VERA KIM

**Frequência de polimorfismos nos genes responsáveis pela
absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) de
medicamentos na população brasileira**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Ciências em Gastroenterologia
Orientadora: Prof.^a Dr.^a Suzane Kioko Ono

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 1 de novembro de 2011.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

**São Paulo
2018**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Kim, Vera

Frequência de polimorfismos nos genes
responsáveis pela absorção, distribuição, metabolismo
e excreção (ADME) de medicamentos na população
brasileira / Vera Kim. -- São Paulo, 2018.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências em Gastroenterologia.

Orientadora: Suzane Kioko Ono.

Descritores: 1.Farmacogenética 2.Genes de
absorção, distribuição, metabolismo e excreção
3.Polimorfismo de nucleotídeo único 4.Sequenciamento
de nova geração 5.Brasil 6.Hepatite C

USP/FM/DBD-209/18

Responsável: Eidi Raquel Franco Abdalla - CRB-8/4901

À Deus e aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Suzane Kioko Ono, que aceitou como sua aluna de doutorado e por sua paciência em orientar este trabalho com muitos desafios. Obrigada pelos seus conselhos e ensinamentos.

Ao Prof. Dr. Flair José Carrilho, pelo apoio e suporte neste trabalho.

À Dra. Vanusa Barbosa da Divisão de Farmácia por autorizar a coleta dos pacientes auxiliando a condução do trabalho.

Aos amigos do Hospital das Clínicas: Júlia, Mariana, Denise, Chris, Felipe, Ramon, Larissa, Victor e Rodrigo, meus agradecimentos pelo apoio e suporte na condução deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Yujin Hoshida (Icahn School of Medicine at Mount Sinai - EUA), agradeço por me receber em seu laboratório para realizar o doutorado sanduíche. Aos amigos que fiz: Billie, Dassi, Naoto, Atsushi, Takaaki, Thijs, Won-min, Sai e Sofia.

A todos os pacientes que doaram seu tempo para participarem deste trabalho.

À equipe do laboratório de Sequenciamento em Larga Escala da Rede PREMiUM: Dra. Suely Marie, Dra. Miriam Nishi, Dra. Luciana Montenegro, Dra. Amanda Narcizo, Dr. Antonio Lerario e Dra. Mariana Funari.

Meus agradecimentos à CAPES (processo 1399290), Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior (PDSE) (processo 88881.132608/2016-01), Fundação de Amparo à pesquisa de São Paulo (processo 2015/16291-0) e

Alves de Queiroz Family Fund for Research pelo suporte financeiro, sem os quais esse trabalho não seria possível.

“O zombador busca sabedoria e nada encontra,
mas o conhecimento vem facilmente

ao que tem discernimento.”

Provérbios 14:6

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

Lista de figuras

Lista de tabelas

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Farmacogenética	1
1.2 Polimorfismo de nucleotídeo único	2
1.3 Genes de absorção distribuição, metabolismo e excreção (ADME) .	2
1.3.1 Enzimas metabolizadoras da fase I	2
1.3.1.1 Citocromo P450 (CYP P450).....	3
1.3.1.2 Monoxigenases contendo flavina (FMO)	5
1.3.2 Enzimas metabolizadoras da fase II	5
1.3.2.1 UDP-glucuronyltransferases (UGT).....	6
1.3.2.2 Glutathione S-transferase (GST).....	7
1.3.2.3 N-Acetyltransferases (NAT).....	8
1.3.3.1 Cassete de ligação de ATP (ABC)	11
1.3.3.2 Transportadores de soluto (SLC)	12
2. OBJETIVOS.....	13
2.1 Objetivo primário.....	13
2.2 Objetivo secundário	13
3. MÉTODOS	14
3.1 Questões éticas	14
3.2 População.....	15
3.3 Casuística	15
3.4 Construção do painel customizado	15
3.5 Processamento das amostras.....	19
3.7 Extração de DNA genômico (DNAg).....	19
3.8 Quantificação e Fragmentação das amostras	20
3.9 Purificação das amostras.....	21
3.10 Hibridização e captura das bibliotecas.....	23

3.11 Adição de índices e amplificação das bibliotecas	24
3.12 Sequenciamento de nova geração	26
3.13 Análise de bioinformática	26
3.14 Controle de qualidade	27
4. RESULTADOS	28
4.1 Amostras do estudo	28
4.2 Caracterização das amostras	29
4.3 Frequência do alelo menor de enzimas metabolizadoras da Fase I	30
4.4 Frequência do alelo menor de enzimas metabolizadoras da Fase II	31
4.5 Frequência do alelo menor transportadores	32
5. DISCUSSÃO.....	37
6. CONCLUSÕES.....	46
REFERÊNCIAS	47
ANEXOS	59
Anexo A – Aprovação CAPPesq.....	59
Anexo B – Autorização da Divisão de Farmácia	60
Anexo C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	61
Anexo D – Questionário.....	65
Anexo E – Artigos publicados durante o doutorado	66
Anexo F – Material suplementar da frequência do alelo menor	68

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

%	por cento
=	igual a
±	mais ou menos
µL	microlitros
mL	mililitros
rpm	rotações por minuto
1KGP	Do inglês, <i>1000 Genomes Project</i>
AA	aminoácido
ABCB	cassete de ligação de atp subfamília B
ABCC	cassete de ligação de atp subfamília C
ABCG	cassete de ligação de atp subfamília G
ADME	absorção, distribuição, metabolismo e excreção
AFR	africano
AMO	amarelo
AMR	americano mixo
ATP	trifosfato de adenosina
BR	brasileiro
BCRP	proteína de resistência de câncer de mama
COMT	catecol O-metiltransferase
CYP	citocromo P450
DNA	ácido desoxirribonucleico
DPYD	dihidropirimidina desidrogenase
EAFR	ExAC africano
EAS	Do inglês, <i>East Asian</i>
EDTA	ácido etilenodiamino tetra-acético
EUR	europeu
ExAC	Do inglês, <i>Exome Aggregation Consortium</i>
FDA	Do inglês, <i>Food Drug Administration</i>
FMO	monoxigenases contendo flavina
GST	glutathione S-transferase
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCV	Do inglês, <i>Hepatitis C Virus</i>
HWE	Do inglês, <i>Hardy–Weinberg equilibrium</i>

JPT	japonês de Tóquio
LAT	latino
LIM	Laboratório de investigação médica
MAF	Do inglês, <i>Minor allele frequency</i>
MATE	proteína de extrusão de fármacos e toxinas
MRP	proteína de resistência a múltiplas drogas
NA	Não disponível
NAT	arilamina N-acetiltransferase
NFE	Do inglês, <i>Non-Finnish European</i>
NGO	negro
NQO	NAD(P)H quinona oxidorredutase
OAT	transportadores de ânions orgânicos
OATP	polipeptídios transportadores de ânions orgânicos
OCT	transportadores de cátions orgânicos
P-gp	glicoproteína-P
PCR	reação em cadeia da polimerase
PRD	pardo
SLC	transportadores de soluto
SLCO	polipeptídeo C de transporte de ânions orgânico
SNP	Do inglês, <i>Single Nucleotide Polymorphism</i>
SULT	sulfotransferase
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TPMT	tiopurina S-metiltransferase
UGT	uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferase

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Proporção de enzimas que contribuem para o metabolismo de Fase I	3
Figura 2. Proporção de enzimas que contribuem para o metabolismo de fase II	6
Figura 3. Exemplos dos efeitos do polimorfismo ADME no resultado da exposição medicamentosa e exógena.	7
Figura 4. Transportadores ABC e SLC expressos na maioria das barreiras epiteliais.	11

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Farmacogenes analisados.	16
Tabela 2. Descrição dos painéis customizados	29
Tabela 3. Características demográficas.....	29
Tabela 4. Frequências alélicas menores de polimorfismos funcionais comuns em genes de enzimas metabolizadoras de fármacos de Fase I estratificados por etnia baseada no 1000 Genomes Project.....	34
Tabela 5. Frequências alélicas menores de polimorfismos funcionais comuns em genes de enzimas metabolizadoras de fármacos de Fase II estratificados por etnia baseada no 1000 Genomes Project.....	35
Tabela 6. Frequências alélicas menores de polimorfismos funcionais comuns em genes transportadores de fármacos estratificados por etnia baseada no 1000 Genomes Project	36

RESUMO

Kim V. *Frequência de polimorfismos nos genes responsáveis pela absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) de medicamentos na população brasileira* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: A variação genética em genes que codificam a absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) de medicamentos frequentemente afeta a farmacocinética da droga e resulta na variabilidade da eficácia e segurança do medicamento. No entanto, a frequência da variação genética nos genes ADME diferem entre as populações. O objetivo deste estudo foi analisar as variações genéticas nos genes ADME nos pacientes brasileiros portadores do vírus da hepatite C e comparar com outros bancos de dados (1000 *Genomes Project* e *Exome Aggregation Consortium*). **Métodos:** Um total de 147 genes ADME foram genotipados em 100 amostras por sequenciamento de DNA genômico usando SureSelectXT (Agilent) e MiSeq, NextSeq (Illumina). **Resultados:** Um total de 2004 SNPs em 147 genes foram analisados, incluindo enzimas de fase I (n=50), enzimas de fase II (n=37) e transportadores (n=60). Uma coleção de variantes genéticas indica que há pelo menos 2 vezes mais variações do que semelhanças entre os pacientes com hepatite C e os principais grupos continentais. Estas diferenças foram observadas em vários genes relevantes, incluindo *CYP1A2*, *CYP3A4*, *NAT2*, *ABCB1* e *SLCO1B1*. Além disso, pacientes auto declarados como branco, pardo, negro e asiático também apresentaram diferenças de frequência alélica quando comparados à europeus, americanos mixos, africanos e asiáticos nos polimorfismos dos genes *CYP1A1*, *CYP2B6*, *GSTP1* e *ABCG2*, respectivamente. **Conclusão:** Concluímos que os pacientes com hepatite C tem uma frequência alélica de genes ADME diferente dos outros bancos de dados. Embora a personalização do tratamento medicamentoso com base no genótipo individual, e não na etnia, possa ser a mais apropriada, as diferenças nas frequências alélicas entre os continentes devem ser consideradas ao projetar ensaios clínicos de novos medicamentos.

Descritores: farmacogenética; genes de absorção, distribuição, metabolismo e excreção; diversidade genética; polimorfismo de nucleotídeo único; sequenciamento de nova geração; Brasil; hepatite C.

ABSTRACT

Kim V. *Frequency of polymorphisms in the genes responsible for the absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME) of drugs in Brazilian population* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2018.

Background: Genetic variation in genes encoding drug absorption, distribution, metabolism, and excretion (ADME) proteins often affects the drug pharmacokinetics and results in variability in drug efficacy and safety. However, the frequency of genetic variation in the ADME genes differ among populations. The aim of this study was to analyze the genetic variations in the ADME genes in Brazilian patients with hepatitis C and to compare to other databases (1000 Genomes Project e Exome Aggregation Consortium). **Methods:** A total of 147 ADME were genotyped in 100 samples from Brazil by targeted genomic DNA sequencing using SureSelectXT (Agilent) and MiSeq, NextSeq (Illumina). **Results:** A total of 2004 SNPs in 147 genes that were analyzed, including phase I enzymes (n=50), phase II enzymes (n=37), drug transporters (n=60). We provide a collection of genetic variants that indicate that there are at least 2-times more variation than similarities between patients with hepatitis C and major continental groups. These differences were observed in several relevant genes including *CYP1A2*, *CYP3A4*, *NAT2*, *ABCB1* and *SLCO1B1*. Moreover, white, brown, black and Asian self-reported patients also showed allele frequency differences when compared to European, mixed American, African and Asian for polymorphisms of the genes *CYP1A1*, *CYP2B6*, *GSTP1* and *ABCG2*, respectively. **Conclusion:** We conclude that the hepatitis C patients has an allele frequency of ADME genes different from other data bases. While personalization of drug treatment based on individual genotype rather than ethnicity may be more appropriate, differences in allelic frequencies across continents should be considered when designing clinical trials of new drugs.

Descriptors: pharmacogenetics; absorption, distribution, metabolism and excretion genes; genetic diversity; single nucleotide polymorphism; next-generation sequencing; Brazil; hepatitis C.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Farmacogenética

Muitos medicamentos apresentam uma variabilidade interindividual em termos de eficácia e reações adversas indesejáveis. Esta variabilidade pode ter impacto significativo sobre os resultados clínicos e o sucesso ou fracasso no desenvolvimento de drogas. Embora, em parte, essa variabilidade possa ser atribuída às características dos indivíduos, tais como a idade, gênero, comorbidades e fatores ambientais, a variação genética é um fator importante na resposta aos medicamentos^(1, 2).

A Farmacogenética estuda as influências genéticas sobre as respostas a medicamentos, descreve o uso da informação genética e orienta na escolha da terapia farmacológica individual⁽³⁾. A partir deste princípio, a descoberta das variações gênicas específicas associadas a uma resposta terapêutica, boa ou inadequada a determinado fármaco deverá permitir a individualização das escolhas terapêuticas com base no genótipo de cada indivíduo⁽⁴⁾.

Recentemente, os avanços tecnológicos têm levado às mais rentáveis e rápidas metodologias de sequenciamento. Entre elas, o sequenciamento de nova geração é capaz de gerar informações sobre milhões de pares de bases em uma única corrida, com uma grande economia de tempo e custo⁽⁵⁾. Assim, a integração da farmacogenética em programas de saúde, pesquisa clínica e desenvolvimento de drogas pode ter uma maior utilidade e aplicação em muitas áreas terapêuticas.

Assim, a descrição das distribuições de frequência dos polimorfismos dos genes ADME nos pacientes portadores da hepatite C poderá contribuir para a predição de resposta da droga e toxicidade, iniciando um novo tipo de conduta clínica e direcionando para tratamentos personalizado.

1.2 Polimorfismo de nucleotídeo único

As variações nas sequências de nucleotídeos, que ocorrem na população geral, podendo ser encontradas com frequência $\geq 1\%$, são denominados polimorfismos genéticos⁽⁶⁾. As formas mais comuns de ocorrerem são através de deleções, mutações, substituições de base única (em inglês: *Single Nucleotide Polymorphisms*, ou *SNPs*), ou variações no número de sequências repetidas (VNTR), micro e minisatélites.

Um número considerável de evidências sugerem que SNPs em genes que codificam enzimas metabolizadoras de medicamentos e transportadores de medicamentos envolvidas na biossíntese e reparo do DNA, poderiam determinar a eficácia dos medicamentos e sua toxicidade⁽⁷⁾.

O polimorfismo de nucleotídeo único é um importante marcador para estudos farmacogenéticos, que podem ser usados para associação fenotípica com uma variante funcional e para otimizar a terapia medicamentosa personalizada⁽⁸⁾. As diferenças quanto às respostas terapêuticas entre os indivíduos geralmente estão associadas aos polimorfismos genéticos, presentes em genes que afetam a farmacocinética ou a farmacodinâmica⁽⁹⁾. Tais polimorfismos podem alterar a expressão e/ou a atividade de sítios de ligação de medicamentos, por afetarem a estabilidade do RNA mensageiro, ou modificarem a estrutura conformacional da proteína correspondente⁽¹⁰⁾. Como consequência, essas alterações podem levar à redução ou aumento da atividade da proteína codificada⁽¹¹⁾.

