3A5 así como a la casi exclusiva localización fetal de CYP3A7, estas enzimas se suelen denominar conjuntamente como CYP3A. Si bien gana terreno la idea de un papel más preponderante del pensado hasta ahora para CYP3A5 en la actividad total de CYP3A (9).

La actividad de CYP3A presenta una alta variabilidad interindividual entre la población, dicha variabilidad pudiera tener una base genética, sin embargo la importancia clínica de las variantes encontradas (*CYP3A4*1B* y *CYP3A5*3* principalmente), aunque en un principio se conectara alguna de ellas a ciertos estadios en el cancer de próstata (10), está todavía por demostrar de forma consistente. De hecho, un reciente estudio no encuentra una correlación significativa entre los diferentes genotipos y el fenotipo total de CYP3A (11).

Otra causa de la antes mencionada variabilidad interindividual es que la actividad de esta enzima es altamente modulable, ya sea por otros fármacos (inductores o inhibidores), enfermedades, la dieta o factores ambientales.

Debido a la gran cantidad de fármacos metabolizados por esta enzima, la importancia clínica de este citocromo es obvia. Por ejemplo, en la terapia farmacológica post-transplante, muchos de los inmunosupresores utilizados, por ejemplo tacrolimus o ciclosporina, son sustratos de CYP3A y a menudo de la glicoproteína P (Pgp) en el tracto gastrointestinal, de manera que el uso de otros fármacos en dicha terapia, por ejemplo esteroides, que alteren la actividad de CYP3A y/o Pgp, pueden afectar a los niveles del inmunosupresor demandando un ajuste de su dosis para alcanzar el efecto terapéutico o evitar efectos adversos (12).

Igualmente, la participación de CYP3A en el metabolismo de la mayor parte de las estatinas hace que la inhibición de la enzima sea clave

en el aumento de los niveles plasmáticos de estos hipocolesterolemiantes, provocando así un riesgo de miopatía que potencialmente puede llegar a ser fatal (13).

CYP3A también es importante en el metabolismo de muchas sustancias psicoactivas, como cocaína, metadona, ansiolíticos, hipnóticos, antipsicóticos, antiepilépticos o los inhibidores de la recaptación de serotonina (IRSs). Varios de estos IRSs, ampliamente usados, son inhibidores de la actividad enzimática tanto *in vitro* como *in vivo* (14-16) (Tabla I) y, de hecho, muchas de las interacciones observadas tras administrar estos antidepresivos son atribuibles a interacciones con las isoenzimas de la subfamilia CYP3A (17-21). La presencia probada de esta enzima y su actividad en cerebro (22) sugiere que pueda existir un metabolismo y regulación local importante, al menos cualitativamente, de estas sustancias en el sitio de acción, aunque este hecho todavía debe confirmarse (4).

TABLA I

Citocromos P-450 más relevantes implicados de forma predominante o parcialmente en el metabolismo de fármacos así como sustratos e inhibidores más representativos de los diferentes enzimas

<i>Enzimas</i>	<i>Sustratos</i>	<i>Inhibidores</i>
CYP1A2	<i>Antidepresivos:</i> amitriptilina, clomipramina, fluvoxamina, imipramina, mianserina, mirtazapina <i>Antipsicóticos:</i> clozapina, haloperidol, olanzapina, tioridazina. <i>Metilxantinas:</i> cafeína, teofilina. <i>Miscelánea:</i> fenacetina, paracetamol, propranolol, ropivacaína, tacrina, R-warfarina, zolmitriptán	Amiodarona, Cimetidina Fluorquinolonas, Fluvoxamina. Furafilina, Metoxsalen Mibefradil, Ticlopidina
CYP2C9	<i>AINES:</i> celecoxib, diclofenac, ibuprofen, meloxicam, S-naproxen, piroxicam, suprofen. <i>AOs:</i> glibornurida, glipizida, rosiglitazona, tolbutamida. <i>ARA II:</i> irbesartán, losartán. <i>Miscelánea:</i> amitriptilina, fenitoína (4-OH), fluoxetina, fluvastatina, tamoxifen, torsemida, (S)-warfarina	Amiodarona, Fenilbutazona. Fluconazol, Fluvastatina Fluvoxamina, Isoniazida Lovastatina, Paroxetina . Probenicid, Sertralina. Sulfafenazol, Sulfametoxazol Tenipósido, Trimetoprim Zafirlukast

IMPORTANCIA DEL CITOCROMO P-450 EN TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA

<i>Enzimas</i>	<i>Sustratos</i>	<i>Inhibidores</i>
CYP2C19	<p><i>Antidepresivos:</i> amitriptilina, citalopram, clomipramina, fluoxetina, imipramina, moclobemida.</p> <p><i>Antiepilépticos:</i> diazepam, fenitoína, fenobarbitona, S-mefenitoína.</p> <p><i>Inhibidores bomba protones:</i> lansoprazol, omeprazol, pantoprazol.</p> <p><i>Miscelánea:</i> carisoprodol, ciclofosfamida, hexobarbital, indometacina, R-mefobarbital, nelfinavir, nilutamida, primidona, progesterona, proguanil, propranolol, tenipósido, (R)-warfarina (8-OH)</p>	<p>Cimetidina, felbamato.</p> <p>fluoxetina, fluvoxamina.</p> <p>indometacina, ketoconazol.</p> <p>lansoprazol, modafinilo.</p> <p>omeprazol, paroxetina.</p> <p>probenicid, ticlopidina.</p> <p>topiramato.</p>
CYP2D6	<p><i>Antiarrítmicos:</i> diltiazem, encainida, esparteína, flecainida, lidocaína, mexiletina, propafenona.</p> <p><i>Antidepresivos:</i> amitriptilina, clomipramina, desipramina, fluoxetina, fluvoxamina, imipramina, maprotilina, mianserina, minaprina, nortriptilina, paroxetina, trazodona, venlafaxina.</p> <p><i>Antipsicóticos:</i> clorpromazina, haloperidol, perfenazina, olanzapina, remoxiprida, risperidona (9-OH), sertindol, tioridazina, zuclopentixol.</p> <p><i>Beta-bloqueantes:</i> alprenolol, bufuralol, carvedilol, S-metoprolol, pindolol, propranolol, timolol.</p> <p><i>Miscelánea:</i> anfetamina, clorfeniramina, codeína, debrisoquina, dexfenfluramina, dextrometorfán, fenacetina, fenformina, guanoxán, metoclopramida, metoxianfetamina, ondansetrón, perhexilina, tamoxifén, tramadol</p>	<p>Amiodarona.</p> <p>bupropion.</p> <p>celecoxib.</p> <p>clorpromazina.</p> <p>clorfeniramina, cimetidina.</p> <p>clomipramina, cocaína.</p> <p>doxorubicina, fluoxetina.</p> <p>halofantrina, haloperidol .</p> <p>levomepromazina,</p> <p>metoclopramida.</p> <p>metadona, mibefradil.</p> <p>moclobemida, paroxetina.</p> <p>quinidina, ranitidina.</p> <p>ritonavir, sertralina.</p> <p>terbinafina, tioridazina.</p> <p>quinidina.</p>
CYP3A4	<p><i>Antiarrítmicos:</i> lidocaína, propranolol, quinidina.</p> <p><i>Antidepresivos:</i> amitriptilina, clomipramina, imipramina, mirtazapina, nefazodona, sertralina, trazodona.</p> <p><i>Anti HIV:</i> indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir.</p> <p><i>Antihistamínicos:</i> astemizol, clorfeniramina, terfenadina.</p> <p><i>Antipsicóticos:</i> clozapina, haloperidol, pimozida, risperidona, sertindol, quetiapina, ziprasidona.</p> <p><i>Benzodiazepinas:</i> alprazolam, diazepam, midazolam, triazolam.</p> <p><i>Bloqueantes canales calcio:</i> amlodipino, diltiazem, felodipino, lercanidipino, nifedipino, nisoldipino,</p>	<p><i>Anti HIV:</i></p> <p>Delaviridina, Indinavir.</p> <p>Nelfinavir, Ritonavir.</p> <p>Saquinavir.</p> <p><i>Miscelánea:</i></p> <p>Amiodarona, Cimetidina</p> <p>Ciprofloxacino .</p> <p>Claritromicina</p> <p>Diltiazem, Eritromicina</p> <p>Fluconazol, Fluvoxamina</p> <p>Gestodeno, Itraconazol.</p> <p>Zumo de pomelo</p>

<i>Enzimas</i>	<i>Sustratos</i>	<i>Inhibidores</i>
CYP3A4	nitrendipino, verapamil. <i>Estatinas</i> : atorvastatina, cerivastatina, lovastatina sinvastatina. <i>Esteroides (6-beta-OH)</i> : cortisol, estradiol, progesterona, testosterona. <i>Inmunosupresores</i> : ciclosporina, tacrólimo (FK506). <i>Macrólidos</i> : claritromicina, <i>Procinético</i> : cisaprida. <i>Miscelánea</i> : alfentanil, cocaína, dapsona, codeína ^a , dextrometorfán, finasterida, irinotecán, metadona, odansetrón, omeprazol, quinina, salmeterol, sildenafilo, sirolimus, tamoxifén, taxol, vincristina, zolpidem.	Ketoconazol Mifepristona Nefazodona Norfloxacinol Norfluoxetina Mibefradil Verapamil.