1.3 Genes de absorção distribuição, metabolismo e excreção (ADME)

1.3.1 Enzimas metabolizadoras da fase I

As enzimas de fase I são responsáveis por catalisar as reações de oxidação, redução, hidrólise, ciclização e deciclização. Estas reações resultam na introdução de novos grupos polares (oxidação), na modificação

de grupos funcionais existentes (redução) ou no desmascaramento de grupos funcionais polares existentes (hidrólise). Muitas vezes, o produto do metabolismo de fármacos da fase I não será suficientemente polar para ser excretado, assim deve sofrer um metabolismo adicional por enzimas adicionais de fase I ou fase II⁽¹²⁾. A figura 1 mostra a proporção de enzimas que contribuem para o metabolismo de Fase I.

FONTE: Evans, 1999⁽¹³⁾

Figura 1. Proporção de enzimas que contribuem para o metabolismo de Fase I

1.3.1.1 Citocromo P450 (CYP P450)

As enzimas do CYP P450 pertencem a uma superfamília de heme-proteínas amplamente distribuídas em todos os organismos e estão envolvidas no metabolismo de uma variedade de compostos quimicamente diferentes⁽¹⁴⁾. Essas enzimas diferem uma da outra na sua sequência de aminoácidos, na regulação por agentes inibidores e indutores, e na especificidade das reações que catalisam. As enzimas da superfamília CYP P450 são responsáveis por 70% a 80% de toda fase I do metabolismo

oxidativo de muitas drogas. Os processos metabólicos visam transformar um fármaco em uma molécula intermediária com menor atividade biológica. Os polimorfismos descritos nos genes CYPs têm sido frequentemente relacionados com significantes reações a medicamentos^(15, 16).

O *CYP2C9* é uma das isoformas do CYP P450 responsável pela depuração metabólica de até 15-20% de todos os fármacos submetidos ao metabolismo de fase I^(17, 18), é expresso principalmente no fígado, e o nível de expressão é relatado como sendo o segundo mais alto entre as isoformas do CYP⁽¹⁹⁾. A variante rs1799853 do *CYP2C9* (R144C 430C>T) no éxon 3 é o alelo definidor para o haplótipo *CYP2C9**2. De acordo com a maioria dos dados *in vitro*, a afinidade do substrato não é afetada substancialmente pelo haplótipo *2, mas a taxa máxima de metabolismo (*V*_{max}) é reduzida para aproximadamente 50% do *CYP2C9**1 (tipo selvagem)⁽¹⁷⁾. Indivíduos homozigotos para esta variante apresentaram valores de depuração muito menores para o S-acenocumarol, S-varfarina, fenitoína, tolbutamida, ibuprofeno, natribionato, fluvastatina, fenprocumon, quando comparados a indivíduos homozigotos para R (Arg)^(20, 21). Esta variante existe em cerca de 10 a 20% da população caucasiana e é rara nas populações asiáticas e afro-americanas⁽²²⁾.

O *CYP2D6* é altamente polimórfico e está envolvido no metabolismo de até 25% das drogas de uso comum na clínica⁽²³⁾. Esta variante rs1065852 do gene *CYP2D6* (100C>T) é responsável pela atividade enzimática diminuída encontrado em frequências altas na população asiática, especialmente no leste asiático 42,7%⁽²⁴⁾, mas rara em populações caucasianas⁽²⁵⁾.

O *CYP2E1* é uma enzima conhecida por metabolizar o acetaminofeno, a isoniazida, a clorzoxazona, procarcinogênios e toxinas^(26, 27). Além disso, a presença de *CYP3A7**2 (rs2257401) está associada com maior concentração / razão de dose de tacrolimus⁽²⁸⁾ (figura 3).

1.3.1.2 Monoxigenases contendo flavina (FMO)

Há cinco membros da família FMO (FMO1-5), sendo o FMO3 o mais estudado, devido à associação com trimetilaminúria⁽²⁹⁾. As enzimas FMO oxigenam substratos que contêm nucleófilos geralmente com enxofre ou nitrogênio. A função biológica da FMO é pouco compreendida, no entanto, muitos FMOs compartilham especificidade de substrato com muitos CYPs, mas frequentemente resultam em produtos diferentes. Os xenobióticos metabolizados pelas enzimas FMO incluem cetoconazol e tamoxifeno^(30, 31). Ao contrário das enzimas CYP, os FMOs não requerem uma redutase para transferir elétrons de nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) e não contêm uma porção hemossódica, além disso, as enzimas FMO não são prontamente induzidas ou inibidas e, portanto, não são tão propensas a interações medicamentosas⁽³²⁾.

1.3.2 Enzimas metabolizadoras da fase II

As enzimas de fase II são responsáveis pelas reações de conjugação, com várias substituições hidrofílicas para formar metabólitos solúveis em água^(12, 33). A nova porção química é geralmente ativada por uma coenzima, em seguida, transferida para um grupo funcional, tipicamente álcoois, aminas, ácidos carboxílicos e tióis, na própria droga original ou a outra introduzida no produto do metabolismo da fase I. Os metabólitos resultantes são mais solúveis em água e, portanto, mais fáceis de excretar e/ou têm atividade reduzida. As reações de fase II que desempenham o maior papel no metabolismo de drogas incluem: glucuronidação, conjugação de glutatona, acetilação, sulfatação, metilação e conjugação de aminoácidos. A figura 2 mostra a proporção de enzimas que contribuem para o metabolismo de Fase II.

FONTE: Evans, 1999⁽¹³⁾

Figura 2. Proporção de enzimas que contribuem para o metabolismo de fase II

1.3.2.1 UDP-glucuronyltransferases (UGT)

A glucuronidação mediada pela enzima uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferase (*UGT*) é uma via metabólica da fase II responsável pelo metabolismo de aproximadamente 10% dos 200 medicamentos mais prescritos⁽³⁴⁾, mas possui grande variação interindividual na depuração devido ao polimorfismo genético da *UGT*⁽³⁵⁾.

O polimorfismo genético mais bem estabelecido das enzimas da fase II é a variável na região TATA *box* presente na região promotora do gene *UGT1A1* que causa a Síndrome de Gilbert, caracterizada por uma hiperbilirrubinemia indireta benigna que ocorre na ausência de hemólise ou doença estrutural do fígado e a outros efeitos colaterais na utilização de algumas drogas como o Indinavir e Irinotecan⁽³⁶⁾ (figura 3). Assim, a presença de mutação no gene *UGT1A1* em pacientes hepatopatas pode levar ao aumento da bilirrubina sérica, supervalorizando o acometimento hepático da condição patológica⁽³⁷⁾. Outros dados sugerem que a variação genética da região promotora do gene *UGT1A1* é alta entre pacientes com bilirrubina maior que 1mg/dL, e que a genotipagem para *UGT1A1**28 deve

ser considerada na avaliação dos pacientes com hepatite C crônica com hiperbilirrubinemia⁽³⁸⁾.

FONTE: Sim, 2013⁽³⁹⁾

Figura 3. Exemplos dos efeitos do polimorfismo ADME no resultado da exposição medicamentosa e exógena.

1.3.2.2 Glutathione S-transferase (GST)

Além das capacidades antioxidantes da glutathione na remoção de espécies reativas de oxigênio; a conjugação da glutathione com compostos lipofílicos endógenos e exógenos é um processo importante na redução da toxicidade e aumento da excreção. A conjugação de glutathione é realizada por enzimas glutathione-S-transferase (GST). Estas enzimas podem ser divididas em sete classes baseadas na identidade de aminoácidos, alfa, kappa, mu, ômega, pi, teta e microsomal. As GSTs são altamente expressas e respondem por até 10% da proteína citosólica em alguns órgãos. Essas enzimas ocorrem como um homo ou hetero dímeros com ambas as subunidades sendo da mesma classe⁽⁴⁰⁾.

GSTs são altamente indutíveis com mais de 100 compostos endógenos e exógenos encontrados para aumentar a expressão de GST, muitos dos compostos que induzem GSTs são eles próprios substratos para as enzimas⁽⁴¹⁾. Genes que codificam GSTs em humanos com a maior quantidade de intervariação individual são membros das classes do mu (GSTM1-5), pi (GSTP1), alfa (GSTA1-4) e teta (GSTT1-2)⁽⁴⁰⁾. Xenobióticos conhecidos por serem metabolizados por enzimas GST incluem N-acetil-p-benzo-quinona imina (NAPQI); o metabolito tóxico do acetaminofeno, tiotepa, bem como outros agentes quimioterápicos que levaram à hipótese de que as GSTs desempenham um papel na resistência às drogas tumorais⁽⁴²⁻⁴⁴⁾.

1.3.2.3 N-Acetyltransferases (NAT)

NAT1 e *NAT2* são enzimas polimórficas com papéis importantes na desativação ou ativação de numerosos xenobióticos em humanos. Devido à expressão da isoenzima no fígado, as variantes genéticas do *NAT2* têm sido associadas principalmente ao metabolismo, resposta e toxicidade do fármaco. O genótipo *NAT2* confere um fenótipo de acetilação lento, intermediário ou rápido, resultando em diferenças nas taxas metabólicas do fármaco e suscetibilidade à toxicidade do fármaco⁽⁴⁵⁾.

A maioria dos estudos farmacogenéticos do gene *NAT2* são aqueles que relatam uma associação com hepatotoxicidade induzida por drogas antituberculose. Devido à redução do metabolismo, os acetiladores lentos *NAT2* têm depuração reduzida e aumento da exposição à isoniazida e hidrazina em comparação com os acetiladores rápidos⁽⁴⁶⁾. O perfil de acetilador lento *NAT2* tem sido associado a um aumento do risco de hepatotoxicidade, lesão hepática e hepatite induzida pelo tratamento da tuberculose em comparação com os acetiladores rápidos (e às vezes intermediários)^(47, 48). No entanto, existem numerosos estudos contraditórios que não encontram uma associação entre o aumento do risco de hepatotoxicidade induzida por estas drogas antituberculose e genótipo

acetilador lento^(49, 50), ou genótipo *NAT2* com reações adversas induzidas por isoniazida em indivíduos saudáveis⁽⁵¹⁾. Meta-análises sugerem que há um risco significativamente aumentado de lesão hepática e hepatotoxicidade induzida por drogas antituberculose em acetiladores lentos *NAT2*⁽⁵²⁻⁵⁴⁾, mas um viés de publicação para resultados positivos é relatado^(52, 54).

1.3.3 Transportadores

Os transportadores de membrana desempenham papéis críticos na movimentação de uma infinidade de substâncias endógenas e exógenas através das membranas celulares e organelas, incluindo os principais metabólitos de nutrientes, açúcares, peptídeos, aminoácidos e nucleosídeos, elementos raros, como hormônios e neurotransmissores, e xenobióticos. Esses transportadores mantêm a homeostase e medeiam processos importantes para farmacocinética e toxicocinética. Esses transportadores são codificados por numerosas famílias de genes, responsáveis por aproximadamente 4% dos genes no genoma humano⁽⁵⁵⁾. Medicamentos utilizados na clínica geralmente têm estruturas físico-químicas similares com certos substratos endógenos.

Nas últimas duas décadas, uma variedade de transportadores de membrana foram reconhecidos como transportadores de drogas. Estes transportadores de drogas são de essencial importância na determinação da farmacocinética, eficácia e efeitos adversos do fármaco. Assim, os transportadores de fármacos são caracterizados por duas superfamílias principais, os transportadores de soluto (SLC) ou os transportadores de cassete de ligação de ATP (ABC) que podem ser funcionalmente classificados em transportadores de influxo e efluxo de acordo com a direção do movimento dos substratos⁽⁵⁶⁾.

Membros selecionados da família SLC (ou seja, transportador de ânions orgânicos (OATs), polipeptídeo transportador de ânions orgânicos (OATPs), transportador de cátions orgânicos (OCT), transportadores de

cation/carnitina orgânicos (OCTNs) e proteína de extrusão de fármacos e toxinas (MATEs)) são apresentados em caixas azuis e membros da família ABC (proteínas de resistência a múltiplos fármacos (MDRs), proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP) e proteínas associadas a resistência a múltiplos fármacos (MRPs)) são mostradas em caixas verdes (Figura 4).

Os transportadores SLC não dependem diretamente da hidrólise de ATP e são em grande parte, mas não exclusivamente, transportadores de absorção; isto é, eles estão geralmente envolvidos na captação de pequenas moléculas nas células. Por outro lado, os transportadores de fármaco ABC utilizam hidrólise de ATP e funcionam como transportadores de efluxo. Várias isoformas de transportadores de fármacos SLC e ABC são altamente expressas em células epiteliais (em superfícies apicais e basolaterais) que separam quase todos os compartimentos de fluidos corporais (incluindo aqueles que contêm urina, líquido cefalorraquidiano ou bile), bem como no cérebro endotelial e outras células, como as células circulantes no sangue (57-60)

FONTE: Nigam, 2015⁽⁶¹⁾

Figura 4. Transportadores ABC e SLC expressos na maioria das barreiras epiteliais.

Em alguns casos, no entanto, há diferenças marcantes nas afinidades do substrato para diferentes transportadores, além de seus padrões de expressão de tecido relativamente distintos. Estudos de *knockout in vivo*⁽⁶²⁾ e certos fenótipos clínicos humanos ajudaram a esclarecer ainda mais a importância relativa de transportadores específicos para um determinado medicamento ou toxina⁽⁶³⁾. Por exemplo, parece que os principais transportadores diuréticos que funcionam paralelamente no lado basolateral (em contato com o sangue) das células do túbulo proximal do rim são *SLC22A6* (*OAT1*) e *SLC22A8* (*OAT3*), e os principais transportadores em células do túbulo proximal do rim que trabalham em série para excreção líquida do antidiabético metformina, parecem ser *SLC22A2* (*OCT2*; na superfície basolateral) e um transportador *MATE* (na superfície apical)⁽⁶⁴⁾.

1.3.3.1 Cassete de ligação de ATP (ABC)

O transportador *ABCB1*, também conhecido como proteína de resistência a múltiplos fármacos 1 (*MDRP1*), é um dos 49 membros da superfamília de transportadores de ABC que codificam proteínas transportadoras e canais que funcionam como bomba de efluxo. *ABCB1* é um dos transportadores mais estudados, assim vários estudos avaliaram a associação entre o polimorfismo multirresistência⁽⁶⁵⁾. De acordo com *1000 Genomes Project* (1KGP) o alelo C do SNP sinônimo (Gly412Gly), rs1128503 (G>A), varia na frequência alélica de 11 a 70% dependendo da população étnica, sendo G o alelo menor em asiáticos e A sendo o alelo menor em africanos. Embora muitos estudos tenham realizado a caracterização de potenciais associações fenotípicas para este SNP silencioso, a literatura não tem consenso⁽⁶⁶⁾. Como uma breve ilustração, estudos encontraram aumento da exposição a drogas ou resposta a drogas associada ao genótipo AA, GG, ou nenhum efeito genético foi encontrado em relação a rs1128503⁽⁶⁷⁻⁶⁹⁾.

1.3.3.2 Transportadores de soluto (SLC)

O gene *SLC19A1* codifica a proteína 1 transportadora de folato reduzida (*RFC1*), uma proteína transportadora. O *RFC1* é um transportador bidirecional de alta capacidade de 5-metil-tetra-hidrofolato e monofosfato de tiamina. Também transporta agentes quimioterapêuticos antifolatos, como o metotrexato, para as células. A variante mais extensamente estudada do gene *SLC19A1* é T>C (rs1051266), um polimorfismo comum não sinônimo no exon 2 que resulta na substituição do aminoácido histidina por arginina. As frequências genotípicas estimadas entre os caucasianos foram: TT = 0,22, CT = 0,47, CC = 0,31. A frequência do alelo menor C foi de 58% em hispânicos, 47% em asiáticos e 33% em africanos⁽⁷⁰⁾. Esta variante tem sido amplamente estudada por sua função na captação de transporte e sua associação com risco para doenças e resposta a drogas e toxicidade^(71, 72).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário

Analisar a frequência de polimorfismos dos genes responsáveis pela absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) de medicamentos em pacientes brasileiros portadores do vírus da hepatite C.

2.2 Objetivo secundário

Criar um painel de farmacogenômica personalizado que interroga a maioria das variações genéticas importantes presentes em um conjunto de genes responsáveis pela farmacocinética de medicamentos.

3. MÉTODOS

A pesquisa foi desenvolvida no ambulatório de hepatites virais da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia e na Divisão de Farmácia do HCFMUSP, no laboratório de Investigação Médica 07 (LIM07), LIM42, no laboratório de Sequenciamento em Larga Escala (SELA) da Rede PREMiUM da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e na *Division of Liver Diseases, Department of Medicine, Liver Cancer Program, Tisch Cancer Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA* no período de maio de 2014 a julho de 2018.

3.1 Questões éticas

O protocolo de pesquisa nº 1142/09, intitulado “Frequência do polimorfismo no gene *CYP3A4* em pacientes portadores de carcinoma hepatocelular (CHC) e em controles sadios” foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Diretoria Clínica do HCFMUSP no dia 17 de dezembro de 2009. Porém, o pesquisador executante anterior desligou-se do grupo da pesquisa e a aluna Vera Kim assumiu como pesquisador executante para finalizar o projeto incompleto. Além disso, em virtude das novas metodologias de biologia molecular, diminuição dos custos de sequenciamento em larga escala, e a gama de novos medicamentos para hepatite C crônica e carcinoma hepatocelular, acreditamos que a pesquisa de apenas um polimorfismo do gene *CYP3A4*1B* seria insuficiente e inadequada em vista da atualização da metodologia. Assim, alteramos o título e a metodologia do projeto para “Frequência de polimorfismos nos genes responsáveis pela absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) de medicamentos em pacientes portadores de carcinoma hepatocelular e hepatite C” (Anexo A).

3.2 População

Brasileiros portadores do vírus da hepatite C atendidos no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Critérios de inclusão:

- Idade superior a 18 anos;
- Diagnóstico comprovado de hepatite C por sorologia e PCR.

3.3 Casuística

O recrutamento dos portadores do vírus da hepatite C foi realizado através dos pacientes atendidos no ambulatório de hepatites virais da Divisão de Gastroenterologia e Hepatologia e dos dados de relatórios do SIGH de dispensação da Divisão de Farmácia (Anexo B).

Após a explicação do projeto, obtemos o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) apresentado no anexo C e realizamos uma breve entrevista, com o objetivo de obter informações como sexo, idade, etnia, descendência, uso de medicamentos, presença de doenças, comorbidades entre outros no anexo D.

3.4 Construção do painel customizado

A *Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB)* foi usada para pesquisar importantes genes relacionados à farmacogenômica⁽⁷³⁾. Foram adicionados genes ADME derivados da Tabela FDA de Biomarcadores Farmacogenômicos em Rótulos de Medicamentos⁽⁷⁴⁾ e genes pharmaADME.org⁽⁷⁵⁾. Além disso, adicionamos farmacogenes derivados de

pesquisas no banco de dados PubMed usando combinações de termos variantes para resposta a drogas, genes ADME, variações genéticas e polimorfismos (junho de 2016). Um total de 518 farmacogenes e genes relacionados foram incluídos nos painéis, porém para a tese selecionamos apenas os genes responsáveis pelo metabolismo da fase I, fase II e transportadores. Assim, está listada na tabela 1 abaixo os 147 genes, incluindo enzimas de fase I (n = 50), fase II (n = 37) e transportadores (n = 60).

Tabela 1. Farmacogenes analisados.

Gene	Nome inteiro do gene	Classificação
ADH1B	<i>Alcohol Dehydrogenase 1B (Class I), Beta Polypeptide</i>	Fase I
ADH1C	<i>Alcohol Dehydrogenase 1C (Class I), Gamma Polypeptide</i>	Fase I
ADH7	<i>Alcohol Dehydrogenase 7 (Class IV), Mu Or Sigma Polypeptide</i>	Fase I
ALDH1A1	<i>Aldehyde Dehydrogenase 1 Family Member A1</i>	Fase I
ALDH1A2	<i>Aldehyde Dehydrogenase 1 Family Member A2</i>	Fase I
ALDH3A1	<i>Aldehyde Dehydrogenase 3 Family Member A1</i>	Fase I
ALDH5A1	<i>Aldehyde Dehydrogenase 5 Family Member A1</i>	Fase I
AOX1	<i>Aldehyde Oxidase 1</i>	Fase I
CBR1	<i>Carbonyl Reductase 1</i>	Fase I
CBR3	<i>Carbonyl Reductase 3</i>	Fase I
CES2	<i>Carboxylesterase 2 (intestine, liver)</i>	Fase I
CMPK1	<i>Cytidine/Uridine Monophosphate Kinase 1</i>	Fase I
CYP5R3	<i>Cytochrome B5 Reductase 3</i>	Fase I
CYP11B2	<i>Cytochrome P450, family 11, subfamily B, polypeptide 2</i>	Fase I
CYP1A1	<i>Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 1</i>	Fase I
CYP1A2	<i>Cytochrome P450 Family 1 Subfamily A Member 2</i>	Fase I
CYP1B1	<i>Cytochrome P450 Family 1 Subfamily B Member 1</i>	Fase I
CYP20A1	<i>Cytochrome P450 Family 20 Subfamily A Member 1</i>	Fase I
CYP24A1	<i>Cytochrome P450 Family 24 Subfamily A Member 1</i>	Fase I
CYP27B1	<i>Cytochrome P450 Family 27 Subfamily B Member 1</i>	Fase I
CYP2A13	<i>Cytochrome P450 Family 2 Subfamily A Member 13</i>	Fase I
CYP2A6	<i>Cytochrome P450 Family 2 Subfamily A Member 6</i>	Fase I
CYP2A7	<i>Cytochrome P450 Family 2 Subfamily A Member 7</i>	Fase I
CYP2B6	<i>Cytochrome P450 Family 2 Subfamily B Member 6</i>	Fase I
CYP2C19	<i>Cytochrome P450 Family 2 Subfamily C Member 19</i>	Fase I
CYP2C8	<i>Cytochrome P450 Family 2 Subfamily C Member 8</i>	Fase I
CYP2C9	<i>Cytochrome P450 Family 2 Subfamily C Member 9</i>	Fase I
CYP2D6	<i>Cytochrome P450 Family 2 Subfamily D Member 6</i>	Fase I
CYP2E1	<i>Cytochrome P450 Family 2 Subfamily E Member 1</i>	Fase I
CYP39A1	<i>Cytochrome P450 Family 39 Subfamily A Member 1</i>	Fase I
CYP3A4	<i>Cytochrome P450 Family 3 Subfamily A Member 4</i>	Fase I
CYP3A43	<i>Cytochrome P450 Family 3 Subfamily A Member 43</i>	Fase I
CYP3A5	<i>Cytochrome P450 Family 3 Subfamily A Member 5</i>	Fase I
CYP3A7	<i>Cytochrome P450 Family 3 Subfamily A Member 7</i>	Fase I
CYP4B1	<i>Cytochrome P450 Family 4 Subfamily B Member 1</i>	Fase I
CYP4F11	<i>Cytochrome P450 Family 4 Subfamily F Member 11</i>	Fase I
CYP4F2	<i>Cytochrome P450 Family 4 Subfamily F Member 2</i>	Fase I

CYP51A1	<i>Cytochrome P450 Family 51 Subfamily A Member 1</i>	Fase I
CYP7A1	<i>Cytochrome P450 Family 7 Subfamily A Member 1</i>	Fase I
DPYD	<i>Dihydropyrimidine Dehydrogenase</i>	Fase I
EPHX1	<i>Epoxide Hydrolase 1</i>	Fase I
FMO1	<i>Flavin Containing Monooxygenase 1</i>	Fase I
FMO2	<i>Flavin Containing Monooxygenase 2</i>	Fase I
FMO3	<i>Flavin Containing Monooxygenase 3</i>	Fase I
FMO4	<i>Flavin Containing Monooxygenase 4</i>	Fase I
GSR	<i>Glutathione-Disulfide Reductase</i>	Fase I
NOS3	<i>Nitric Oxide Synthase 3</i>	Fase I
PON1	<i>Paraoxonase 1</i>	Fase I
PON2	<i>Paraoxonase 2</i>	Fase I
XDH	<i>Xanthine Dehydrogenase</i>	Fase I
CHST11	<i>Carbohydrate (chondroitin 4) sulfotransferase 11</i>	Fase II
CHST2	<i>Carbohydrate (N-acetylglucosamine-6-O) sulfotransferase 2</i>	Fase II
CHST3	<i>Carbohydrate (chondroitin 6) sulfotransferase 3</i>	Fase II
COMT	<i>Catechol O-Metiltransferase</i>	Fase II
GSTA1	<i>Glutathione S-Transferase Alpha 1</i>	Fase II
GSTA2	<i>Glutathione S-Transferase Alpha 2</i>	Fase II
GSTA4	<i>Glutathione S-Transferase Alpha 4</i>	Fase II
GSTA5	<i>Glutathione S-Transferase Alpha 5</i>	Fase II
GSTM1	<i>Glutathione S-Transferase Mu 1</i>	Fase II
GSTM2	<i>Glutathione S-Transferase Mu 2</i>	Fase II
GSTM3	<i>Glutathione S-Transferase Mu 3</i>	Fase II
GSTM4	<i>Glutathione S-Transferase Mu 4</i>	Fase II
GSTM5	<i>Glutathione S-Transferase Mu 5</i>	Fase II
GSTP1	<i>Glutathione S-Transferase Pi 1</i>	Fase II
GSTZ1	<i>Glutathione S-Transferase Zeta 1</i>	Fase II
NAT1	<i>N-acetyltransferase 1 (arylamine N-acetyltransferase)</i>	Fase II
NAT2	<i>N-acetyltransferase 2 (arylamine N-acetyltransferase)</i>	Fase II
NQO1	<i>NAD(P)H Quinone Dehydrogenase 1</i>	Fase II
SULT1A1	<i>Sulfotransferase Family 1A Member 1</i>	Fase II
SULT1B1	<i>Sulfotransferase Family 1B Member 1</i>	Fase II
SULT1C2	<i>Sulfotransferase Family 1C Member 2</i>	Fase II
SULT1C4	<i>Sulfotransferase Family 1C Member 4</i>	Fase II
SULT1E1	<i>Sulfotransferase Family 1E Member 1</i>	Fase II
SULT2A1	<i>Sulfotransferase Family 2A Member 1</i>	Fase II
SULT2B1	<i>Sulfotransferase Family 2B Member 1</i>	Fase II
TPMT	<i>Thiopurine S-Methyltransferase</i>	Fase II
UGT1A1	<i>UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A1</i>	Fase II
UGT1A10	<i>UDP Glucuronosyltransferase Family 1 Member A10</i>	Fase II
UGT1A3	<i>UDP Glucuronosyltransferase Family 1 Member A3</i>	Fase II
UGT1A4	<i>UDP Glucuronosyltransferase Family 1 Member A4</i>	Fase II
UGT1A5	<i>UDP Glucuronosyltransferase Family 1 Member A5</i>	Fase II
UGT1A6	<i>UDP Glucuronosyltransferase Family 1 Member A6</i>	Fase II
UGT1A7	<i>UDP Glucuronosyltransferase Family 1 Member A7</i>	Fase II
UGT1A8	<i>UDP Glucuronosyltransferase Family 1 Member A8</i>	Fase II
UGT1A9	<i>UDP Glucuronosyltransferase Family 1 Member A9</i>	Fase II
UGT2A1	<i>UDP Glucuronosyltransferase Family 2 Member A1</i>	Fase II
UGT2B7	<i>UDP Glucuronosyltransferase Family 2 Member B7</i>	Fase II
ABCA1	<i>ATP Binding Cassette Subfamily A Member 1</i>	Transportador
ABCB1	<i>ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1</i>	Transportador
ABCB11	<i>ATP Binding Cassette Subfamily B Member 11</i>	Transportador
ABCB4	<i>ATP Binding Cassette Subfamily B Member 4</i>	Transportador
ABCB5	<i>ATP Binding Cassette Subfamily B Member 5</i>	Transportador
ABCB6	<i>ATP Binding Cassette Subfamily B Member 6</i>	Transportador