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.

AOs: Antidiabéticos orales.

ARA II: Antagonistas de los receptores de angiotensina tipo II.

HIV: Virus de la inmunodeficiencia humana.

De gran importancia clínica son asimismo las interacciones mediadas por el CYP3A que desembocan en *Torsades de Pointes* (arritmias graves ventriculares que se manifiestan con una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma). Este efecto adverso se ha observado tras el aumento de los niveles plasmáticos de ciertos sustratos de CYP3A (ej. terfenadina, astemizol o cisaprida) debido a la administración de fármacos u otras sustancias inhibidores su metabolismo (23,24).

La actividad CYP3A se encuentra también en células tumorales, donde puede ejercer un efecto protector para ellas al metabolizar fármacos anticancerígenos (25).

Otros efectos adversos clínicamente significativos en los que interviene el CYP3A son por ejemplo, la hipotensión derivada del aumento de niveles plasmáticos de antihipertensivos bloqueantes de canales de calcio metabolizados por esta enzima, la ataxia por incremento de la toxicidad de carbamazepina al administrarse junto con inhibidores de CYP3A o el ergotismo producido por un incremento de los niveles de ergotamina, un alcaloide sustrato de CYP3A usado contra la migraña (26).

Sin embargo, el amplio espectro de fármacos metabolizados por el CYP3A también posibilita terapias que, mediante alteración de la actividad enzimática, producen unas consecuencias clínicas beneficiosas, ya sea por ahorro de coste económico, por ejemplo el aumento controlado de los niveles de ciclosporina mediante inhibición de su metabolismo reduce la dosis necesaria de inmunosupresor (27), ya sea por aumento de eficacia, este es el caso de la terapia combinada de los inhibidores de la proteasa ritonavir y saquinavir, la eficiencia del tratamiento aumenta exponencialmente en comparación con la monoterapia, probablemente por la inhibición combinada de CYP3A y Pgp (28).

Asimismo, la expresión de CYP3A4/5 se ha sugerido que puede ser utilizada como biomarcador en osteosarcomas, el tumor óseo más común en pediatría: una alta expresión de estas enzimas estaría relacionada con un mayor riesgo de aparición de metástasis (29).

En resumen, este citocromo CYP3A comprende el grupo de enzimas más importante metabolizadoras de fármacos que existe. Descubrir las bases de la gran variabilidad interindividual observada, ya sea por causas genéticas, ambientales o causada por xenobióticos, puede ayudar a evitar numerosas interacciones que acarrear efectos adversos o fallos terapéuticos clínicamente importantes.

4. CITOCROMO P-450 2D6 (CYP2D6)

El citocromo P-450 2D6 (CYP2D6) es una enzima que es expresada polimórficamente en el hombre (30) y que está implicada en el metabolismo de un gran número de fármacos relevantes, representando casi el 25% del total de fármacos metabolizados por el CYP-450. Es probablemente el citocromo más conocido y caracterizado de todas las enzimas metabolizadoras de fármacos.

La existencia de variantes alélicas totalmente afuncionales permite dividir a la población en metabolizadores lentos (ML), rápidos (MR) y ultrarápidos (UR), aquellos con más de una copia funcional del gen aunque algunas fuentes incluyen también la categoría de metabolizadores intermedios. En España la prevalencia de ML es alrededor del 7% (Tabla II).

TABLA II

Relevancia clínica de los polimorfismos genéticos más importantes de isoenzimas del citocromo P-450

<i>Enzima</i>	<i>Frecuencia polimorfismo</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Efecto farmacológico</i>
CYP2C9	14-28% (heterocigotos) 0,2-1% (homocigotos)	Fenitoína	Toxicidad
		Glipizida	Hipoglucemia
		Losartán	Disminución efecto antihipertensivo
		Tolbutamida	Hipoglucemia
		Warfarina	Hemorragia
CYP2C19	1-6% (Blancos) 8-25% (Asiáticos) 4-7% (Negros)	Diazepam	Aumento sedación
		Omeprazol	Mayor eficacia erradicación <i>H. pylori</i> en combinación con claritromicina
CYP2D6	5-10% (ML) 1-10% (MUR)	Antiarrítmicos	Efectos
		Antidepresivos	arritmogénicos
		Antipsicóticos	Toxicidad en MLs; ineficacia en MURs
		Beta- bloqueantes	Síndromes
		Opioides	extrapiramidales Reacciones adversas Ineficacia analgésica de codeína; depresión respiratoria, dependencia
CYP2A6	1-3% (Blancos) 15-20% (Asiáticos)	Nicotina	Disminuye dependencia del tabaco (?) Protección contra el cáncer de pulmón (?)

ML= metabolizadores lentos, MUR= metabolizadores ultrarrápidos.

La administración de fármacos metabolizados por CYP2D6 a sujetos ML tiene como consecuencia el aumento de niveles plasmáticos de los mismos con los consiguientes posibles efectos adversos, o lo que sería el caso contrario, el consumo de dichos fármacos por personas que son UR puede derivar en una falta de eficacia terapéutica. Debido a esto, la mayoría de compañías farmacéuticas intentan descartar fármacos candidatos

que sean metabolizados exclusivamente por enzimas polimórficas como CYP2D6. Incluso se ha utilizado la genotipación previa de CYP2D6 para descartar sujetos en estudios de fase III en el desarrollo de fármacos que son principalmente metabolizados por dicha enzima (31).

Son numerosos los antidepresivos que son sustratos del CYP2D6. El previo conocimiento del genotipo del paciente puede ser útil a la hora de instaurar la dosis de estos compuestos (32). Fármacos como fluoxetina, norfluoxetina o desipramina exhiben unos niveles plasmáticos muy diferentes cuando se administran a ML o MR (33,34) esto implica la posible aparición de efectos adversos graves como por ejemplo el síndrome serotoninérgico (35). De hecho, se ha recomendado una reducción del 50% de la dosis en los antidepresivos tricíclicos cuando se administren a ML, mientras que, en general, para los IRSs las diferencias en la dosificación son menores (36).

Otras sustancias psicoactivas, sustratos a su vez del CYP2D6, están sujetas a las mismas limitaciones, y hay casos descritos de antipsicóticos como risperidona que pueden provocar efectos adversos extrapiramidales si se administran a ML de CYP2D6 (37), asimismo la ganancia de peso que puede acarrear un tratamiento con olanzapina parece estar relacionada con el genotipo de este gen (38). La conversión de codeína a morfina es mediada por el CYP2D6, y dada la presencia de esta enzima en cerebro (39), el metabolismo *in situ* de este fármaco puede tener mucha relevancia clínica. A este respecto, un estudio demostró que los ML de CYP2D6 necesitaban más dosis de codeína para alcanzar los mismos niveles de analgesia que los MR (40). Esto implica que la posible modulación local en cerebro de esta enzima, ya sea por sustratos endógenos u otros xenobióticos (1), pudiera ser clave para el metabolismo mediado por CYP2D6.

Al igual que los individuos ML de CYP2D6 tienen impedido su metabolismo, el uso concomitante de fármacos que inhiban la enzima puede provocar interacciones clínicamente serias. La administración de IRSs que son inhibidores o sustratos de CYP2D6 (fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, antidepresivos tricíclicos...) puede provocar la aparición de efectos adversos cuando se asocia la terapia a ciertos anticonvulsivantes (41). Otros muchos fármacos: antiarrítmicos como la amiodarona (42), inhibidores de la prostaglandina como celecoxib (43), antitusígenos como dex-

trometorfán (44), inmunosupresores como tacrolimus (45) y un largo etcétera, están asociados bien a efectos adversos clínicamente serios, bien a una disminución de su eficacia terapéutica debidos a interacciones mediadas por CYP2D6.

La feno-genotipación puede ser recomendada hoy, como complemento a la determinación de niveles plasmáticos, cuando se sospeche una alteración en la capacidad metabólica de CYP2D6, especialmente en terapias que incluyan fármacos con una estrecha ventana terapéutica. El rápido desarrollo en genética molecular puede en un futuro cercano facilitar nuevas herramientas para la predicción de la actividad de enzimas metabolizadoras de fármacos como el CYP2D6.

5. CITOCROMO P-450 1A2 (CYP1A2)

Si bien esta enzima metaboliza un número menor de fármacos que otras subfamilias del CYP-450 como por ejemplo las isoenzimas de la subfamilia 2C, es en el campo de los fármacos psicoactivos, que generalmente presentan un margen terapéutica pequeño, es donde esta enzima adquiere una especial relevancia, ya sea porque muchos de estos fármacos se metabolizan por CYP1A2 o bien porque sean potentes inhibidores de la enzima. Estos sustratos incluyen entre otros, amitriptilina, caféina, imipramina, fluvoxamina, clozapina u olanzapina (46-52) (Tabla I). CYP1A2 es además una enzima altamente inducible, algunos de sus inductores son el tabaco, el ejercicio físico, la ingestión de carnes a la brasa, de ciertos vegetales como el brocoli o numerosos contaminantes ambientales (53-55).