ABCC1	<i>ATP Binding Cassette Subfamily C Member 1</i>	Transportador
ABCC10	<i>ATP Binding Cassette Subfamily C Member 10</i>	Transportador
ABCC11	<i>ATP Binding Cassette Subfamily C Member 11</i>	Transportador
ABCC2	<i>ATP Binding Cassette Subfamily C Member 2</i>	Transportador
ABCC3	<i>ATP Binding Cassette Subfamily C Member 3</i>	Transportador
ABCC4	<i>ATP Binding Cassette Subfamily C Member 4</i>	Transportador
ABCC5	<i>ATP Binding Cassette Subfamily C Member 5</i>	Transportador
ABCC6	<i>ATP Binding Cassette Subfamily C Member 6</i>	Transportador
ABCC8	<i>ATP Binding Cassette Subfamily C Member 8</i>	Transportador
ABCC9	<i>ATP Binding Cassette Subfamily C Member 9</i>	Transportador
ABCG1	<i>ATP Binding Cassette Subfamily G Member 1</i>	Transportador
ABCG2	<i>ATP Binding Cassette Subfamily G Member 2</i>	Transportador
SLC10A1	<i>Solute Carrier Family 10 Member 1</i>	Transportador
SLC10A2	<i>Solute Carrier Family 10 Member 2</i>	Transportador
SLC13A1	<i>Solute Carrier Family 13 Member 1</i>	Transportador
SLC14A1	<i>Solute Carrier Family 14 Member 1</i>	Transportador
SLC15A1	<i>Solute Carrier Family 15 Member 1</i>	Transportador
SLC15A2	<i>Solute Carrier Family 15 Member 2</i>	Transportador
SLC19A1	<i>Solute Carrier Family 19 Member 1</i>	Transportador
SLC22A1	<i>Solute Carrier Family 22 Member 1</i>	Transportador
SLC22A11	<i>Solute Carrier Family 22 Member 11</i>	Transportador
SLC22A12	<i>Solute Carrier Family 22 Member 12</i>	Transportador
SLC22A14	<i>Solute Carrier Family 22 Member 14</i>	Transportador
SLC22A16	<i>Solute Carrier Family 22 Member 16</i>	Transportador
SLC22A17	<i>Solute Carrier Family 22 Member 17</i>	Transportador
SLC22A2	<i>Solute Carrier Family 22 Member 2</i>	Transportador
SLC22A3	<i>Solute Carrier Family 22 Member 3</i>	Transportador
SLC22A4	<i>Solute Carrier Family 22 Member 4</i>	Transportador
SLC22A6	<i>Solute Carrier Family 22 Member 6</i>	Transportador
SLC22A7	<i>Solute Carrier Family 22 Member 7</i>	Transportador
SLC22A8	<i>Solute Carrier Family 22 Member 8</i>	Transportador
SLC22A9	<i>Solute Carrier Family 22 Member 9</i>	Transportador
SLC25A2	<i>Solute Carrier Family 25 Member 2</i>	Transportador
SLC25A27	<i>Solute Carrier Family 25 Member 27</i>	Transportador
SLC26A8	<i>Solute Carrier Family 26 Member 8</i>	Transportador
SLC28A1	<i>Solute Carrier Family 28 Member 1</i>	Transportador
SLC28A2	<i>Solute Carrier Family 28 Member 2</i>	Transportador
SLC29A1	<i>Solute Carrier Family 29 Member 1</i>	Transportador
SLC2A1	<i>Solute Carrier Family 2 Member 1</i>	Transportador
SLC30A8	<i>Solute Carrier Family 30 Member 8</i>	Transportador
SLC31A1	<i>Solute Carrier Family 31 Member 1</i>	Transportador
SLC47A1	<i>Solute Carrier Family 47 Member 1</i>	Transportador
SLC47A2	<i>Solute Carrier Family 47 Member 2</i>	Transportador
SLC51A	<i>Solute Carrier Family 51 Alpha Subunit</i>	Transportador
SLC6A4	<i>Solute Carrier Family 6 Member 4</i>	Transportador
SLC6A6	<i>Solute Carrier Family 6 Member 6</i>	Transportador
SLC01A2	<i>Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 1A2</i>	Transportador
SLC01B1	<i>Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 1B1</i>	Transportador
SLC01B3	<i>Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 1B3</i>	Transportador
SLC01B7	<i>Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 1B7</i>	Transportador
SLC01C1	<i>Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 1C1</i>	Transportador
SLC02B1	<i>Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 2B1</i>	Transportador
SLC03A1	<i>Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 3A1</i>	Transportador
SLC04C1	<i>Solute Carrier Organic Anion Transporter Family Member 4C1</i>	Transportador

3.5 Processamento das amostras

As amostras de sangue foram coletadas em tubo contendo ácido etilenodiamino tetra-acético (EDTA), centrifugadas (centrífuga Eppendorf®, modelo 5415R, Hamburgo, Alemanha) por 5 minutos a 14.000 rotações por minuto (rpm) à temperatura ambiente e separadas em creme leucocitário e plasma, e em seguida, foram estocadas em microtubos estéreis de 2,0 mililitros (mL) em freezer -20°C até o momento da extração do ácido desoxirribonucleico (DNA) genômico.

Para garantir o sigilo e confidencialidade das amostras, cada paciente recebeu um código de identificação com siglas e números.

3.7 Extração de DNA genômico (DNAg)

O DNA genômico foi isolado a partir de leucócitos utilizando o kit *QIAmp® DNA Blood mini kit* (Qiagen®, Hilden, Alemanha), de acordo com instruções do fabricante descritas a seguir. Foram adicionados 200 µL de creme leucocitário equilibrado em temperatura ambiente a um micro tubo de 1,5 ml contendo 20 µL de proteinase K e 200 µL de buffer AL. Essa solução foi homogeneizada por agitação em Vortex (Vortexgenie®, Bohemia, EUA) por 15 segundos e incubado a 56° C por 10 minutos.

Após centrifugação (centrífuga Eppendorf®, modelo 5415R, Hamburgo, Alemanha) por 10 segundos a 14.000 rpm, foram adicionados 200 µL de etanol 100% à amostra, homogeneizando por agitação. Novamente, após breve centrifugação, essa solução foi transferida para uma coluna contendo sílica e centrifugada por 1 min a 8.000 rpm.

O tubo coletor foi descartado em descarte apropriado. A coluna contendo DNA genômico fixado foi transferida para um novo tubo coletor de 2mL. Foram adicionados 500 µL de buffer AW1 e centrifugado a 8.000 rpm novamente por 1 min. Foram adicionados 500 µL s de buffer AW2 e então centrifugado a 14.000 rpm por 3 min. A coluna foi transferida para um micro

tubo de 1,5 ml estéril, foram adicionados 200 μ L de buffer AE. Por fim, a amostra foi incubada a temperatura ambiente por 5 minutos e centrifugada a 14.000 rpm por 3 minutos.

O resultado da extração de DNAg foi analisado por eletroforese em gel de agarose 1% (Agarose LE Uniscience[®], São Paulo, Brasil) através de comparação da intensidade das bandas com o marcador de peso molecular “DNA *Low mass ladder*” (Invitrogen, Carlsbad, CA) corados com brometo de etídio⁽⁶⁾ e por NanoDrop (Thermo Fisher Scientific[®], Estados Unidos) através da relação 260/280 para verificar a pureza do DNA. Um valor superior a 1,80 de absorção foi aceito para análise posterior.

3.8 Quantificação e Fragmentação das amostras

Para preparo da biblioteca de DNA do painel de captura de genes, foram utilizados os materiais, reagentes e as instruções especificadas no protocolo SureSelectXT Target Enrichment System Kit for Illumina Paired-End Multiplexed Sequencing Library customizado 1kb-499kb (Agilent[®]), com o auxílio de uma estação de trabalho robótica *BRAVO Automated Liquid Handling Platform* (Agilent[®]), equipada com uma pinça projetada para prender as placas de 96 poços e uma cabeça 96 canais para prender as pipetas, foi utilizada para o manuseio automático de líquidos.

A quantidade de DNA foi determinada usando o fluorímetro Qubit[®] 2.0 (Invitrogen) com os reagentes de quantificação Qubit dsDNA BR Assay. Um valor superior a 1,7 de absorção 260/280 foi aceito para análise posterior.

As amostras foram diluídas com buffer TE 1X na concentração de 200 ng para um volume final de 50 μ L para fragmentação no Covaris[®]. Em seguida, utilizamos 1 μ L da amostra amplificada e diluímos em 3 μ L do tampão High Sensitivity D1000 ScreenTape no TapeStation 2200 (Agilent[®]) para a análise das bibliotecas em relação à qualidade, quantidade de DNA e tamanho dos fragmentos gerados entre 150-200 pares de bases.

3.9 Purificação das amostras

Após a fragmentação, as bibliotecas tiveram reparos nas extremidades de seus fragmentos. Para isso, foram adicionados em cada reação 35,2 µL de água livre de nucleases, 10 µL de 10× End Repair Buffer, 1,6 µL de dNTP Mix, 1 µL de T4 DNA Polymerase, 2 µL de Klenow DNA Polymerase e 2,2 µL de T4 Polynucleotide Kinase. As reações foram incubadas no termociclador Mastercycler® pro (Eppendorf®) a 20°C por 30 minutos e a 4°C.

As bibliotecas foram purificadas com a utilização do protocolo de purificação com a utilização de *beads* magnéticas, AMPure XP *beads* e uma estante magnética. Foram adicionados 180 µL de AMPure XP *beads* para cada amostra, homogeneizado com a pipeta 10 vezes para cima e para baixo e incubado a temperatura ambiente por 5 minutos. Colocamos as amostras na estante magnética, esperamos a separação da solução das *beads* por 3-5 minutos e cuidadosamente a solução foi removida das *beads*. Foi adicionado 200 µL de etanol 70% (Merck®) para cada amostra na estante magnética e após 1 minutos o etanol foi removido, e esta etapa foi repetida mais uma vez. Em seguida, depois de um breve aquecimento a 37°C por 1-2 minutos no termociclador o etanol evaporou e adicionamos 15 µL de água livre de nucleases para cada amostra e incubamos a temperatura ambiente por 2-3 minutos. Transferimos 13 µL do sobrenadante para a placa de PCR e as *beads* foram descartadas.

Após a purificação, as bibliotecas tiveram adaptadores ligados às extremidades de seus fragmentos. Para isso, foi adicionado em cada amostra (13 µL) o *master mix* de uma solução com 15,5 µL de água livre de nucleases, 10 µL de 5× T4 DNA Ligase Buffer, 10 µL de SureSelect Adaptor Oligo Mix diluído em água livre de nucleases 1:10, 1,5 µL de T4 DNA Ligase e homogeneizados. As reações foram incubadas no termociclador Mastercycler® pro (Eppendorf®) a 20°C por 15 minutos e a 4°C.

As bibliotecas foram purificadas novamente adicionando 90 μL de AMPure XP *beads* para cada amostra com os adaptadores ligados, homogeneizados e incubados a temperatura ambiente por 5 minutos. Colocamos as amostras na estante magnética, esperamos a separação da solução das *beads* por 3-5 minutos e cuidadosamente a solução foi removida das *beads*. Foi adicionado 200 μL de etanol 70% (Merck®) para cada amostra na estante magnética e após 1 minutos o etanol foi removido, e esta etapa foi repetida mais uma vez. Em seguida, depois de um breve aquecimento a 37°C por 1-2 minutos no termociclador o etanol evaporou e adicionamos 32 μL de água livre de nucleases para cada amostra e incubamos a temperatura ambiente por 2-3 minutos. Transferimos 30 μL do sobrenadante para a placa de PCR e as *beads* foram descartadas.

Após a purificação, as bibliotecas tiveram as amostras amplificadas. Para isso, foram adicionados em cada amostra (30 μL) uma solução com 6 μL de água livre de nucleases, 1,25 μL de SureSelect Primer, 1,25 μL de SureSelect ILM Indexing Pre-Capture PCR Reverse Primer, 10 μL de 5 $\times$ Herculase II Reaction Buffer, 0,5 μL de 100 mM dNTP Mix, 1 μL de Herculase II Fusion DNA Polymerase e homogeneizados. As reações foram incubadas no termociclador Mastercycler® pro (eppendorf®) a 98°C por 2 minutos, seguido de 10 ciclos a 98°C por 30 segundos, 65°C por 30 segundos e 72°C por 1 minuto, seguido de 1 ciclo a 72°C por 10 minutos e a 4°C.

As bibliotecas foram purificadas novamente adicionando 90 μL de AMPure XP *beads* para cada 50 μL da amostra amplificada, homogeneizados e incubados a temperatura ambiente por 5 minutos. Colocamos as amostras na estante magnética, esperamos a separação da solução das *beads* por 3-5 minutos e cuidadosamente a solução foi removida das *beads*. Foi adicionado 200 μL de etanol 70% (Merck®) para cada amostra na estante magnética e após 1 minutos o etanol foi removido, e esta etapa foi repetida mais uma vez. Em seguida, depois de um breve aquecimento a 37°C por 1-2 minutos no termociclador o etanol evaporou e

adicionamos 30 μL de água livre de nucleases para cada amostra e incubamos a temperatura ambiente por 2-3 minutos. Transferimos 30 μL do sobrenadante para a placa de PCR e as *beads* foram descartadas.

Em seguida, utilizamos 1 μL da amostra amplificada e diluímos em 3 μL do tampão High Sensitivity D1000 ScreenTape no TapeStation 2200 (Agilent®) para a análise das bibliotecas em relação à qualidade, quantidade de DNA e tamanho dos fragmentos gerados entre 225-275 pares de bases.

3.10 Hibridização e captura das bibliotecas

Para cada biblioteca, foi preparada uma reação de hibridização, na qual foi utilizada uma concentração de 750 ng/ μL de DNA, preparado de um volume de 3,4 μL e concentração inicial de acima de 220 ng/ μL . Para isso foram adicionados 30 μL da amostra no tubo eppendorf e desidratado a 45°C no concentrador a vácuo. Após a desidratação, foi adicionado 3,4 μL de água livre de nucleases e homogeneizado com pipeta e vortex, e centrifugado por 1 minuto. Transferimos 3,4 μL de cada amostra da biblioteca para uma placa.

Em cada amostra, foi adicionado 5,6 μL de SureSelect Block Mix (2,5 μL de SureSelect Indexing Block 1, 2,5 μL de SureSelect Block 2, 0,6 μL de SureSelect ILM Indexing Block 3) e homogeneizado. As reações foram incubadas no termociclador Mastercycler® pro (eppendorf®) a 95°C por 5 minutos e a 65°C por pelo menos 5 minutos. Então, sem retirar as reações do termociclador a 65°C e adicionamos 20 μL do mix de hibridização de captura da biblioteca preparada previamente (13 μL de Hybridization Buffer mixture, 5 μL de 10% RNase Block, 2 μL da biblioteca) para cada amostra e homogeneizamos 8-10 vezes para cima e para baixo com a pipeta. Em seguida, as amostras foram incubadas a 65°C por 24 horas com a tampa aquecida a 105°C no termociclador. Nessa reação ocorreu a hibridização entre as sondas presentes no reagente SureSelect XT Custom Capture Library e os fragmentos de DNA da biblioteca. As sondas são sequências de

RNA complementares as sequências de DNA presentes nos éxons dos genes do painel de ADME. As sondas são biotiniladas, o que permite que elas sejam separadas por afinidade com estreptavidina.

Após incubação, 200 μ L das *beads* de estreptavidina foram adicionados para cada amostra, homogeneizadas com a pipeta até ressuspensão das *beads* e centrifugadas a temperatura ambiente por 30 minutos. Depois de uma breve centrifugação as *beads* foram deixadas em uma estante magnética até a amostra clarear e tiveram seus sobrenadantes descartados. As *beads* foram ressuspensas em 200 μ L de SureSelect Wash Buffer 1 e incubadas a temperatura ambiente por 15 minutos. Depois de uma breve centrifugação as *beads* foram deixadas em uma estante magnética até a amostra clarear e tiveram seus sobrenadantes descartados. As *beads* foram ressuspensas em 200 μ L de SureSelect Wash Buffer 2 previamente aquecido a 65°C e incubadas no termociclador a 65°C por 10 minutos. Em seguida, as *beads* foram deixadas em uma estante magnética até a amostra clarear e tiveram seus sobrenadantes descartados. Esta etapa de lavagem com SureSelect Wash Buffer 2 se repetiu por mais 3 vezes, e, então, as amostras foram ressuspensas em 30 μ L de água livre de nucleases.

3.11 Adição de índices e amplificação das bibliotecas

É um processo no qual são adicionadas combinações de sequências específicas (índices) às suas extremidades 5' e 3', de modo a possibilitar a identificação de cada amostra após o sequenciamento. Esta etapa também amplifica o DNA das bibliotecas, com o objetivo de aumentar a quantidade de DNA inicial que irá para o sequenciamento.

Para cada amostra foram determinadas combinações únicas de pares de *primers*. Então, em cada reação, foram adicionados 18,5 μ L de água livre de nucleases, 10 μ L de 5 $\times$ Herculase II Reaction Buffer, 1 μ L de Herculase II Fusion DNA Polymerase, 0,5 μ L de 100 mM dNTP Mix e 1 μ L

de SureSelect ILM Indexing Post-Capture Forward PCR Primer. Em cada reação, 0,5 µL de cada par de *primer* específico foi adicionado. 14 µL de cada amostra homogeneizada com a pipeta foi adicionada e as reações foram incubadas no termociclador a 98°C por 2 minutos, seguidas de 16 ciclos a 98°C por 30 segundos, 57°C por 30 segundos e 72°C por 1 minuto, seguida de 1 ciclo a 72°C por 10 minutos e 4°C.

Adicionamos 90 µL de AMPure XP *beads* para cada 50 µL da biblioteca amplificada, homogeneizados e incubados a temperatura ambiente por 5 minutos. Colocamos as amostras na estante magnética, esperamos a separação da solução das *beads* por 3-5 minutos e cuidadosamente a solução foi removida das *beads*. Foi adicionado 200 µL de etanol 70% (Merck®) para cada amostra na estante magnética e após 1 minutos o etanol foi removido, e esta etapa foi repetida mais uma vez. Em seguida, depois de um breve aquecimento a 37°C por 1-2 minutos no termociclador o etanol evaporou e adicionamos 30 µL de água livre de nucleases para cada amostra e incubamos a temperatura ambiente por 2-3 minutos. Transferimos 30 µL do sobrenadante para a placa de PCR e as *beads* foram descartadas.

Em seguida, utilizamos 2 µL da amostra amplificada e diluímos em 2 µL do tampão High Sensitivity D1000 ScreenTape no TapeStation 2200 (Agilent) para a análise das bibliotecas em relação à qualidade, quantidade de DNA e tamanho dos fragmentos gerados entre 250-350 pares de bases. Os resultados dessa análise encontram-se na figura 4.

As bibliotecas também foram quantificadas por PCR em tempo real, com o kit QPCR NGS Library Quantification Kit. Esse procedimento foi realizado para se obter uma precisão maior na quantificação das bibliotecas, o que é necessário para misturar as bibliotecas em proporções equimolares antes de sequenciá-las. Era esperado que houvesse uma similaridade maior na concentração calculada por cada equipamento (TapeStation e termociclador em tempo real). Essa diferença demonstra a necessidade do procedimento de quantificação por PCR em tempo real para o cálculo correto de concentração das bibliotecas, já que este método é mais sensível, de

acordo com a equipe do laboratório de Sequenciamento em Larga Escala (SELA) da Rede PREMiUM, que foram os responsáveis pela realização dessas técnicas da qual acompanhei.

3.12 Sequenciamento de nova geração

As amostras preparadas para o sequenciamento de genes ADME foram sequenciadas no MiSeq® e NextSeq®, (Illumina, San Diego, EUA) disponibilizado pela rede PREMiUM FMUSP, utilizando os reagentes presentes no MiSeq® *Reagent Kit v2 (300 cycles)* e NextSeq® *500/550 Mid Output Kit v2 (300 cycles)*.

3.13 Análise de bioinformática

Os dados brutos (fastq) foram alinhados ao genoma humano 19 pelo software BWA-MEM⁽⁷⁶⁾ e ordenados pela ferramenta bamsort do pacote biobambam2⁽⁷⁷⁾. A chamada de variantes foi realizada pelo software freebayes (v0.9.10-3-g47a713e)⁽⁷⁸⁾ de maneira simultânea em toda a casuística, seguida de filtragem para excluir variantes com baixo suporte estatístico e *strand bias* (ferramenta vcffilter do pacote vcflib)⁽⁷⁹⁾. Posteriormente foi realizada a quebra das variantes multialélicas em linhas individuais e normalização à esquerda dos inDels pelo software vt⁽⁸⁰⁾. A anotação das variantes foi realizada pelo software annovar⁽⁸¹⁾.

Assim, comparamos a frequência de polimorfismos dos nossos pacientes com dois bancos de dados. O primeiro banco, o 1000 Genomes Project (1KGP) criou o maior catálogo público de dados de variações e genótipos humanos, com o objetivo de identificar a maioria das variantes genéticas estudadas com frequências de pelo menos 1% nas populações. Utilizamos a frequência do alelo menor das seguintes populações europeias (Toscani na Itália, finlandês na Finlândia, britânico na Inglaterra e na

Escócia, população ibérica na Espanha e residentes de Utah), americana mista (Ancestrais Mexicanos de Los Angeles EUA, Porto-riquenhos de Porto Rico, colombianos de Medellín Colômbia e Peruanos de Lima Peru), africana (Ioruba em Ibadan Nigéria, Luhya em Webuye Quênia, Gâmbia em divisões ocidentais na Gâmbia; Mende na Serra Leoa, Esan na Nigéria SW EUA; Caribenhos africanos em Barbados) e japonesa (japonês em Tóquio Japão)⁽⁷⁰⁾.

O segundo banco, a *Exome Aggregation Consortium* (ExAC), é uma coligação de investigadores que procuram agregar e harmonizar uma ampla variedade de projetos de sequenciamento em larga escala do exoma, e tornar os dados disponíveis para toda a comunidade científica. O conjunto de dados abrange 60.706 indivíduos sequenciados como parte de vários estudos genéticos de doenças específicas e da população⁽⁸²⁾.

3.14 Controle de qualidade

Testes de controle de qualidade foram realizados em dados utilizando PLINK⁽⁸³⁾. Incluímos apenas SNPs com pelo menos 95% de taxa de genotipagem, *Hardy-Weinberg equilibrium* (HWE) 0,0001 e *minor allele frequency* (MAF) 0,01.

4. RESULTADOS

4.1 Amostras do estudo

No período de outubro de 2015 a maio de 2016, foram realizadas 100 coletas de sangue de pacientes com hepatite C em seguimento no Ambulatório do Serviço de Gastroenterologia e na Divisão de Farmácia do Hospital das Clínicas. Um painel piloto para 16 amostras foi adquirido para realizarmos um teste inicial. Assim, selecionamos 205 alvos que compreendem 2026 regiões no tamanho de 324 kbp associados à farmacocinética e farmacodinâmica de medicamentos. No total, 16 amostras foram sequenciadas com sucesso no sequenciador MiSeq (Illumina®), porém para a tese incluímos apenas 6 pacientes. A cobertura média foi de 113 leituras por nucleotídeo com um desvio padrão de 46 e no total 1685 variantes foram identificadas. O segundo painel para 96 amostras foi utilizado para sequenciar 3.449 alvos que compreendem 2.557 regiões no tamanho de 500 kbp associados à farmacocinética e farmacodinâmica de medicamentos. No total, 96 amostras foram sequenciadas com sucesso no sequenciador NextSeq (Illumina®), porém para a tese incluímos apenas 94 pacientes. A cobertura média foi de 93 leituras por nucleotídeo com um desvio padrão de 19 e no total 10.804 variantes foram identificadas (Tabela 2).

Tabela 2. Descrição dos painéis customizados

	Painel 16	Painel 96
N total/N analisado	16/6	96/94
Sequenciamento (Illumina) <i>Target Enrichment System</i>	MiSeq SureSelectXT customizado	NextSeq SureSelectXT customizado
Tamanho da região alvo (kbp)	324	500
Cobertura	99.54%	94%
Média $\pm$ desvio padrão	113 $\pm$ 46 $\times$	93 $\pm$ 19 $\times$
N total SNPs	1684	10804

4.2 Caracterização das amostras

A tabela 3 mostra os dados demográficos da coorte de 100 pacientes que foram sequenciados. A maioria dos indivíduos eram do sexo masculino (63%), idade média de 59 anos (34-74 anos) e diagnosticados com o vírus da hepatite C.

Tabela 3. Características demográficas

	Total	Branco	Pardo	Negro	Amarelo
N	100	69	15	8	8
Idade média (intervalo)	59 (34-74)	60 (34-74)	54 (39-67)	59 (43-70)	64 (55-74)
Masculino	63	45	11	5	2
Feminino	37	24	4	3	6
BMI (intervalo)	26,9 (19-41)	26,9 (19-39)	28,6 (22-41)	26,7 (19-30)	23,6 (22-27)

Um total de 7065 SNPs passaram pelo primeiro filtro de controle de qualidade com taxa de chamada de 0,82%. A seguir, 4231 SNPs foram incluídos para a avaliação da prevalência genética após considerar o filtro de controle de qualidade que remove os SNPs que não estavam em HWE 0,0001, MAF 0,01 e SNPs no cromossomo X (18 SNPs). Após o controle de qualidade, foram selecionados 2004 SNPs de 147 farmacogenes.

As frequências do alelo menor (MAF) em genes clinicamente relevantes envolvidos nas reações do metabolismo da fase I, fase II e

transportadores de fármacos estão listados nas tabelas 4, 5 e 6, respectivamente. A MAF dos pacientes com hepatite C foi comparada entre o banco *1KGP* e *ExAC*. Seleccionamos as enzimas de fase I como o CYP P450 (*CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP2A6*, *CYP2B6*, *CYP2C19*, *CYP2C8*, *CYP2D6*, *CYP2E1*, *CYP3A4*, *CYP3A5*, *CYP3A7* e *CYP4F2*), monoxigenases contendo flavina (*FMO3*), e dihidropirimidina desidrogenase (*DPYD*); enzimas de fase II como Catecol O-Metiltransferase (*COMT*), arilamina N-acetiltransferase 2 (*NAT2*), sulfotransferase (*SULT*), tiopurina S-metiltransferase (*TPMT*) e uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferase (*UGT*); e os transportadores como cassete de ligação de ATP subfamília B membro 1 (*ABCB1*), cassete de ligação de ATP subfamília C membro 1 e 2 (*ABCC1* e *ABCC2*), cassete de ligação de ATP subfamília G membro 2 (*ABCG2*), transportadores de soluto (*SLC22A1*) e polipeptídeo C de transporte de ânions orgânico (*SLCO1B1* e *SLCO1B3*) são de grande relevância clínica, devido à sua associação do alelo com a resposta e toxicidade aos medicamentos.

4.3 Frequência do alelo menor de enzimas metabolizadoras da Fase I

A frequência do alelo menor foi analisada em 655 polimorfismos de 50 genes da fase I do metabolismo. Porém, seleccionamos 28 polimorfismos de 14 genes clinicamente relevantes e comparamos a frequência do alelo menor com *1KGP* e *ExAC* (Tabela 4). O nosso estudo mostra que diversos polimorfismos como o rs4079369 do gene *CYP2A6* apresentam uma MAF (6%) similar entre as etnias com o banco de dados do *1KGP* (6%) e *ExAC* (8%). Porém, existem diversas variantes como rs2472304 e rs2470890 do gene *CYP1A2* que apresentam uma MAF geral de 51%, enquanto o *1KGP* e *ExAC* mostram uma frequência de 24% e 46%, respectivamente.

Quando comparamos entre as populações de etnias similares, a variante rs1799853 do gene *CYP2C9* tem uma MAF de 13% para os pacientes negros, enquanto o *1KGP* e *ExAC* mostram uma MAF de 1% e 2%, respectivamente. Por outro lado, populações com menos miscigenações,

como a população japonesa, apresentam uma frequência similar. O nosso estudo com pacientes amarelos, japoneses de Tóquio do *1KGP* e asiáticos do Leste do *ExAC* apresentam a frequência para o alelo menor T entre 25-27% para o polimorfismo rs2242480 do gene *CYP3A4*. Por outro lado, existem diferenças demográficas em populações africanas e a frequência do alelo menor é diferente entre elas. Os pacientes da raça negra apresentaram uma maior diferença, não podendo comparar com populações africanas como mostra este polimorfismo rs28371706 do gene *CYP2D6* com frequência do alelo menor de 6%, 22% segundo o *1KGP* e 20% como indica o *ExAC*.

4.4 Frequência do alelo menor de enzimas metabolizadoras da Fase II

A frequência do alelo menor foi analisada em 374 polimorfismos de 48 genes da fase II do metabolismo. Porém, selecionamos 21 polimorfismos de 11 genes clinicamente relevantes e comparamos a frequência do alelo menor com *1KGP* e *ExAC* (Tabela5). O nosso estudo identificou polimorfismos como rs1800822 (*FMO3*) apresentam uma frequência do alelo menor T similar entre as raças brancas (7%, 6%, 5%), negras (6%, 7%, 8%) e amarelas (25%, 23%, 20%) com o banco de dados *1KGP* e *ExAC*, respectivamente. Porém, existe uma diferença da frequência deste alelo menor entre os pacientes pardos (13%), americanos mixos (23%) e latinos (30%), onde a frequência dos americanos mixos é próximo dos pacientes da raça amarela.

Para a variante rs1208 do gene *NAT2*, a frequência do alelo menor G é similar entre as populações caucasianas da nossa coorte de brancos (46%), EUR do *1KGP* (44%) e NFE do *ExAC* (43%), porém para a variante rs4680 do gene *COMT* a frequência do alelo menor A é diferente entre a nossa coorte branca (37%) e os bancos de dados caucasianos EUR e NFE (50% e 53%). Cabe ressaltar que o polimorfismo rs28365062 do gene *UGT2B7* possui uma frequência do alelo menor similar entre os brancos, pardos e negros, porém tem a frequência diferente entre a nossa coorte de

raça amarela (0%), japonesa de Tóquio do *1KGP* (10%) e do leste asiático do *ExAC* (5%).

4.5 Frequência do alelo menor transportadores

A frequência do alelo menor foi analisada em 974 polimorfismos de 51 genes transportadores de fármaco. Porém, selecionamos 19 polimorfismos em 7 genes clinicamente relevantes e comparamos a frequência do alelo menor com *1KGP* e *ExAC* (Tabela 6). O polimorfismo rs717620 do gene *ABCC2* afeta a resposta de drogas antiepilépticas⁽⁸⁴⁾, influencia o metabolismo da eritromicina⁽⁸⁵⁾ e está associada à toxicidade entre pacientes tratados com fluorouracil, leucovorina e oxaliplatina⁽⁸⁶⁾. O nosso mostra que este polimorfismo apresenta uma frequência do alelo menor similar entre as etnias quando comparamos a coorte com o banco de dados *1KGP* e *ExAC*. Porém, existem diversas variantes como rs2306283 do gene *SLC1B1* que apresenta uma frequência do alelo menor geral de 46%, enquanto o *1KGP* e *ExAC* mostram uma frequência do alelo menor de 38% e 52%, respectivamente.

A variante rs1867351 do gene *SLC22A1* tem uma frequência do alelo menor de 19% para a nossa coorte de pacientes da raça negra, enquanto o *1KGP* e *ExAC* mostram uma frequência menor de 33% e 30%. Por outro lado, a variante rs2231142 (G>T) do *ABCG2* apresentou uma frequência do alelo menor T de 15%, 10%, 6%, 25% entre os brancos, pardos, negros e amarelos, respectivamente. Observamos uma frequência similar quando comparamos com o *1KGP* (9%, 14%, 1%, 32%) e *ExAC* (10%, 24%, 3%, 30%). Este polimorfismo está associado com o aumento da concentração plasmática de rosuvastatina^(87, 88).