CYP1A2 es junto con el otro miembro de la subfamilia 1A, CYP1A1, la principal enzima activadora de procarcinógenos. Así, CYP1A2 participa en la activación metabólica de aminas heterocíclicas y aromáticas presentes en la dieta (56,57). Igualmente se ha demostrado que el CYP1A2 participa en la activación metabólica de estrona a sustancias que se cree pueden estar asociadas con cáncer provocado por estrógenos (58). En fumadores, la actividad hidroxilasa de hidrocarburos aromáticos que los activa a intermediarios tóxicos y las concentraciones de CYP1A1 y CYP1A2 están relacionadas con riesgo de carcinogénesis (59,60). Por el contrario, hay varios estudios que relacionan la inducción del 1A2 por

factores dietéticos con una disminución de la incidencia del cáncer de mama (61,62). De la misma manera, un estudio mostró recientemente que la actividad CYP1A2, y por tanto su capacidad activadora de procarcinógenos, era menor en pacientes de cancer de colon comparados con controles sanos (63). Es claro pues que la importancia clínica de la actividad procarcinógena de CYP1A2 debe ser relativizada y puesta en un contexto particular.

Existen grandes diferencias interindividuales en la actividad enzimática CYP1A2 tanto *in vivo* (52) como *in vitro* (64,65). Estas diferencias adquieren importancia clínica en relación a la respuesta del individuo frente a fármacos metabolizados por el CYP1A2 como teofilina, imipramina o cafeína (50,66-68). Es improbable que esta variabilidad interindividual mencionada tenga, al menos en su mayor parte, una base genética, ya que aunque existen variantes alélicas del gen, el carácter polimórfico de CYP1A2 no está todavía claro (52,69). No existen alelos inactivos y la variante más característica identificada hasta ahora (*CYP1A2*1F*) parece provocar un aumento en la inducibilidad de la enzima (70).

Como se ha dicho antes, la actividad CYP1A2 es especialmente importante en el caso de fármacos que actúan sobre el sistema nervioso central. De hecho, el grado de actividad de esta enzima, junto con el tabaco y el sexo, se ha asociado a la aparición de efectos tóxicos por la ingestión de cafeína (50). Esta ingesta de cafeína se ha sugerido que debe ser controlada en terapias con otros sustratos de la enzima para evitar interacciones farmacológicas que pueden tener efectos secundarios graves, por ejemplo en el tratamiento con clozapina (71). Otras terapias con antipsicóticos como la olanzapina, ven afectada su eficacia debido a la reducción asociada al tabaco de sus niveles plasmáticos a través de la inducción del CYP1A2 (51). Recientemente se ha apuntado que la monitorización de los niveles plasmáticos de este fármaco junto a la realización de un test de cafeína para determinar la actividad enzimática 1A2 pueden ser herramientas muy útiles a la hora de evitar efectos adversos o fallos terapéuticos en pacientes esquizofrénicos tratados con olanzapina (51,72). Asimismo, es conveniente que los profesionales de la salud tengan en cuenta la posibilidad de una interacción con consecuencias clínicas graves al instaurar un tratamiento antipsicótico con tioridazina y con antidepresivos como fluvoxamina, que sean inhibidores de CYP1A2 (73).

El hecho de que esta enzima esté presente en cerebro (39,74) acentúa todavía más su importancia por el probable metabolismo *in situ* de psicofármacos y como consecuencia la regulación, endógena o no, que pueda experimentar CYP1A2 en este entorno (3).

El descubrimiento reciente de variantes alélicas nuevas de este gen que pueden afectar a su inducibilidad, unido a su papel cada vez más relevante en el metabolismo de psicofármacos como los nuevos antipsicóticos, hacen que CYP1A2 esté siendo objeto de una mayor atención y que el conocimiento previo de su actividad pueda utilizarse como una herramienta útil a la hora de elegir regímenes de dosificación adecuados.

6. CITOCROMO P-450 2C9 (CYP2C9)

La subfamilia CYP2C representa aproximadamente el 20% del total de citocromo P-450 en microsomas de hígado humano (75). Esta subfamilia está compuesta por cuatro miembros: CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18 y CYP2C19 (76), siendo CYP2C9 la isoforma 2C más abundante en el hígado (77). Existen diversas variantes alélicas del *CYP2C9*, presentando los alelos *3 y *6 una marcada reducción en la capacidad metabolizadora de la enzima *in vivo* (78) (Tabla II); de tal manera que la dosis de sustratos de la enzima administrada a sujetos portadores de estos alelos debería ser menor que la utilizada normalmente si se quieren evitar efectos adversos que pudieran ser importantes. Todas las variantes conocidas parecen susceptibles de ser inhibidas en la misma proporción (79).

Existen efectos adversos clínicamente relevantes derivados del uso de fármacos sustratos de CYP2C9 que tienen una explicación genética, este es el caso del anticoagulante warfarina, fármaco sustrato de la enzima que puede provocar hemorragias en individuos con una enzima CYP2C9 defectuosa (80). O también del antiepiléptico fenitoína: se ha descrito un caso de toxicidad seria, con síntomas de confusión mental y pérdida de memoria, asociada a este fármaco en un paciente con una variante alélica no funcional de *CYP2C9* (81). Esta asociación no se repite, sin embargo, en otros sustratos tipo de la enzima como el diclofenac (82). CYP2C9 metaboliza varias sustancias relacionadas con el cáncer de colon, habiendo sido ligado su genotipo al riesgo de desarrollar dicho cáncer (83), sin embargo en otros cánceres como el de pulmón esta relación

no ha podido ser establecida (84). Estos polimorfismos, si se confirman los indicios que apuntan a la presencia de esta enzima en cerebro (85), pueden ser importantes, sumados a una posible regulación endógena (2), en el metabolismo local de sustratos neuroactivos de esta enzima tales como fenitoína, amitriptilina, fluoxetina y varios AINEs con actividad analgésica (86-89).

Dejando a un lado la inhibición competitiva entre los sustratos del CYP2C9 (Tabla I), varios fármacos han mostrado capacidad de inhibir esta enzima, pudiendo provocar interacciones de cierta importancia clínica. A este respecto, existen estudios que demuestran la potenciación del efecto anticoagulante de la warfarina cuando se administra conjuntamente con amiodarona (90), efecto adverso que continúa aún semanas después de la retirada del fármaco. Asimismo, el antidepresivo fluvoxamina es capaz de reducir significativamente el aclaramiento de tolbutamida, un antidiabético oral sustrato de CYP2C9, con el consiguiente riesgo potencial de hipoglucemia (91).

Otros estudios llevados a cabo con cimetidina, inhibidor microsomal del CYP2C9 *in vivo*, han mostrado que ésta ejerce un efecto variable en la eliminación de sustratos de esta isoenzima de manera dosis-dependiente; a altas dosis puede disminuir el aclaramiento de tolbutamida hasta un 40% (92), mientras que a dosis normales no altera su eliminación. Incluso puede provocar reducción en la estereoselectividad de algún fármaco quiral como la warfarina (93).

Los azoles antifúngicos también han mostrado capacidad de inhibir la actividad CYP2C9 *in vivo* y/o *in vitro*. El sulfafenazol se caracterizó como inhibidor del CYP2C9 en la década de los 60, cuando se advirtieron casos de hipoglucemia al administrarse de forma concomitante tolbutamida y sulfafenazol (94). El fluconazol por su parte, inhibe la hidroxilación de tolbutamida (95), diclofenac (96), y warfarina (97).

Varias pirazolonas también se encuentran entre los inhibidores del CYP2C9, algunos antiinflamatorios como fenilbutazona y oxifenbutazona son conocidos desde hace mucho tiempo como potentes inhibidores del metabolismo de tolbutamida *in vivo* (98), a su vez, el tratamiento durante una semana con sulfipirazona reduce el aclaramiento plasmático de tolbutamida (99) y S-warfarina (100) en aproximadamente un 40%, con el consiguiente trastorno potencial en la terapia hipoglucémica.

7. CITOCROMO P-450 2C19 (CYP2C19)

Esta enzima pertenece a la subfamilia 2C, la cual metaboliza aproximadamente el 15% de fármacos biotransformados por el CYP-450.

Es una enzima polimórfica de la cual existen 15 variantes alélicas conocidas, con una prevalencia que presenta una marcada variabilidad interracial (101) (Tabla II). De todas estas variantes CYP2C19*2 y CYP2C19*3 son responsables del 95% de fenotipos ML, el cual está presente en el 1-5% de la población blanca.

Este carácter polimórfico de la enzima tiene una importancia clínica muy significativa. Así, el genotipo ML ha sido asociado con un metabolismo defectuoso de antiinfecciosos como el proguanil (102), antidepresivos como el citalopram (103) o fármacos tan controvertidos como la talidomida (104).

Además esta enzima interviene en el metabolismo de varios inhibidores de la bomba de protones, tales como omeprazol, lansoprazol o pantoprazol. Por ello, se ha propuesto la genotipación de CYP2C19 como una técnica para identificar pacientes con riesgo de desarrollar hipocloridia en terapias con estos inhibidores (105), así como para individualizar regímenes de dosificación de estos fármacos en la erradicación de *Helicobacter pylori* (106).

El genotipo de CYP2C19 también parece ser responsable de la variación observada en las interacciones causadas por la administración concomitante de sustratos de esta enzima y de inhibidores de su metabolismo como fluvoxamina (107).

CYP2C19 metaboliza fármacos usados en el tratamiento de la epilepsia (diazepam, fenitoína, fenobarbitona, S-mefenitoína) (Tabla I). Existen estudios que describen casos de toxicidad de fenitoína tras una terapia combinada de este fármaco con por ejemplo, diazepam (108), ticlopidina (109) o isoniazida (110) entre otros. El uso combinado de fenitoína con otros antiepilépticos como carbamazepina puede provocar también problemas debido a la inhibición del metabolismo de CYP2C19 y el consiguiente aumento de niveles de fenitoína, un fármaco con un estrecho margen terapéutico (111).

El metabolismo de antidepresivos como fluoxetina, amitriptilina o moclobemida mediado al menos en parte por CYP2C19 es causa también

de numerosas interacciones graves en muchas ocasiones (112,113), aunque en este grupo terapéutico el papel jugado por CYP2D6 parece tener mayor relevancia. La importancia clínica de estas interacciones vendrá dada por la amplitud de la ventana terapéutica de los fármacos afectados y/o la magnitud del cambio en sus niveles plasmáticos.

8. CITOCROMO P-450 2A6 (CYP2A6)

Si bien esta enzima, además de tener la capacidad de activar numerosos carcinógenos, contribuye al metabolismo de fármacos tales como metoxiflurano, halotano, ácido valproico y disulfiram, su relevancia clínica radica en que tiene a la nicotina como sustrato. En humanos, el 70-80% de la nicotina es inactivada a cotinina, siendo el CYP2A6 el responsable de la mayor parte de esta conversión (114) y de subsiguientes biotransformaciones de cotinina.

CYP2A6 es una enzima polimórfica y como tal presenta una marcada variabilidad interindividual, siendo los individuos ML mucho más frecuentes en poblaciones asiáticas que en europeas (115) (Tabla II). Dicha variabilidad puede también explicarse por el uso concomitante de ciertos fármacos como antiepilépticos o por factores ambientales (116). Se ha sugerido que el polimorfismo de CYP2A6 es un factor determinante en el tabaquismo, incluso se ha propuesto el uso de inhibidores de la enzima para tratar la dependencia del tabaco (117). Sin embargo los resultados de un estudio en el que se observó una representación más baja de individuos portadores de alelos defectuosos del gen entre personas dependientes del tabaco que entre personas no dependientes (118), han sido puestos en duda por otros estudios más recientes que no han podido reproducir sus conclusiones (119,120).

Teóricamente los individuos sin CYP2A6 activo (ML) estarían más protegidos frente a enfermedades como el cáncer de pulmón por un doble mecanismo, es decir, primero porque según Pianezza y colaboradores (118) fumarían menos cigarrillos o no fumarían en absoluto y segundo, porque varios procarcinógenos presentes en el humo del tabaco no serían activados por la enzima. Sin embargo, en la práctica la relación cáncer de pulmón/CYP2A6 es más compleja, existiendo de hecho varios estudios con resultados contradictorios (119,121), y sin duda muchos más factores de diversa índole intervienen en la susceptibilidad a padecer este tipo de cáncer.

9. CITOCROMO P-450 2C8 (CYP2C8)

La importancia clínica de este citocromo, al contrario que su homólogo CYP2C9, es limitada y radica principalmente en el metabolismo de compuestos endógenos y ciertas estatinas. CYP2C8 media la transformación de ácido araquidónico en numerosos metabolitos llamados ácidos epoxieicosatrienoicos (EETs) implicados en numerosos procesos –ver apartado del CYP2J2- biotransformación que se lleva a cabo por esta enzima principalmente en órganos como el cerebro (122). Se ha identificado un polimorfismo en este gen (*CYP2C8*3*) que afecta significativamente a la producción de EETs, pudiendo afectar a procesos en los que los EETs están implicados, tales como el flujo sanguíneo en los vasos cerebrales.

Esta mutación también reduce el aclaramiento de fármacos como el paclitaxel (taxol) (123) un anticanceroso, y aunque la significación clínica del aumento de los niveles plasmáticos de este fármaco está todavía por dilucidar, su elevada toxicidad convierten a este hallazgo en un hecho muy interesante desde el punto de vista clínico.

CYP2C8 está asimismo implicado en el metabolismo de cerivastatina (124). Este hipolipemiente fue retirado del mercado en Agosto de 2001 después de registrarse varias muertes por miopatías asociadas a altos niveles plasmáticos del fármaco. Muchas de estas muertes respondían a una terapia concomitante con un fibrato, gemfibrozilo. El mecanismo de esta interacción es probable que se explique por una inhibición por parte del gemfibrozilo del metabolismo de cerivastatina mediado por CYP2C8 (125). Este fibrato inhibe también el metabolismo 2C8 de otros compuestos, tales como el antidiabético rosiglitazona, lo cual podría aumentar la eficacia de este fármaco aunque también el riesgo de efectos adversos dosis-dependientes (126).

10. CITOCROMO P-450 2E1 (CYP2E1)

CYP2E1 es una enzima clave en las reacciones de toxicidad, ya que está implicada en la activación de numerosos procarcinógenos y protoxinas, y metaboliza además numerosos xenobióticos como etanol, benceno, tolueno, nitrosaminas, así como ciertos fármacos como acetaminofe-

no y clorzoxazona [para una revisión ver Lieber y cols. (127)]. El alelo mutado (C2) del CYP2E1 es responsable de la mayor actividad enzimática (128).

En un estudio muy reciente se ha comprobado que en una población oriental alcohólica cuyo genotipo aldehído deshidrogenasa 2 era heterocigoto, las personas que eran heterocigotas u homocigotas para mutaciones del *CYP2E1* podían beber mucho más alcohol que aquellos individuos homocigotos para el gen wild-type (128). Demostrándose así que el genotipo de CYP2E1 puede determinar un patrón de personalidad del individuo en relación con su hábito alcohólico.

Los niveles de CYP2E1 varían interindividualmente debido sobre todo a su inducibilidad por xenobióticos como el etanol y compuestos orgánicos volátiles (129). Los individuos que sean alcohólicos tienen, por tanto, mayor susceptibilidad a los intermediarios biológicos reactivos generados por CYP2E1 a partir de sus sustratos (130). En consecuencia, las variaciones interindividuales en la expresión enzimática pueden determinar el grado de toxicidad provocado por estos compuestos (131).

Existen varios polimorfismos genéticos identificados que también pueden contribuir a la antes mencionada variabilidad de la enzima, sin embargo, la relación genotipo-fenotipo no está demostrada aún (132). Por eso, más que el genotipo, la actividad enzimática 2E1 caracterizada por el aclaramiento de clorzoxazona, un relajante muscular, parece ser un método prometedor para caracterizar dicha actividad y, por tanto, para detectar individuos que sean particularmente sensibles a ciertos compuestos tóxicos (133).

11. CITOCROMO P-450 2J2 (CYP2J2)

CYP2J2 es el único miembro de la subfamilia CYP2J, en el que la enzima se expresa de forma elevada a nivel extrahepático, en tejidos como el corazón y endotelio de arterias coronarias (134) y en menor medida en otros como hígado, riñón, pulmón, etc.

Esta enzima metaboliza varios xenobióticos como diclofenac, bufuralol o ebastina, aunque su importancia radica en la biotransformación del ácido araquidónico, especialmente en el corazón (135-137). El ácido araquidónico se transforma por esta vía en EETs, los cuales intervienen en pro-

cesos importantes tales como la regulación de la proliferación celular, la inflamación, la homeostasis, la regulación de la secreción hormonal o el tono muscular liso en los bronquios y vasos sanguíneos (122). La biosíntesis de estos EETs, y en consecuencia los procesos antes citados, puede verse afectada por factores que afecten a la funcionalidad de CYP2J2, por ejemplo la inducción por barbitúricos o por inductores medioambientales, factores nutricionales, o la variabilidad genética, si bien la importancia clínica de las variantes alélicas encontradas está todavía por determinar (122).

12. CONCLUSIÓN

Los enzimas del citocromo P-450 presentan una gran variedad de localizaciones, sustratos, inhibidores, inductores, variantes alélicas funcionales, afuncionales o hiperfuncionales, etc., configurando un puzle que aunque sólo está resuelto en un porcentaje muy pequeño y en casos particulares, presenta un campo de acción con un futuro cuanto menos prometedor dentro de la farmacogenética.

El conocimiento previo del genotipo de un gen en particular, en el caso de aquellos funcionalmente polimórficos, está siendo cada vez más útil en la instauración de terapias que incluyan fármacos de alta toxicidad con un estrecho margen terapéutico.