Tabela 4. Frequências alélicas menores de polimorfismos funcionais comuns em genes de enzimas metabolizadoras de fármacos de Fase I estratificados por etnia baseada no *1000 Genomes Project*

Gene	SNP	Alelo Maior/ Menor	Troca AA	BR geral	BRC	PRD	NGO	AMO	1KGP geral	EUR	AMR	AFR	JPT	ExAC geral	NFE	LAT	EAFR	EAS
<i>CYP1A1</i>	rs1048943	T>C	I462V	0.13	0.12	0.13	0.06	0.19	0.13	0.03	0.35	0.01	0.21	0.09	0.03	0.39	0.01	0.24
<i>CYP1A2</i>	rs762551	A>C	intrónico	0.28	0.25	0.37	0.38	0.33	0.37	0.32	0.24	0.44	0.40	NA	NA	NA	NA	NA
	rs2472304	G>A	intrónico	0.51	0.60	0.30	0.31	0.31	0.24	0.60	0.33	0.03	0.21	0.46	0.64	0.24	0.12	0.16
	rs2470890	C>T	N516N	0.50	0.59	0.27	0.31	0.31	0.24	0.60	0.33	0.03	0.21	0.46	0.65	0.23	0.11	0.16
<i>CYP2A6</i>	rs28399433	A>C	intrónico	0.08	0.08	0.03	0.0	0.50	0.13	0.07	0.10	0.08	0.28	0.10	0.07	0.14	0.08	0.23
	rs1137115	C>T	V17V	0.19	0.20	0.13	0.13	0.29	0.24	0.23	0.19	0.22	0.15	0.25	0.25	0.17	0.22	0.22
	rs4079369	G>C	intrónico	0.06	0.06	0.03	0.13	0.0	0.06	0.09	0.03	0.09	0.0	0.08	0.09	0.03	0.09	0.04
<i>CYP2B6</i>	rs8192709	C>T	R22C	0.05	0.04	0.10	0.0	0.06	0.05	0.06	0.04	0.04	0.04	0.05	0.06	0.03	0.04	0.04
	rs4803419	C>T	intrónico	0.30	0.28	0.33	0.06	0.62	0.29	0.32	0.35	0.08	0.42	0.34	0.32	0.49	0.11	0.46
	rs2279343	A>G	K262R	0.28	0.27	0.30	0.44	0.17	NA	NA	NA	NA	NA	0.06	0.04	0.03	0.06	0.03
<i>CYP2C19</i>	rs4244285	G>A	P227P	0.18	0.18	0.10	0.25	0.19	0.22	0.15	0.11	0.17	0.32	0.19	0.15	0.10	0.18	0.31
	rs4986893	G>A	W212X	0.02	0.0	0.0	0.0	0.25	0.01	0.0	0.0	0.0	0.07	0.01	0.0	0.0	0.0	0.07
<i>CYP2C8</i>	rs11572103	T>A	I269F	0.03	0.01	0.03	0.13	0.0	0.05	0.0	0.01	0.19	0.0	0.02	0.00	0.01	0.16	0.0
	rs1058930	G>C	I264M	0.06	0.07	0.03	0.0	0.0	0.02	0.06	0.02	0.0	0.0	0.04	0.05	0.02	0.01	0.0
<i>CYP2C9</i>	rs1057910	A>C	I359L	0.05	0.05	0.07	0.0	0.0	0.05	0.07	0.04	0.0	0.02	0.06	0.07	0.04	0.01	0.03
	rs1799853	C>T	R144C	0.13	0.14	0.17	0.13	0.0	0.05	0.12	0.10	0.01	0.0	0.09	0.13	0.07	0.02	0.0
<i>CYP2D6</i>	rs16947	G>A	R296C	0.37	0.39	0.39	0.44	0.06	0.36	0.34	0.33	0.55	0.14	0.34	0.34	0.25	0.52	0.15
	rs28371706	G>A	T107I	0.03	0.04	0.0	0.06	0.0	0.06	0.0	0.01	0.22	0.0	0.02	0.0	0.01	0.20	0.0
	rs1065852	G>A	P34S	0.23	0.21	0.20	0.13	0.50	0.24	0.20	0.15	0.11	0.36	0.25	0.25	0.15	0.15	0.59
	rs1135840	G>C	T486S	0.41	0.40	0.43	0.44	0.44	0.40	0.45	0.52	0.32	0.5	0.46	0.45	0.64	0.36	0.30
<i>CYP2E1</i>	rs2515641	C>T	F421F	0.20	0.17	0.27	0.19	0.25	0.30	0.13	0.18	0.66	0.20	0.17	0.11	0.17	0.61	0.17
<i>CYP3A4</i>	rs2242480	C>T	intrónico	0.23	0.19	0.20	0.56	0.25	0.42	0.08	0.39	0.85	0.27	0.23	0.10	0.44	0.74	0.26
	rs2687116	A>C	intrónico	0.11	0.08	0.10	0.44	0.0	0.22	0.03	0.10	0.72	0.0	0.09	0.04	0.08	0.62	0.0
<i>CYP3A5</i>	rs1799853	C>T	R144C	0.13	0.14	0.17	0.13	0.0	0.05	0.12	0.10	0.01	0.0	0.09	0.13	0.07	0.02	0.0
<i>CYP4F2</i>	rs2108622	C>T	V433M	0.28	0.30	0.30	0.13	0.17	0.24	0.29	0.24	0.08	0.23	0.27	0.29	0.22	0.10	0.25
<i>DPYD</i>	rs1801265	A>G	R29C	0.18	0.15	0.23	0.44	0.0	0.26	0.22	0.23	0.44	0.06	0.23	0.22	0.21	0.42	0.07
<i>FMO3</i>	rs2266782	G>A	E158K	0.43	0.41	0.47	0.44	0.06	0.35	0.37	0.32	0.50	0.21	0.38	0.41	0.31	0.47	0.20
	rs1800822	C>T	S147S	0.08	0.07	0.13	0.06	0.25	0.14	0.06	0.23	0.07	0.23	0.11	0.05	0.30	0.08	0.20

1KGP: *1000 Genomes Project Phase 3*; AA: aminoácido; AMR: *americano mixo* (n=694); AFR: *africano* (n=1322); AMO: *amarelo* (n=8); BR: *brasileiro* (n=100); BRC: *branco* (n=69); CYP: citocromo *P450*; DPYD: dihidropirimidina desidrogenase; EAFR: ExAC *africano* (n=5.203); EAS: *leste asiático* (n=4.327); EUR: *européu* (n=1006); ExAC: *Exome Aggregation Consortium* (n=60.706); FMO: monoxigenases contendo flavina; JPT: *japonês de Tóquio*, (n=208); LAT: *latino* (n=5.789); NA: *não disponível*; NFE: *européu (não finlandês)* (n=33.370); NGO: *negro* (n=8); PRD: *pardo* (n=15); SNP: nucleotídeo de polimorfismo único.

Tabela 5. Frequências alélicas menores de polimorfismos funcionais comuns em genes de enzimas metabolizadoras de fármacos de Fase II estratificados por etnia baseada no *1000 Genomes Project*

Gene	SNP	Alélio Maior/ Menor	Troca AA	BR geral	BRC	PRD	NGO	AMO	1KG geral	EUR	AMR	AFR	JPT	ExAC geral	NFE	LAT	EAFR	EAS
COMT	rs4818	C>G	L136L	0.45	0.23	0.37	0.19	0.38	0.30	0.40	0.30	0.17	0.37	0.34	0.40	0.19	0.20	0.32
	rs4680	G>A	V158M	0.36	0.37	0.33	0.38	0.13	0.37	0.50	0.38	0.28	0.28	0.47	0.53	0.41	0.32	0.28
GSTP1	rs1695	A>G	I105V	0.35	0.32	0.43	0.38	0.19	0.35	0.33	0.48	0.48	0.10	0.33	0.32	0.54	0.44	0.18
	rs4147581	C>G	intrónico	0.49	0.44	0.33	0.19	0.25	0.42	0.49	0.33	0.07	0.64	0.49	0.51	0.34	0.15	0.69
GSTZ1	rs1046428	C>T	M82T	0.21	0.22	0.17	0.19	0.17	0.15	0.19	0.26	0.08	0.03	0.18	0.19	0.29	0.10	0.03
	rs7975	G>A	E32K	0.31	0.34	0.17	0.25	0.33	0.31	0.32	0.21	0.30	0.52	0.37	0.40	0.27	0.35	0.51
NAT2	rs1208	A>G	R268K	0.41	0.46	0.33	0.44	0.06	0.32	0.44	0.37	0.39	0.02	0.38	0.43	0.35	0.39	0.04
	rs1799930	G>A	R197Q	0.29	0.27	0.43	0.19	0.19	0.26	0.28	0.17	0.24	0.25	0.28	0.29	0.14	0.26	0.25
	rs1801280	T>C	I114T	0.40	0.45	0.30	0.38	0.06	0.29	0.45	0.36	0.29	0.02	0.38	0.46	0.31	0.30	0.04
NQO1	rs1800566	G>A	P187S	0.27	0.26	0.30	0.31	0.33	0.29	0.21	0.33	0.18	0.35	0.25	0.19	0.41	0.19	0.45
SULT1A1	rs1801030	T>C	V223M	0.05	0.01	0.07	0.31	0.0	NA	NA	NA	NA	NA	0.03	0.0	0.02	0.30	0.0
TPMT	rs1800462	C>G	A80P	0.01	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.01	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
UGT1A1	rs4124874	G>T	intrónico	0.54	0.57	0.50	0.19	0.0	0.41	0.58	0.47	0.10	0.69	NA	NA	NA	NA	NA
	rs10929303	C>T	UTR3	0.23	0.28	0.17	0.06	0.0	0.25	0.23	0.22	0.42	0.13	NA	NA	NA	NA	NA
	rs8330	C>G	UTR3	0.23	0.28	0.17	0.06	0.0	0.25	0.24	0.22	0.44	0.13	NA	NA	NA	NA	NA
	rs10929302	G>A	intrónico	0.29	0.25	0.37	0.38	0.0	0.30	0.27	0.36	0.34	0.18	NA	NA	NA	NA	NA
UGT1A6	rs6759892	T>G	S7A	0.35	0.35	0.27	0.44	0.0	0.36	0.38	0.34	0.38	0.22	0.39	0.41	0.24	0.39	0.22
UGT1A7	rs7586110	T>G	intrónico	0.30	0.32	0.20	0.38	0.0	0.30	0.36	0.26	0.25	0.21	NA	NA	NA	NA	NA
UGT2B7	rs28365062	A>G	T245T	0.16	0.17	0.20	0.13	0.0	0.15	0.16	0.32	0.15	0.10	0.17	0.15	0.41	0.15	0.05
	rs7439366	C>T	Y268H	0.44	0.43	0.47	0.50	0.0	0.33	0.49	0.32	0.23	0.29	0.44	0.52	0.27	0.29	0.29
	rs12233719	G>T	A71S	0.02	0.0	0.0	0.0	0.31	0.03	0.0	0.01	0.0	0.13	0.01	0.0	0.01	0.0	0.14

1KGP: *1000 Genomes Project Phase 3*; AA: aminoácido; AMR: *americano* mixto (n=694); AFR: *africano* (n=1322); AMO: *amarelo* (n=8); BR: *brasileiro* (n=100); BRC: *branco* (n=69); COMT: catecol O-metiltransferase; EAFR: ExAC africano (n=5.203); EAS: *leste asiático* (n=4.327); EUR: *europeu* (n=1006); ExAC: *Exome Aggregation Consortium*; GST: glutatona S-transferase; JPT: japonês de Tóquio, (n=208); LAT: *latino* (n=5.789); NA: não disponível; NAT: N-acetyltransferase; NFE: *europeu (não finlandês)* (n=33.370); NGO: *negro* (n=8); NQO: NAD(P)H quinona oxidoreductase; PRD: *pardo* (n=15); SNP: nucleotídeo de polimorfismo único; SULT: sulfotransferase; TPMT: tiopurina S-metiltransferase; UGT: uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferase.

Tabela 6. Frequências alélicas menores de polimorfismos funcionais comuns em genes transportadores de fármacos estratificados por etnia baseada no *1000 Genomes Project*

Gene	SNP	Alélio Maior/ Menor	Troca AA	BR geral	BRC	PRD	NGO	AMO	1KGP geral	EUR	AMR	AFR	JPT	ExAC geral	NFE	LAT	EAFR	EAS
ABCB1	rs2235015	C>A	intrónico	0.23	0.22	0.30	0.38	0.0	0.22	0.21	0.15	0.39	0.10	0.18	0.19	0.13	0.35	0.05
	rs1128503	G>A	G412G	0.37	0.38	0.37	0.19	0.44	0.42	0.42	0.40	0.14	0.60	0.46	0.43	0.0	0.19	0.64
	rs1045642	G>A	I1145I	0.44	0.47	0.43	0.25	0.38	0.40	0.52	0.43	0.15	0.48	0.50	0.53	0.45	0.20	0.38
	rs10276036	T>C	intrónico	0.37	0.38	0.37	0.25	0.44	0.43	0.42	0.41	0.19	0.60	0.46	0.43	0.51	0.25	0.63
ABCC1	rs212091	T>C	UTR3	0.12	0.13	0.03	0.19	0.17	0.14	0.14	0.14	0.11	0.29	NA	NA	NA	NA	NA
ABCC2	rs717620	C>T	UTR5	0.18	0.19	0.20	0.06	0.13	0.13	0.21	0.17	0.03	0.19	0.17	0.20	0.12	0.06	0.22
	rs2273697	G>A	V417I	0.22	0.25	0.17	0.13	0.13	0.19	0.20	0.16	0.19	0.12	0.20	0.20	0.16	0.19	0.09
	rs3740066	C>T	I1324I	0.36	0.41	0.27	0.25	0.19	0.29	0.37	0.34	0.22	0.23	0.34	0.37	0.35	0.26	0.24
ABCG2	rs2231142	G>T	Q141K	0.14	0.15	0.10	0.06	0.25	0.12	0.09	0.14	0.01	0.32	0.12	0.10	0.24	0.03	0.30
	rs2231164	T>C	intrónico	0.32	0.25	0.40	0.38	0.44	0.43	0.13	0.40	0.77	0.47	0.25	0.13	0.49	0.69	0.46
	rs2622628	C>A	intrónico	0.15	0.13	0.23	0.25	0.0	0.24	0.05	0.23	0.48	0.18	NA	NA	NA	NA	NA
SLC22A1	rs1867351	T>C	S52S	0.28	0.25	0.30	0.19	0.50	0.28	0.18	0.29	0.33	0.47	0.25	0.21	0.37	0.30	0.40
	rs683369	C>G	F160L	0.18	0.20	0.20	0.0	0.13	0.12	0.21	0.11	0.01	0.13	0.17	0.22	0.08	0.04	0.14
	rs2282143	C>T	P341L	0.08	0.06	0.07	0.13	0.19	0.07	0.01	0.02	0.08	0.15	0.04	0.01	0.05	0.07	0.13
	rs628031	G>A	V408M	0.33	0.33	0.37	0.31	0.25	0.31	0.41	0.22	0.27	0.19	0.36	0.41	0.17	0.27	0.27
SLCO1B1	rs2306283	G>A	N130D	0.46	0.49	0.40	0.25	0.44	0.38	0.60	0.53	0.18	0.34	0.52	0.59	0.57	0.23	0.25
	rs4149056	T>C	V174A	0.14	0.14	0.20	0.13	0.06	0.09	0.16	0.13	0.01	0.12	0.13	0.16	0.11	0.03	0.13
	rs4149057	T>C	L191L	0.49	0.46	0.40	0.25	0.44	0.37	0.61	0.50	0.14	0.34	0.53	0.62	0.52	0.20	0.25
SLCO1B3	rs7311358	A>G	M233I	0.21	0.17	0.20	0.50	0.25	0.30	0.14	0.16	0.64	0.31	0.20	0.15	0.21	0.56	0.28

1KGP: *1000 Genomes Project Phase 3*; AA: aminoácido; ABCB: cassete de ligação de ATP subfamília B; ABCC: cassete de ligação de ATP subfamília C; ABCG: cassete de ligação de ATP subfamília G; AMR: *americano mixo* (n=694); AFR: *africano* (n=1322); AMO: amarelo (n=8); BR: brasileiro (n=100); BRC: branco (n=69); CYP: citocromo *P450*; DPYD: dihidropirimidina desidrogenase; EAFR: ExAC africano (n=5.203); EAS: leste asiático (n=4.327); EUR: europeu (n=1006); ExAC: *Exome Aggregation Consortium* (n=60.706); JPT: japonês de Tóquio, (n=208); LAT: latino (n=5.789); NA: não disponível; NFE: europeu (não finlandês) (n=33.370); NGO: negro (n=8); PRD: pardo (n=15); SLC: transportadores de soluto; SLCO: polipeptídeo C de transporte de ânions orgânico; SNP: nucleotídeo de polimorfismo único.