De todas maneras, los casos en los que el conocimiento del estatus de uno o varios genes predice en su totalidad la respuesta farmacológica son todavía pocos. Sin embargo, los avances en genética molecular, como las placas de microarray que permiten la caracterización de cientos de genes implicados en un mismo proceso, apuntan hacia un futuro a medio plazo en el que se pueda tener una visión más completa del cuadro.

La importancia clínica de estas enzimas es realmente relevante en ciertos casos, recordar por ejemplo la repercusión mediática y la alarma social creada tras las muertes asociadas a la cerivastatina y el gemfibrozilo (interacción probablemente mediada por CYP2C8), o la multitud de interacciones con resultados desde leves a mortales asociadas a enzimas con un amplio espectro de sustratos como CYP3A o CYP2D6 o, en un sentido positivo, los apuntes hacia una posible modulación de CYP2A6 como terapia contra el tabaquismo, o por ejemplo la posibilidad de anti-

cipar la respuesta farmacológica a fármacos problemáticos como la olanzapina caracterizando previamente la actividad de CYP1A2.

En resumen, en un futuro no lejano, una evaluación exhaustiva no sólo de las enzimas del citocromo P-450 que van a estar implicadas en una terapia farmacológica, sino también de los mecanismos reguladores de éstas (resaltar por ejemplo la más que posible relevancia del regulador transcripcional PXR en la alta variabilidad interindividual presentada por el CYP3A) y de factores ambientales, dietéticos y demás que rodeen al paciente podría permitir, además de preveer efectos farmacológicos indeseables, un aumento de la eficacia terapéutica al diseñar tratamientos prácticamente personalizados, evitando los fármacos que pudieran causar problemas y ajustando la dosis de aquellos que fueran útiles.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Martínez C, Agundez, JA, Gervasini, G, Martin, R and Benitez, J (1997) Tryptamine: a possible endogenous substrate for CYP2D6. *Pharmacogenetics* **7**: 85-93.
- (2) Gervasini G, Martinez, C, Agundez, JA, Garcia-Gamito, FJ and Benitez, J (2001) Inhibition of cytochrome P450 2C9 activity in vitro by 5-hydroxytryptamine and adrenaline. *Pharmacogenetics* **11**: 29-37.
- (3) Agundez JA, Gallardo, L, Martinez, C, Gervasini, G and Benitez, J (1998) Modulation of CYP1A2 enzyme activity by indoleamines: inhibition by serotonin and tryptamine. *Pharmacogenetics* **8**: 251-258.
- (4) Martinez C, Gervasini, G, Agundez, JA, Carrillo, JA, Ramos, SI, Garcia-Gamito, FJ, Gallardo, L and Benitez, J (2000) Modulation of midazolam 1-hydroxylation activity in vitro by neurotransmitters and precursors. *Eur J Clin Pharmacol* **56**: 145-151.
- (5) Brockmoller J, Kirchheiner, J, Meisel, C and Roots, I (2000) Pharmacogenetic diagnostics of cytochrome P450 polymorphisms in clinical drug development and in drug treatment. *Pharmacogenomics* **1**: 125-151.
- (6) Oscarson M (2003) Pharmacogenetics of drug metabolising enzymes: importance for personalised medicine. *Clin Chem Lab Med* **41**: 573-580.
- (7) Reviriego J, Bertilsson, L, Carrillo, JA, Llerena, A, Valdivielso, MJ and Benitez, J (1993) Frequency of S-mephenytoin hydroxylation deficiency in 373 Spanish subjects compared to other Caucasian populations. *Eur J Clin Pharmacol* **44**: 593-595.

- (8) Wrighton SA and Stevens, JC (1992) The human hepatic cytochromes P450 involved in drug metabolism. *Crit Rev Toxicol* **22**: 1-21.
- (9) Kuehl P, Zhang, J, Lin, Y, Lamba, J, Assem, M, Schuetz, J, Watkins, PB, Daly, A, Wrighton, SA, Hall, SD, Maurel, P, Relling, M, Brimer, C, Yasuda, K, Venkataramanan, R, Strom, S, Thummel, K, Boguski, MS and Schuetz, E (2001) Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* **27**: 383-391.
- (10) Rebbeck TR, Jaffe, JM, Walker, AH, Wein, AJ and Malkowicz, SB (1998) Modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4. *J Natl Cancer Inst* **90**: 1225-1229.
- (11) Floyd MD, Gervasini, G, Masica, AL, Mayo, G, George Jr, AL, Bhat, K, Kim, RB and Wilkinson, GR (2003) Genotype-phenotype associations for common CYP3A4 and CYP3A5 variants in the basal and induced metabolism of midazolam in European- and African-American men and women. *Pharmacogenetics* **13**: 595-606.
- (12) Anglicheau D, Flamant, M, Schlageter, MH, Martinez, F, Cassinat, B, Beaune, P, Legendre, C and Thervet, E (2003) Pharmacokinetic interaction between corticosteroids and tacrolimus after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* **18**: 2409-2414.
- (13) Vlahakos DV, Manginas, A, Chilidou, D, Zamanika, C and Alivizatos, PA (2002) Itraconazole-induced rhabdomyolysis and acute renal failure in a heart transplant recipient treated with simvastatin and cyclosporine. *Transplantation* **73**: 1962-1964.
- (14) Greenblatt DJ, von Moltke, LL, Schmider, J, Harmatz, JS and Shader, RI (1996) Inhibition of human cytochrome P450-3A isoforms by fluoxetine and norfluoxetine: in vitro and in vivo studies. *J Clin Pharmacol* **36**: 792-798.
- (15) Ring BJ, Binkley, SN, Roskos, L and Wrighton, SA (1995) Effect of fluoxetine, norfluoxetine, sertraline and desmethyl sertraline on human CYP3A catalyzed 1'-hydroxy midazolam formation in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* **275**: 1131-1135.
- (16) von Moltke LL, Greenblatt, DJ, Schmider, J, Duan, SX, Wright, CE, Harmatz, JS and Shader, RI (1996) Midazolam hydroxylation by human liver microsomes in vitro: inhibition by fluoxetine, norfluoxetine, and byazole antifungal agents. *J Clin Pharmacol* **36**: 783-791.
- (17) Sproule BA, Naranjo, CA, Brenner, KE and Hassan, PC (1997) Selective serotonin reuptake inhibitors and CNS drug interactions. A critical review of the evidence. *Clin Pharmacokinet* **33**: 454-471.
- (18) Baumann P (1996) Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet* **31**: 444-469.

- (19) Greenblatt DJ, von Moltke, LL, Harmatz, JS, Fogelman, SM, Chen, G, Graf, JA, Mertzanis, P, Byron, S, Culm, KE, Granda, BW, Daily, JP and Shader, RI (2003) Short-term exposure to low-dose ritonavir impairs clearance and enhances adverse effects of trazodone. *J Clin Pharmacol* **43**: 414-422.
- (20) Wright DH, Lake, KD, Bruhn, PS and Emery, RW, Jr. (1999) Nefazodone and cyclosporine drug-drug interaction. *J Heart Lung Transplant* **18**: 913-915.
- (21) Naranjo CA, Sproule, BA and Knoke, DM (1999) Metabolic interactions of central nervous system medications and selective serotonin reuptake inhibitors. *Int Clin Psychopharmacol* **14 Suppl 2**: S35-47.
- (22) Voirol P, Jonzier-Perey, M, Porchet, F, Reymond, MJ, Janzer, RC, Bouras, C, Strobel, HW, Kosel, M, Eap, CB and Baumann, P (2000) Cytochrome P-450 activities in human and rat brain microsomes. *Brain Res* **855**: 235-243.
- (23) Monahan BP, Ferguson, CL, Killeavy, ES, Lloyd, BK, Troy, J and Cantilena, LR, Jr. (1990) Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *Jama* **264**: 2788-2790.
- (24) Tsai WC, Tsai, LM and Chen, JH (1997) Combined use of astemizole and ketoconazole resulting in torsade de pointes. *J Formos Med Assoc* **96**: 144-146.
- (25) Martinez C, Garcia-Martin, E, Pizarro, RM, Garcia-Gamito, FJ and Agundez, JA (2002) Expression of paclitaxel-inactivating CYP3A activity in human colorectal cancer: implications for drug therapy. *Br J Cancer* **87**: 681-686.
- (26) Dresser GK, Spence, JD and Bailey, DG (2000) Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* **38**: 41-57.
- (27) First MR, Schroeder, TJ, Michael, A, Hariharan, S, Weiskittel, P and Alexander, JW (1993) Cyclosporine-ketoconazole interaction. Long-term follow-up and preliminary results of a randomized trial. *Transplantation* **55**: 1000-1004.
- (28) Merry C, Barry, MG, Mulcahy, F, Ryan, M, Heavey, J, Tjia, JF, Gibbons, SE, Breckenridge, AM and Back, DJ (1997) Saquinavir pharmacokinetics alone and in combination with zidovudine in HIV-infected patients. *Aids* **11**: F29-33.
- (29) Dhaini HR, Thomas, DG, Giordano, TJ, Johnson, TD, Biermann, JS, Leu, K, Hollenberg, PF and Baker, LH (2003) Cytochrome P450 CYP3A4/5 expression as a biomarker of outcome in osteosarcoma. *J Clin Oncol* **21**: 2481-2485.
- (30) Mahgoub A, Idle, JR, Dring, LG, Lancaster, R and Smith, RL (1977) Polymorphic hydroxylation of Debrisoquine in man. *Lancet* **2**: 584-586.
- (31) Murphy MP, Beaman, ME, Clark, LS, Cayouette, M, Benson, L, Morris, DM and Polli, JW (2000) Prospective CYP2D6 genotyping as an exclusion criterion for enrollment of a phase III clinical trial. *Pharmacogenetics* **10**: 583-590.