5. DISCUSSÃO

A farmacogenética está sendo usada para desenvolver terapias personalizadas específicas para indivíduos de diferentes grupos étnicos ou raciais. Até o momento, os estudos farmacogenéticos foram realizados principalmente em coortes de estudos, consistindo de brancos não hispânicos de descendência europeia. Um colapso da diversidade genética associado à primeira colonização humana da Europa durante o período do Paleolítico Superior, seguido pela recente mistura de ancestrais africanos, europeus e nativos americanos resultou em diferentes grupos étnicos com diferentes graus de diversidade genética⁽⁸⁹⁾. Há evidências robustas de ensaios clínicos para diferentes condições médicas que mostram que indivíduos de diferentes grupos étnicos experimentam respostas variáveis a agentes terapêuticos específicos⁽⁹⁰⁾. As diferenças na frequência das variantes farmacogenômicas podem influenciar a variabilidade interpopulacional na eficácia do medicamento e no risco de reações adversas ao medicamento (RAMs).

De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), o Censo Demográfico realizado em 2010, apresentou uma distribuição percentual da população residente, segundo a cor ou raça que 47,7% eram brancos, 43,1% eram pardos, 7,6% eram negros, 1,1% eram amarelos, 0,4% eram indígenas e 0,0% não declarados⁽⁹¹⁾. Nós investigamos a diversidade de variantes genéticas de 147 nos principais genes de ADME de uma coorte miscigenada de pacientes portadores do vírus da hepatite C atendidos no HCFMUSP e comparamos com indivíduos de ascendência europeia, africana e asiática.

Neste estudo, examinamos variações genéticas relacionadas a ADME dentro dos principais fármacos em um conjunto de dados. Examinando uma coorte miscigenada, relatamos um estudo de sequenciamento direcionado de farmacogenes estabelecidos para

correlacionar com os bancos de dados 1000 *Genomes* e *ExAC*. A variação é relativamente frequente dentro desses genes clinicamente importantes, com a maioria das etnias tendo múltiplas variantes clinicamente acionáveis.

O *CYP1A2* codifica um membro da família dos genes que metabolizam o fármaco do CYP P450, importante para o metabolismo da cafeína e dos antipsicóticos. O gene *CYP1A2* é encontrado em um cluster com *CYP1A1* e *CYP1B1* no cromossomo 15^(92, 93). Um substrato bem conhecido do *CYP1A2* é a cafeína; indivíduos que são portadores de um ou mais alelos do *CYP1A2*1C* são metabolizadores "lentos" da cafeína, enquanto que os portadores da variante rs762551 *CYP1A2*1F* são metabolizadores "rápidos" da cafeína. A mesma quantidade de cafeína tenderá, portanto, a ter um efeito mais estimulante sobre os metabolizadores lentos do *CYP1A2* do que sobre os metabolizadores rápidos do *CYP1A2*. A frequência alélica do *CYP1A2*1F* não varia muito entre as raças e tem menor frequência entre os pacientes brancos (Tabela 4). Um estudo de mulheres saudáveis não hormonais na pré-menopausa concluiu que as bebedoras de 3 ou mais xícaras de café por dia tendiam a ter menor volume mamário, mas somente se tivessem pelo menos um alelo rs762551 (C) ($p = 0,02$), que foi considerado consistente com relatos de que o café protege apenas portadores do alelo C contra o câncer de mama⁽⁹⁴⁾.

O *CYP2C19* é clinicamente importante para o metabolismo de medicamentos, incluindo clopidogrel⁽⁹⁵⁾ e omeprazol⁽⁹⁶⁾. Por exemplo, para o clopidogrel recomenda-se uma terapia antiplaquetária alternativa (por exemplo: prasugrel, ticagrelor) para metabolizadores pobres ou intermediários⁽⁹⁷⁾. Para metabolizadores ultra-rápidos do *CYP2C19*, considera-se o aumento da dose de omeprazol de 100 a 200%⁽⁹⁸⁾. Sabe-se que o *CYP2C19*2* (rs4244285) e **3* (rs4986893) afetam o metabolismo e/ou as respostas de vários medicamentos comumente prescritos, incluindo antidepressivos⁽⁹⁹⁻¹⁰¹⁾, drogas antiplaquetárias e antiulcerosas⁽¹⁰²⁾. O alelo mais comumente mutado é o *CYP2C19*2* em caucasianos metabolizadores lentos⁽¹⁰²⁾, enquanto o *CYP2C19*3* é raro entre os indivíduos

caucasianos⁽¹⁰³⁾. No presente estudo, descobrimos os mesmos resultados de que a incidência de *CYP2C19*2* entre os pacientes brancos (18%) foi semelhante à encontrada em outras populações caucasianas, 1KGP (15%) e ExAC (15%), enquanto o *CYP2C19*3* também é raro na nossa coorte branca (0%).

O tratamento com omeprazol para reduzir o *Helicobacter pylori* mostrou variar dependendo do genótipo *CYP2C19* de um paciente, variando de 28% a 100% em pacientes homozigotos para alelos do *CYP2C19* que codificam proteínas totalmente funcionais levando a metabolismo deficiente. O fato de que metabolizadores lentos para muitos CYPs P450 alcançam maior sucesso terapêutico para algumas drogas, as concentrações efetivas são maiores e mais duradouras⁽¹⁰⁴⁾. No entanto, outras drogas claramente atuam abaixo do esperado em portadores de alelos *CYP2C19* de função reduzida. Um exemplo de tal droga é o clopidogrel, que acrescentou um alerta na caixa do FDA, alertando pacientes e profissionais de saúde que a droga pode ser menos eficaz em pessoas que têm variantes do *CYP2C19* que não podem converter a droga efetivamente em sua forma ativa. Estudos recentes chegam a conclusões semelhantes sobre as consequências dos portadores do alelo *CYP2C19*2* prescritos com clopidogrel para reduzir seu risco cardiovascular. Um estudo de 245 pacientes franceses com menos de 45 anos de idade que receberam clopidogrel após sobreviverem a um primeiro ataque cardíaco concluiu que portadores de alelo rs4244285 (A) estavam com risco 4x maior (IC: 1,81-9,02, $p = 0,0006$) para eventos cardiovasculares adversos subsequentes⁽¹⁰⁵⁾.

O *CYP2C8* é uma enzima metabolizadora de fase I que desempenha um papel integral na biotransformação de compostos xenobióticos e endógenos estruturalmente diversos. O rs11572103 (c.805A>T; p.I269F) é designado como *CYP2C8*2* e está localizado no éxon 5. O *CYP2C8*2* é comum em africanos (19%), mas é raro em brancos e asiáticos⁽¹⁰⁶⁾. Os resultados são similares para a frequência na nossa coorte negra de 13% e raro para os pacientes brancos e amarelos, 1% e 0%, respectivamente

(tabela 4). *In vitro*, o *CYP2C8*2* foi associado a uma diminuição da atividade enzimática e a uma menor depuração intrínseca de paclitaxel, amodiaquina e repaglinida em comparação com a enzima do tipo selvagem⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁹⁾.

O SNP rs1057910 (A), localizada no gene *CYP2C9* do citocromo P450 codifica mais comumente o aminoácido isoleucina na posição 359, e o alelo resultante também é conhecido como *CYP2C9*1*. O rs1057910 (C) codifica uma leucina nesta mesma posição e o alelo resultante é denominado *CYP2C9*3*. Este SNP também é conhecido como Ile359Leu, indivíduos portadores deste SNP podem apresentar risco aumentado de desenvolver sangramento gastrointestinal agudo durante o uso de AINEs, como o aceclofenaco, celecoxibe, diclofenaco e ibuprofeno⁽¹¹⁰⁾. Além disso, um risco de reações adversas cutâneas graves ao tomar fenitoína droga antiepiléptica⁽¹¹¹⁾. Segundo o *1KGP*, o alelo *CYP2C9*3* tem uma frequência de 7% em EUR, 4% em AMR, 0% em AFR e 2% em japoneses. Nossos resultados corroboram com as frequências alélicas de 5%, 7%, 0% e 0% nos pacientes brancos, pardos, negros e amarelos, respectivamente. Esse achado é semelhante ao de outras populações do nas quais a frequência do alelo *CYP2C9*3* (Tabela 4). Frequências mais baixas foram relatadas para a variante *CYP2C9*3* em populações do leste asiático; 1,1–2,1% em japoneses⁽¹¹²⁾ e coreano⁽¹¹³⁾ e a maior frequência de *CYP2C9*3* foi relatada em indivíduos da Sri Lanka Tamil residentes na Inglaterra (0,5%)⁽⁷⁰⁾.

Nakamura et al.⁽¹¹⁴⁾ sugerem que instabilidades térmicas e redução da depuração intrínseca pela proteína codificada pelo alelo rs1065852 (T) são as principais razões pelas quais os asiáticos apresentam atividades metabólicas mais baixas do que os caucasianos para drogas metabolizadas principalmente pelo *CYP2D6*, uma vez que este (T) alelo ocorre em maior frequência em asiáticos. Em mulheres coreanas com câncer de mama metastático, o genótipo *CYP2D6*10* está associado com concentrações plasmáticas de endoxifeno no estado estacionário significativamente mais baixas (o metabólito ativo do tamoxifeno), e é encontrado com mais frequência entre os não respondedores⁽¹¹⁵⁾, embora outro grande estudo

randomizado (BIG 1-98) envolvendo principalmente pacientes brancos (>98%) não tenha encontrado tal associação entre variantes do *CYP2D6* e controle da doença⁽¹¹⁶⁾. A frequência alélica do *CYP2D6*10* (rs1065852) varia entre os diferentes grupos étnicos: 21% em brancos, 20% em pardos, 13% em negros, e 50% em amarelos (tabela 4).

O *CYP4F2* regula a biodisponibilidade da vitamina E e da vitamina K, um cofator crítico para a coagulação do sangue. Variações no *CYP4F2* que afetam a biodisponibilidade da vitamina K também afetam a dosagem de antagonistas da vitamina K, como a varfarina ou o acenocumarol⁽¹¹⁷⁾. Um estudo em três populações caucasianas separadas foi o primeiro a relatar que o alelo T em rs2108622 no *CYP4F2* estava associado a um aumento na dose de varfarina. O estudo calculou que cada alelo T em rs2108622 está associado a um aumento de 4 a 12% na dose de varfarina, de modo que um paciente com o genótipo TT poderia requerer uma dose aproximada de 1 mg/dia de varfarina em comparação com um paciente com o genótipo CC⁽¹¹⁸⁾. Nossos resultados mostram que a frequência de rs2108622 foi a mais próxima da relatada para a nossa coorte de brancos (30%), EUR do 1KGP (29%) e NFE ExAC (29%) (Tabela 4).

As variantes na *COMT*, enzima metabolizadora de fase II, têm sido associadas a transtornos psiquiátricos, incluindo esquizofrenia, percepção da dor mediada por receptores opióides e câncer de mama. Acredita-se que a associação de polimorfismos da *COMT* com doenças neuropsiquiátricas esteja relacionada ao metabolismo de neurotransmissores de catecolaminas⁽¹¹⁹⁾, enquanto o papel da *COMT* no câncer de mama é provavelmente resultado da metilação de catecolestrogênios⁽¹²⁰⁾. Além disso, a *COMT* é uma das principais vias de degradação da dopamina e os polimorfismos *COMT* Val/Met estão associados à atividade enzimática, que está relacionada ao envolvimento da dopamina no processo de dependência à nicotina. Esta meta-análise descobriu que pacientes com o genótipo AA que são tratados com terapia de reposição de nicotina têm uma probabilidade aumentada de cessação do tabagismo em comparação com

pacientes com o genótipo GG⁽¹²¹⁾. A variante no gene COMT (rs4680) tem uma frequência alélica menor de aproximadamente 50% em caucasianos, em nossa coorte de brancos foi de 37%.

As glutathione S-transferases (GSTs), também enzima metabolizadora de fase II, são responsáveis pela desintoxicação de uma série de fármacos e potenciais carcinógenos através da conjugação da glutathione. *GSTP1* está dentro da classe Pi das isoformas de GST. As variantes da *GSTP1* têm sido associadas à toxicidade e aos resultados de várias drogas anticancerígenas, particularmente agentes de platina. Um estudo avaliou os preditores farmacogenéticos de resposta ou eventos adversos graves em câncer cólon retal avançado. Pacientes com um genótipo variante homozigoto para *GSTP1* eram mais propensos a descontinuar FOLFOX por causa da neurotoxicidade (24% vs 10%; $p = 0,01$)⁽¹²²⁾. A alta frequência para o polimorfismo rs4147581 do gene *GSTP1* em asiáticos dos bancos *1KGP* (64%) e *ExAC* (69%) aumenta o risco de eventos adversos em comparação aos pacientes da raça amarela (25%).