- (32) Dahl ML and Sjoqvist, F (2000) Pharmacogenetic methods as a complement to therapeutic monitoring of antidepressants and neuroleptics. *Ther Drug Monit* **22**: 114-117.
- (33) Eap CB, Bondolfi, G, Zullino, D, Savary-Cosendai, L, Powell-Golay, K, Kosel, M and Baumann, P (2001) Concentrations of the enantiomers of fluoxetine and norfluoxetine after multiple doses of fluoxetine in cytochrome P4502D6 poor and extensive metabolizers. *J Clin Psychopharmacol* **21**: 330-334.
- (34) Shimoda K, Morita, S, Hirokane, G, Yokono, A, Someya, T and Takahashi, S (2000) Metabolism of desipramine in Japanese psychiatric patients: the impact of CYP2D6 genotype on the hydroxylation of desipramine. *Pharmacol Toxicol* **86**: 245-249.
- (35) Kaneda Y, Kawamura, I, Fujii, A and Ohmori, T (2002) Serotonin syndrome - 'potential' role of the CYP2D6 genetic polymorphism in Asians. *Int J Neuropsychopharmacol* **5**: 105-106.
- (36) Kirchheiner J, Brosen, K, Dahl, ML, Gram, LF, Kasper, S, Roots, I, Sjoqvist, F, Spina, E and Brockmoller, J (2001) CYP2D6 and CYP2C19 genotype-based dose recommendations for antidepressants: a first step towards subpopulation-specific dosages. *Acta Psychiatr Scand* **104**: 173-192.
- (37) Kohnke MD, Griese, EU, Stosser, D, Gaertner, I and Barth, G (2002) Cytochrome P450 2D6 deficiency and its clinical relevance in a patient treated with risperidone. *Pharmacopsychiatry* **35**: 116-118.
- (38) Ellingrod VL, Miller, D, Schultz, SK, Wehring, H and Arndt, S (2002) CYP2D6 polymorphisms and atypical antipsychotic weight gain. *Psychiatr Genet* **12**: 55-58.
- (39) Farin FM and Omiecinski, CJ (1993) Regiospecific expression of cytochrome P-450s and microsomal epoxide hydrolase in human brain tissue. *J Toxicol Environ Health* **40**: 317-335.
- (40) Eckhardt K, Li, S, Ammon, S, Schanzle, G, Mikus, G and Eichelbaum, M (1998) Same incidence of adverse drug events after codeine administration irrespective of the genetically determined differences in morphine formation. *Pain* **76**: 27-33.
- (41) Monaco F and Cicolin, A (1999) Interactions between anticonvulsant and psychoactive drugs. *Epilepsia* **40 Suppl 10**: S71-76.
- (42) Yamreudeewong W, DeBisschop, M, Martin, LG and Lower, DL (2003) Potentially significant drug interactions of class III antiarrhythmic drugs. *Drug Saf* **26**: 421-438.
- (43) Werner U, Werner, D, Rau, T, Fromm, MF, Hinz, B and Brune, K (2003) Celecoxib inhibits metabolism of cytochrome P450 2D6 substrate metoprolol in humans. *Clin Pharmacol Ther* **74**: 130-137.

- (44) Abdul Manap R, Wright, CE, Gregory, A, Rostami-Hodjegan, A, Meller, ST, Kelm, GR, Lennard, MS, Tucker, GT and Morice, AH (1999) The antitussive effect of dextromethorphan in relation to CYP2D6 activity. *Br J Clin Pharmacol* **48**: 382-387.
- (45) Krahenbuhl S, Menafoglio, A, Giostra, E and Gallino, A (1998) Serious interaction between mibefradil and tacrolimus. *Transplantation* **66**: 1113-1115.
- (46) Brosen K (1995) Drug interactions and the cytochrome P450 system. The role of cytochrome P450 1A2. *Clin Pharmacokinet* **29 Suppl 1**: 20-25.
- (47) Bertilsson L, Carrillo, JA, Dahl, ML, Llerena, A, Alm, C, Bondesson, U, Lindstrom, L, Rodriguez de la Rubia, I, Ramos, S and Benitez, J (1994) Clozapine disposition covaries with CYP1A2 activity determined by a caffeine test. *Br J Clin Pharmacol* **38**: 471-473.
- (48) Ring BJ, Catlow, J, Lindsay, TJ, Gillespie, T, Roskos, LK, Cerimele, BJ, Swanson, SP, Hamman, MA and Wrighton, SA (1996) Identification of the human cytochromes P450 responsible for the in vitro formation of the major oxidative metabolites of the antipsychotic agent olanzapine. *J Pharmacol Exp Ther* **276**: 658-666.
- (49) Cohen LJ and De Vane, CL (1996) Clinical implications of antidepressant pharmacokinetics and pharmacogenetics. *Ann Pharmacother* **30**: 1471-1480.
- (50) Carrillo JA and Benitez, J (1996) CYP1A2 activity, gender and smoking, as variables influencing the toxicity of caffeine. *Br J Clin Pharmacol* **41**: 605-608.
- (51) Carrillo JA, Herraiz, AG, Ramos, SI, Gervasini, G, Vizzaino, S and Benitez, J (2003) Role of the smoking-induced cytochrome P450 (CYP)1A2 and polymorphic CYP2D6 in steady-state concentration of olanzapine. *J Clin Psychopharmacol* **23**: 119-127.
- (52) Carrillo JA and Benitez, J (1994) Caffeine metabolism in a healthy Spanish population: N-acetylator phenotype and oxidation pathways. *Clin Pharmacol Ther* **55**: 293-304.
- (53) Kalow W and Tang, BK (1991) Caffeine as a metabolic probe: exploration of the enzyme-inducing effect of cigarette smoking. *Clin Pharmacol Ther* **49**: 44-48.
- (54) Vistisen K, Loft, S and Poulsen, HE (1991) Cytochrome P450 IA2 activity in man measured by caffeine metabolism: effect of smoking, broccoli and exercise. *Adv Exp Med Biol* **283**: 407-411.
- (55) Carrillo JA and Benitez, J (2000) Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet* **39**: 127-153.
- (56) Butler MA, Iwasaki, M, Guengerich, FP and Kadlubar, FF (1989) Human cytochrome P-450PA (P-450IA2), the phenacetin O-deethylase, is primarily responsible for the hepatic 3-demethylation of caffeine and N-oxidation of carcinogenic arylamines. *Proc Natl Acad Sci U S A* **86**: 7696-7700.

- (57) Smith TJ, Guo, Z, Guengerich, FP and Yang, CS (1996) Metabolism of 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) by human cytochrome P450 1A2 and its inhibition by phenethyl isothiocyanate. *Carcinogenesis* **17**: 809-813.
- (58) Shou M, Korzekwa, KR, Brooks, EN, Krausz, KW, Gonzalez, FJ and Gelboin, HV (1997) Role of human hepatic cytochrome P450 1A2 and 3A4 in the metabolic activation of estrone. *Carcinogenesis* **18**: 207-214.
- (59) Neal GE (1995) Genetic implications in the metabolism and toxicity of mycotoxins. *Toxicol Lett* **82-83**: 861-867.
- (60) Roberts-Thomson SJ, McManus, ME, Tukey, RH, Gonzalez, FJ and Holder, GM (1995) Metabolism of polycyclic aza-aromatic carcinogens catalyzed by four expressed human cytochromes P450. *Cancer Res* **55**: 1052-1059.
- (61) Michnovicz JJ and Bradlow, HL (1990) Induction of estradiol metabolism by dietary indole-3-carbinol in humans. *J Natl Cancer Inst* **82**: 947-949.
- (62) Michnovicz JJ and Bradlow, HL (1991) Altered estrogen metabolism and excretion in humans following consumption of indole-3-carbinol. *Nutr Cancer* **16**: 59-66.
- (63) Sachse C, Bhambra, U, Smith, G, Lightfoot, TJ, Barrett, JH, Scollay, J, Garner, RC, Boobis, AR, Wolf, CR and Gooderham, NJ (2003) Polymorphisms in the cytochrome P450 CYP1A2 gene (CYP1A2) in colorectal cancer patients and controls: allele frequencies, linkage disequilibrium and influence on caffeine metabolism. *Br J Clin Pharmacol* **55**: 68-76.
- (64) Bourrie M, Meunier, V, Berger, Y and Fabre, G (1996) Cytochrome P450 isoform inhibitors as a tool for the investigation of metabolic reactions catalyzed by human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* **277**: 321-332.
- (65) Fuhr U, Rost, KL, Engelhardt, R, Sachs, M, Liermann, D, Belloc, C, Beaune, P, Janezic, S, Grant, D, Meyer, UA and Staib, AH (1996) Evaluation of caffeine as a test drug for CYP1A2, NAT2 and CYP2E1 phenotyping in man by in vivo versus in vitro correlations. *Pharmacogenetics* **6**: 159-176.
- (66) Brosen K (1996) Drug-metabolizing enzymes and therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Ther Drug Monit* **18**: 393-396.
- (67) Jeppesen U, Loft, S, Poulsen, HE and Brsen, K (1996) A fluvoxamine-caffeine interaction study. *Pharmacogenetics* **6**: 213-222.
- (68) Meyer MC, Baldessarini, RJ, Goff, DC and Centorrino, F (1996) Clinically significant interactions of psychotropic agents with antipsychotic drugs. *Drug Saf* **15**: 333-346.
- (69) Daly AK, Cholerton, S, Gregory, W and Idle, JR (1993) Metabolic polymorphisms. *Pharmacol Ther* **57**: 129-160.

- (70) Sachse C, Brockmoller, J, Bauer, S and Roots, I (1999) Functional significance of a C→A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol* **47**: 445-449.
- (71) Carrillo JA, Herraiz, AG, Ramos, SI and Benitez, J (1998) Effects of caffeine withdrawal from the diet on the metabolism of clozapine in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* **18**: 311-316.
- (72) Gervasini G, Vizcaino, S, Herraiz, AG, Benitez, J and Carrillo, JA (2003) Applicability of an assay for routine monitoring of highly variable levels of olanzapine using HPLC with mass spectrometry detection. *Clin Chem* **49**: 2088-91.
- (73) Carrillo JA, Ramos, SI, Herraiz, AG, Llerena, A, Agundez, JA, Berecz, R, Duran, M and Benitez, J (1999) Pharmacokinetic interaction of fluvoxamine and thioridazine in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* **19**: 494-499.
- (74) McFayden MC, Melvin, WT and Murray, GI (1998) Regional distribution of individual forms of cytochrome P450 mRNA in normal adult human brain. *Biochem Pharmacol* **55**: 825-830.
- (75) Shimada T, Yamazaki, H, Mimura, M, Inui, Y and Guengerich, FP (1994) Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther* **270**: 414-423.
- (76) Goldstein JA and de Morais, SM (1994) Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily. *Pharmacogenetics* **4**: 285-299.
- (77) Inoue K, Yamazaki, H, Imiya, K, Akasaka, S, Guengerich, FP and Shimada, T (1997) Relationship between CYP2C9 and 2C19 genotypes and tolbutamide methyl hydroxylation and S-mephenytoin 4'-hydroxylation activities in livers of Japanese and Caucasian populations. *Pharmacogenetics* **7**: 103-113.
- (78) Sullivan-Klose TH, Ghanayem, BI, Bell, DA, Zhang, ZY, Kaminsky, LS, Shenfield, GM, Miners, JO, Birkett, DJ and Goldstein, JA (1996) The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics* **6**: 341-349.
- (79) Hanatani T, Fukuda, T, Onishi, S, Funae, Y and Azuma, J (2003) No major difference in inhibitory susceptibility between CYP2C9.1 and CYP2C9.3. *Eur J Clin Pharmacol* **59**: 233-235.
- (80) Linder MW, Looney, S, Adams, JE, 3rd, Johnson, N, Antonino-Green, D, Laceyfield, N, Bukaveckas, BL and Valdes, R, Jr. (2002) Warfarin dose adjustments based on CYP2C9 genetic polymorphisms. *J Thromb Thrombolysis* **14**: 227-232.
- (81) Kidd RS, Curry, TB, Gallagher, S, Edeki, T, Blaisdell, J and Goldstein, JA (2001) Identification of a null allele of CYP2C9 in an African-American exhibiting toxicity to phenytoin. *Pharmacogenetics* **11**: 803-808.

- (82) Aithal GP, Day, CP, Leathart, JB and Daly, AK (2000) Relationship of polymorphism in CYP2C9 to genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatitis. *Pharmacogenetics* **10**: 511-518.
- (83) Martinez C, Garcia-Martin, E, Ladero, JM, Sastre, J, Garcia-Gamito, F, Diaz-Rubio, M and Agundez, JA (2001) Association of CYP2C9 genotypes leading to high enzyme activity and colorectal cancer risk. *Carcinogenesis* **22**: 1323-1326.
- (84) Garcia-Martin E, Martinez, C, Ladero, JM, Gamito, FJ, Rodriguez-Lescure, A and Agundez, JA (2002) Influence of cytochrome P450 CYP2C9 genotypes in lung cancer risk. *Cancer Lett* **180**: 41-46.
- (85) Knupfer H, Knupfer, MM, Hotfilder, M and Preiss, R (1999) P450-expression in brain tumors. *Oncol Res* **11**: 523-528.
- (86) Ghahramani P, Ellis, SW, Lennard, MS, Ramsay, LE and Tucker, GT (1997) Cytochromes P450 mediating the N-demethylation of amitriptyline. *Br J Clin Pharmacol* **43**: 137-144.
- (87) Ono S, Hatanaka, T, Hotta, H, Satoh, T, Gonzalez, FJ and Tsutsui, M (1996) Specificity of substrate and inhibitor probes for cytochrome P450s: evaluation of in vitro metabolism using cDNA-expressed human P450s and human liver microsomes. *Xenobiotica* **26**: 681-693.
- (88) Von Moltke LL, Greenblatt, DJ, Duan, SX, Schmider, J, Wright, CE, Harmatz, JS and Shader, RI (1997) Human cytochromes mediating N-demethylation of fluoxetine in vitro. *Psychopharmacology (Berl)* **132**: 402-407.
- (89) Liu ZQ, Shu, Y, Huang, SL, Wang, LS, He, N and Zhou, HH (2001) Effects of CYP2C19 genotype and CYP2C9 on fluoxetine N-demethylation in human liver microsomes. *Acta Pharmacol Sin* **22**: 85-90.
- (90) Heimark LD, Wienkers, L, Kunze, K, Gibaldi, M, Eddy, AC, Trager, WF, O'Reilly, RA and Goulart, DA (1992) The mechanism of the interaction between amiodarone and warfarin in humans. *Clin Pharmacol Ther* **51**: 398-407.
- (91) Madsen H, Enggaard, TP, Hansen, LL, Klitgaard, NA and Brosen, K (2001) Fluvoxamine inhibits the CYP2C9 catalyzed biotransformation of tolbutamide. *Clin Pharmacol Ther* **69**: 41-47.
- (92) Back DJ, Tjia, J, Monig, H, Ohnhaus, EE and Park, BK (1988) Selective inhibition of drug oxidation after simultaneous administration of two probe drugs, antipyrine and tolbutamide. *Eur J Clin Pharmacol* **34**: 157-163.
- (93) Niopas I, Toon, S and Rowland, M (1991) Further insight into the stereoselective interaction between warfarin and cimetidine in man. *Br J Clin Pharmacol* **32**: 508-511.
- (94) Christensen LK, Hansen, JM and Kristensen, M (1963) Sulphaphenazole-Induced Hypoglycaemic Attacks in Tolbutamide-Treated Diabetics. *Lancet* **41**: 1298-1301.

- (95) Back DJ, Tjia, JF, Karbwang, J and Colbert, J (1988) In vitro inhibition studies of tolbutamide hydroxylase activity of human liver microsomes by azoles, sulphonamides and quinolines. *Br J Clin Pharmacol* **26**: 23-29.
- (96) Hargreaves J, Jezequel, S and JB., H (1994) Effect of azole antifungals on human microsomal metabolism of diclofenac and midazolam. *Br J Clin Pharmacol* **38**: 175P.
- (97) Kunze KL, Wienkers, LC, Thummel, KE and Trager, WF (1996) Warfarin-fluconazole. I. Inhibition of the human cytochrome P450-dependent metabolism of warfarin by fluconazole: in vitro studies. *Drug Metab Dispos* **24**: 414-421.
- (98) Pond SM, Birkett, DJ and Wade, DN (1977) Mechanisms of inhibition of tolbutamide metabolism: phenylbutazone, oxyphenbutazone, sulfaphenazole. *Clin Pharmacol Ther* **22**: 573-579.
- (99) Miners JO, Foenander, T, Wanwimolruk, S, Gallus, AS and Birkett, DJ (1982) The effect of sulphinpyrazone on oxidative drug metabolism in man: inhibition of tolbutamide elimination. *Eur J Clin Pharmacol* **22**: 321-326.
- (100) Miners JO, Foenander, T, Wanwimolruk, S, Gallus, AS and Birkett, DJ (1982) Interaction of sulphinpyrazone with warfarin. *Eur J Clin Pharmacol* **22**: 327-331.
- (101) Goldstein JA, Ishizaki, T, Chiba, K, de Morais, SM, Bell, D, Krahn, PM and Evans, DA (1997) Frequencies of the defective CYP2C19 alleles responsible for the mephenytoin poor metabolizer phenotype in various Oriental, Caucasian, Saudi Arabian and American black populations. *Pharmacogenetics* **7**: 59-64.
- (102) Hoskins JM, Shenfield, GM and Gross, AS (2003) Concordance between proguanil phenotype and CYP2C19 genotype in Chinese. *Eur J Clin Pharmacol*.
- (103) Yu BN, Chen, GL, He, N, Ouyang, DS, Chen, XP, Liu, ZQ and Zhou, HH (2003) Pharmacokinetics of citalopram in relation to genetic polymorphism of CYP2C19. *Drug Metab Dispos* **31**: 1255-1259.
- (104) Ando Y, Price, DK, Dahut, WL, Cox, MC, Reed, E and Figg, WD (2002) Pharmacogenetic associations of CYP2C19 genotype with in vivo metabolisms and pharmacological effects of thalidomide. *Cancer Biol Ther* **1**: 669-673.
- (105) Egan LJ, Myhre, GM, Mays, DC, Dierkhising, RA, Kammer, PP and Murray, JA (2003) CYP2C19 pharmacogenetics in the clinical use of proton-pump inhibitors for gastro-oesophageal reflux disease: variant alleles predict gastric acid suppression, but not oesophageal acid exposure or reflux symptoms. *Aliment Pharmacol Ther* **17**: 1521-1528.
- (106) Furuta T, Shirai, N, Ohashi, K and Ishizaki, T (2003) Therapeutic impact of CYP2C19 pharmacogenetics on proton pump inhibitor-based eradication therapy for *Helicobacter pylori*. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* **25**: 131-143.

- (107) Suzuki Y, Shioiri, T, Muratake, T, Kawashima, Y, Sato, S, Hagiwara, M, Inoue, Y, Shimoda, K and Someya, T (2003) Effects of concomitant fluvoxamine on the metabolism of alprazolam in Japanese psychiatric patients: interaction with CYP2C19 mutated alleles. *Eur J Clin Pharmacol* **58**: 829-833.
- (108) Murphy A and Wilbur, K (2003) Phenytoin-diazepam interaction. *Ann Pharmacother* **37**: 659-663.
- (109) Ko JW, Desta, Z, Soukhova, NV, Tracy, T and Flockhart, DA (2000) In vitro inhibition of the cytochrome P450 (CYP450) system by the antiplatelet drug ticlopidine: potent effect on CYP2C19 and CYP2D6. *Br J Clin Pharmacol* **49**: 343-351.
- (110) Desta Z, Zhao, X, Shin, JG and Flockhart, DA (2002) Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* **41**: 913-958.
- (111) Lakehal F, Wurden, CJ, Kalthorn, TF and Levy, RH (2002) Carbamazepine and oxcarbazepine decrease phenytoin metabolism through inhibition of CYP2C19. *Epilepsy Res* **52**: 79-83.
- (112) Zimmer R, Gieschke, R, Fischbach, R and Gasic, S (1990) Interaction studies with moclobemide. *Acta Psychiatr Scand Suppl* **360**: 84-86.
- (113) Leroi I and Walentynowicz, MA (1996) Fluoxetine-imipramine interaction. *Can J Psychiatry* **41**: 318-319.
- (114) Messina ES, Tyndale, RF and Sellers, EM (1997) A major role for CYP2A6 in nicotine C-oxidation by human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* **282**: 1608-1614.
- (115) Oscarson M (2001) Genetic polymorphisms in the cytochrome P450 2A6 (CYP2A6) gene: implications for interindividual differences in nicotine metabolism. *Drug Metab Dispos* **29**: 91-95.
- (116) Sotaniemi EA, Rautio, A, Backstrom, M, Arvela, P and Pelkonen, O (1995) CYP3A4 and CYP2A6 activities marked by the metabolism of lignocaine and coumarin in patients with liver and kidney diseases and epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* **39**: 71-76.
- (117) Sellers EM, Kaplan, HL and Tyndale, RF (2000) Inhibition of cytochrome P450 2A6 increases nicotine's oral bioavailability and decreases smoking. *Clin Pharmacol Ther* **68**: 35-43.
- (118) Pianezza ML, Sellers, EM and Tyndale, RF (1998) Nicotine metabolism defect reduces smoking. *Nature* **393**: 750.
- (119) Lorient MA, Rebuissou, S, Oscarson, M, Cenee, S, Miyamoto, M, Ariyoshi, N, Kamataki, T, Hemon, D, Beaune, P and Stucker, I (2001) Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2A6 in a case-control study on lung cancer in a French population. *Pharmacogenetics* **11**: 39-44.

- (120) Tiihonen J, Pesonen, U, Kauhanen, J, Koulu, M, Hallikainen, T, Leskinen, L and Salonen, JT (2000) CYP2A6 genotype and smoking. *Mol Psychiatry* **5**: 347-348.
- (121) Miyamoto M, Umetsu, Y, Dosaka-Akita, H, Sawamura, Y, Yokota, J, Kunitoh, H, Nemoto, N, Sato, K, Ariyoshi, N and Kamataki, T (1999) CYP2A6 gene deletion reduces susceptibility to lung cancer. *Biochem Biophys Res Commun* **261**: 658-660.
- (122) Zeldin DC (2001) Epoxygenase pathways of arachidonic acid metabolism. *J Biol Chem* **276**: 36059-36062.
- (123) Dai D, Zeldin, DC, Blaisdell, JA, Chanas, B, Coulter, SJ, Ghanayem, BI and Goldstein, JA (2001) Polymorphisms in human CYP2C8 decrease metabolism of the anticancer drug paclitaxel and arachidonic acid. *Pharmacogenetics* **11**: 597-607.
- (124) Muck W (2000) Clinical pharmacokinetics of cerivastatin. *Clin Pharmacokinet* **39**: 99-116.
- (125) Wang JS, Neuvonen, M, Wen, X, Backman, JT and Neuvonen, PJ (2002) Gemfibrozil inhibits CYP2C8-mediated cerivastatin metabolism in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* **30**: 1352-1356.
- (126) Niemi M, Backman, JT, Granfors, M, Laitila, J, Neuvonen, M and Neuvonen, PJ (2003) Gemfibrozil considerably increases the plasma concentrations of rosiglitazone. *Diabetologia* **46**: 1319-1323.
- (127) Lieber CS (1997) Cytochrome P-4502E1: its physiological and pathological role. *Physiol Rev* **77**: 517-544.
- (128) Nakamura K, Iwahashi, K, Ameno, K, Sekine, Y, Suzuki, K, Minabe, Y and Mori, N (2003) CYP2E1 and clinical features in alcoholics. *Neuropsychobiology* **47**: 86-89.
- (129) Song BJ (1996) Ethanol-inducible cytochrome P450 (CYP2E1): biochemistry, molecular biology and clinical relevance: 1996 update. *Alcohol Clin Exp Res* **20**: 138A-146A.
- (130) Klotz U and Ammon, E (1998) Clinical and toxicological consequences of the inductive potential of ethanol. *Eur J Clin Pharmacol* **54**: 7-12.
- (131) Raucy JL (1995) Risk assessment: toxicity from chemical exposure resulting from enhanced expression of CYP2E1. *Toxicology* **105**: 217-224.
- (132) Lucas D, Ferrara, R, Gonzales, E, Albores, A, Manno, M and Berthou, F (2001) Cytochrome CYP2E1 phenotyping and genotyping in the evaluation of health risks from exposure to polluted environments. *Toxicol Lett* **124**: 71-81.
- (133) Kim RB, Yamazaki, H, Chiba, K, O'Shea, D, Mimura, M, Guengerich, FP, Ishizaki, T, Shimada, T and Wilkinson, GR (1996) In vivo and in vitro characterization of CYP2E1 activity in Japanese and Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther* **279**: 4-11.

- (134) Node K, Huo, Y, Ruan, X, Yang, B, Spiecker, M, Ley, K, Zeldin, DC and Liao, JK (1999) Anti-inflammatory properties of cytochrome P450 epoxygenase-derived eicosanoids. *Science* **285**: 1276-1279.
- (135) Moran JH, Mitchell, LA, Bradbury, JA, Qu, W, Zeldin, DC, Schnellmann, RG and Grant, DF (2000) Analysis of the cytotoxic properties of linoleic acid metabolites produced by renal and hepatic P450s. *Toxicol Appl Pharmacol* **168**: 268-279.
- (136) Hashizume T, Imaoka, S, Mise, M, Terauchi, Y, Fujii, T, Miyazaki, H, Kamataki, T and Funae, Y (2002) Involvement of CYP2J2 and CYP4F12 in the metabolism of ebastine in human intestinal microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* **300**: 298-304.
- (137) Wu S, Moomaw, CR, Tomer, KB, Falck, JR and Zeldin, DC (1996) Molecular cloning and expression of CYP2J2, a human cytochrome P450 arachidonic acid epoxygenase highly expressed in heart. *J Biol Chem* **271**: 3460-3468.