O *NAT* codifica enzimas envolvidas na acetilação de aminas aromáticas e heterocíclicas⁽¹²³⁾. O genótipo AA do SNP rs1799930 está associado com um risco aumentado de hepatotoxicidade quando tratados com etambutol, isoniazida, pirazinamida e rifampicina em indivíduos com tuberculose, em comparação com o genótipo GG⁽¹²⁴⁾. Enquanto o genótipo CT do rs1801280 está associado com o aumento do risco de anemia, quando tratados com cisplatina e ciclofosfamida em mulheres com neoplasias do ovário, em comparação com o genótipo TT⁽¹²⁵⁾. O polimorfismo rs1801280 tem uma alta frequência de 40% nos pacientes com hepatite C, porém baixa para os amarelos (6%). Esse resultado corrobora ao de outras populações do *1KGP* e *ExAC*, como mostra a tabela 5.

O *TPMT* codifica a S-metiltransferase tiopurina, que catalisa a S-metilação de drogas tiopurinas (como 6-mercaptopurina (6-MP) e azatioprina) e compostos sulfidrílicos aromáticos e heterocíclicos. A variação do *TPMT* pode levar à toxicidade da tiopurina⁽¹²⁶⁾. O polimorfismo rs1800462 ocorreu

com uma frequência geral de 1% nos pacientes brancos. Esse resultado corrobora ao de outras populações caucasianas, nas quais a frequência foi de 1% em europeus e 0% em outras etnias (Tabela 5).

UGT1A1 é a única enzima responsável pela glucuronidação da bilirrubina, permitindo sua excreção. É também responsável pela glucuronidação de outros xenobióticos, como o SN-38, o metabólito ativo do irinotecano⁽¹²⁷⁾. Pacientes epiléticos com genótipo G/G em *UGT2B7* *2 e *3, rs7439366 e rs12233719, respectivamente, apresentam associação com concentrações aumentadas de ácido valpróico em comparação com genótipo T/T. Então, pacientes com epilepsia com esses genótipos podem ser necessários aumentar (ou diminuir) a dose de ácido valpróico para assegurar seu efeito terapêutico⁽¹²⁸⁾. O polimorfismo rs12233719 é uma variante comum entre as populações asiáticas, com frequência alélica em pacientes da raça amarela, japonesa de Tóquio e leste asiático de 31%, 13% e 14%, respectivamente⁽¹²⁹⁾. Indivíduos homozigotos para o alelo presente têm 32% da atividade enzimática normal, e pode apresentar-se com a síndrome de Gilbert⁽¹³⁰⁾.

Um dos genes responsáveis pelas enzimas do transporte de fármacos, o *ABCB1* é um dos genes mais importantes envolvidos no transporte dos medicamentos, incluindo antidepressivos, antipsicóticos, anti-hipertensivos e analgésicos. O rs1045642 apresentou uma frequência de 47% nos brancos, 43% nos pardos, 25 % nos negros e 38% nos amarelos e a frequência destes polimorfismos no *1000 Genomes* e *ExAC* foram semelhantes aos encontrados no nosso estudo. O alelo A deste polimorfismo está associado à diminuição do risco de hepatotoxicidade quando tratados com nevirapina em indivíduos com HIV, em comparação com alelo G⁽¹³¹⁾.

O polimorfismo rs1128503 do gene *ABCB1* está associado ao aumento do período de sobrevida global de 0,34 a 0,44 entre os pacientes tratados com oxaliplatina para neoplasias colorretais⁽¹³²⁾. Por outro lado, o polimorfismo rs10276036 está associado ao risco aumentado de morte em pacientes com osteossarcoma após quimioterapia⁽¹³³⁾. Polimorfismo

rs1045642 está associado às concentrações séricas aumentadas de digoxina e hepatotoxicidade induzida pela nevirapina^(134, 135) e rs212091 à falência virológica na terapia com antiretrovirais⁽¹³⁶⁾. No presente estudo, observamos que a frequência geral dos polimorfismos do gene ABCB1 entre os pacientes com hepatite C foi semelhante à encontrada em outras populações gerais, no *1KPG* e *ExAC*. Maiores frequências da variante rs1128503 foram relatadas para populações asiáticas nos 3 bancos de dados (Tabela 6).

O polimorfismo 22273697, também conhecido como c1249G> A ou p.V471I, é um polimorfismo não-sinônimo do gene *ABCC2*. De um estudo inicial de caso-controle de 146 pacientes com epilepsia, seguido de replicação em outros 279 pacientes, o alelo rs2273697 (A) foi associado a reações neurológicas adversas ao uso de carbamazepina ($p=0,001$). Estudos funcionais mostraram que este SNP reduziu seletivamente o transporte de carbamazepina através da membrana celular⁽¹³⁷⁾. Além disso, este SNP rs2273697 influencia a farmacocinética de talinol e irinotecano^(138, 139). A frequência da nossa coorte de pacientes com hepatite C corrobora com os bancos *1KGP* e *ExAC* para as 4 etnias (tabela 6). Outro SNP rs3740066 no gene *ABCC2* é relatado que está associado a um maior risco de desenvolver colestase intra-hepática da gravidez com base em um estudo de aproximadamente 70 pacientes argentinos⁽¹⁴⁰⁾.

A variante rs1751034 (C>T) do *ABCC4* apresenta uma frequência do alelo menor de 25% nos brancos, 23% nos pardos, 6 % nos negros e 25% nos amarelos. Os genótipos CC e CT do SNP rs1751034 estão associados com o aumento das concentrações intracelulares de tenofovir quando tratados em indivíduos com HIV, em comparação com o genótipo TT⁽¹⁴¹⁾.

O rs4149056, SNP encontrado no gene *SLCO1B1*, que codifica a proteína do polipetideo de transporte de anions orgânicos. Esta proteína, encontrada principalmente no fígado, regula a absorção de inúmeras drogas e compostos naturais. A variante rs4149056 (C) define o alelo *SLCO1B1*5* que dá origem a uma alteração de aminoácidos (de valina para alanina no

resíduo 174) que tem reduzida atividade de captação e transporte. Portanto, os fármacos metabolizados pelo *SLCO1B1* tendem a acumular concentrações circulantes mais elevadas⁽¹⁴²⁾. *SLCO1B1**5 está associado com alto risco de doenças musculares quando tratados com sinvastatina. Outras drogas associadas à variante *5 incluem cerivastatina, pravastatina e rosuvastatina^(143, 144). Segundo o 1KPG, a frequência da variante rs4149056 do gene *SLCO1B1* é relatada como diferente entre populações caucasianas (16%) e africanas (1%). Porém, na nossa coorte de brancos (14%) e negros (13%) esta diferença não foi observada. Outro SNP relacionado à eventos adversos, é a variante rs628031 do gene *SLC22A1* que está associado a efeitos colaterais gastrointestinais quando tratado com metformina⁽¹⁴⁵⁾.

6. CONCLUSÕES

Descrevemos a distribuição da frequência do alelo menor de 2004 polimorfismos de genes ADME em pacientes portadores do vírus da hepatite C. Assim, concluímos que a estes pacientes tem uma frequência alélica de genes ADME diferente de outras populações. Embora a personalização do tratamento medicamentoso com base no genótipo individual, e não na etnia, possa ser a mais apropriada, as diferenças nas frequências alélicas entre os continentes devem ser consideradas ao projetar ensaios clínicos de novos medicamentos.

Além disso, concluímos uma seleção de 147 genes ADME para compor o painel farmacogenômico.

REFERÊNCIAS

1. Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *The New England journal of medicine*. 2005;352(21):2211-21.
2. Sim SC, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomic biomarkers: new tools in current and future drug therapy. *Trends in pharmacological sciences*. 2011;32(2):72-81.
3. Evans WE, Johnson JA. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response. *Annual review of genomics and human genetics*. 2001;2:9-39.
4. Yang L, Price ET, Chang CW, Li Y, Huang Y, Guo LW, et al. Gene expression variability in human hepatic drug metabolizing enzymes and transporters. *PloS one*. 2013;8(4):e60368.
5. Chaitankar V, Karakulah G, Ratnapriya R, Giuste FO, Brooks MJ, Swaroop A. Next generation sequencing technology and genomewide data analysis: Perspectives for retinal research. *Progress in retinal and eye research*. 2016.
6. Nogueira JA, Ono-Nita SK, Nita ME, de Souza MM, do Carmo EP, Mello ES, et al. 249 TP53 mutation has high prevalence and is correlated with larger and poorly differentiated HCC in Brazilian patients. *BMC cancer*. 2009;9:204.
7. Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med*. 2001;250(3):186-200.
8. Chaudhary R, Singh B, Kumar M, Gakhar SK, Saini AK, Parmar VS, et al. Role of single nucleotide polymorphisms in pharmacogenomics and their association with human diseases. *Drug Metab Rev*. 2015;47(3):281-90.
9. Chowbay B, Zhou S, Lee EJ. An interethnic comparison of polymorphisms of the genes encoding drug-metabolizing enzymes and drug transporters: experience in Singapore. *Drug metabolism reviews*. 2005;37(2):327-78.
10. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *The New England journal of medicine*. 2003;348(6):529-37.
11. Thorisson GA, Stein LD. The SNP Consortium website: past, present and future. *Nucleic acids research*. 2003;31(1):124-7.
12. Jittikoon J, Mahasirimongkol S, Charoenyingwattana A, Chaikledkaew U, Tragulpiankit P, Mangmool S, et al. Comparison of genetic variation in drug ADME-

related genes in Thais with Caucasian, African and Asian HapMap populations. *Journal of human genetics*. 2016;61(2):119-27.

13. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*. 1999;286(5439):487-91.

14. Ingelman-Sundberg M, Rodriguez-Antona C. Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes: implications for a safer and more effective drug therapy. *Philosophical transactions of the Royal Society of London Series B, Biological sciences*. 2005;360(1460):1563-70.

15. Preissner SC, Hoffmann MF, Preissner R, Dunkel M, Gewiess A, Preissner S. Polymorphic cytochrome P450 enzymes (CYPs) and their role in personalized therapy. *PloS one*. 2013;8(12):e82562.

16. Lee SJ, Bell DA, Coulter SJ, Ghanayem B, Goldstein JA. Recombinant CYP3A4*17 is defective in metabolizing the hypertensive drug nifedipine, and the CYP3A4*17 allele may occur on the same chromosome as CYP3A5*3, representing a new putative defective CYP3A haplotype. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2005;313(1):302-9.

17. Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in-vitro and human data. *Pharmacogenetics*. 2002;12(3):251-63.

18. Ali ZK, Kim RJ, Ysla FM. CYP2C9 polymorphisms: considerations in NSAID therapy. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2009;12(1):108-14.

19. Soars MG, Gelboin HV, Krausz KW, Riley RJ. A comparison of relative abundance, activity factor and inhibitory monoclonal antibody approaches in the characterization of human CYP enzymology. *Br J Clin Pharmacol*. 2003;55(2):175-81.

20. Kirchheiner J, Brockmoller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;77(1):1-16.

21. Daly AK, King BP. Contribution of CYP2C9 to variability in vitamin K antagonist metabolism. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2006;2(1):3-15.

22. Solus JF, Arietta BJ, Harris JR, Sexton DP, Steward JQ, McMunn C, et al. Genetic variation in eleven phase I drug metabolism genes in an ethnically diverse population. *Pharmacogenomics*. 2004;5(7):895-931.

23. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. *Pharmacol Ther*. 2007;116(3):496-526.

24. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Muller DJ, Ji Y, Leckband SG, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;98(2):127-34.

25. Sistonen J, Sajantila A, Lao O, Corander J, Barbujani G, Fuselli S. CYP2D6 worldwide genetic variation shows high frequency of altered activity variants and no

continental structure. *Pharmacogenet Genomics*. 2007;17(2):93-101.

26. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, Schwab M. Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem*. 2008;392(6):1093-108.

27. Gonzalez FJ. The 2006 Bernard B. Brodie Award Lecture. Cyp2e1. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(1):1-8.

28. Birdwell KA, Grady B, Choi L, Xu H, Bian A, Denny JC, et al. The use of a DNA biobank linked to electronic medical records to characterize pharmacogenomic predictors of tacrolimus dose requirement in kidney transplant recipients. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(1):32-42.

29. Krueger SK, Williams DE. Mammalian flavin-containing monooxygenases: structure/function, genetic polymorphisms and role in drug metabolism. *Pharmacol Ther*. 2005;106(3):357-87.

30. Strolin Benedetti M, Whomsley R, Baltes E. Involvement of enzymes other than CYPs in the oxidative metabolism of xenobiotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2006;2(6):895-921.

31. Krueger SK, Vandyke JE, Williams DE, Hines RN. The role of flavin-containing monooxygenase (FMO) in the metabolism of tamoxifen and other tertiary amines. *Drug Metab Rev*. 2006;38(1-2):139-47.

32. Phillips IR, Shephard EA. Drug metabolism by flavin-containing monooxygenases of human and mouse. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017;13(2):167-81.

33. Nagar S, Remmel RP. Uridine diphosphoglucuronosyltransferase pharmacogenetics and cancer. *Oncogene*. 2006;25(11):1659-72.

34. Williams JA, Hyland R, Jones BC, Smith DA, Hurst S, Goosen TC, et al. Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: a pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure (AUC_i/AUC) ratios. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2004;32(11):1201-8.

35. Tremaine L, Brian W, DelMonte T, Francke S, Groenen P, Johnson K, et al. The role of ADME pharmacogenomics in early clinical trials: perspective of the Industry Pharmacogenomics Working Group (I-PWG). *Pharmacogenomics*. 2015;16(18):2055-67.

36. Xu C, Tang X, Qu Y, Keyoumu S, Zhou N, Tang Y. UGT1A1 gene polymorphism is associated with toxicity and clinical efficacy of irinotecan-based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;78(1):119-30.

37. Strassburg CP. Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome. *Pharmacogenomics*. 2008;9(6):703-15.

38. de Souza MM, Vaisberg VV, Abreu RM, Ferreira AS, daSilvaFerreira C, Nasser PD, et al. UGT1A1*28 relationship with abnormal total bilirubin levels in

chronic hepatitis C patients: Outcomes from a case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(11):e6306.

39. Sim SC, Kacevska M, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomics of drug-metabolizing enzymes: a recent update on clinical implications and endogenous effects. *Pharmacogenomics J*. 2013;13(1):1-11.

40. Ruzza P, Calderan A. Glutathione Transferase (GST)-Activated Prodrugs. *Pharmaceutics*. 2013;5(2):220-31.

41. Hayes JD, Pulford DJ. The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 1995;30(6):445-600.

42. Ekhardt C, Doodeman VD, Rodenhuis S, Smits PH, Beijnen JH, Huitema AD. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes (GST, CYP2B6 and CYP3A) affect the pharmacokinetics of thiotepa and tepa. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;67(1):50-60.

43. Fortuny J, Kogevinas M, Garcia-Closas M, Real FX, Tardon A, Garcia-Closas R, et al. Use of analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, genetic predisposition, and bladder cancer risk in Spain. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(9):1696-702.

44. Obligation R, Murray M, Ramzan I. Drug-metabolizing enzymes and transporters: expression in the human prostate and roles in prostate drug disposition. *J Androl*. 2006;27(2):138-50.

45. McDonagh EM, Boukouvala S, Aklillu E, Hein DW, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for N-acetyltransferase 2. *Pharmacogenet Genomics*. 2014;24(8):409-25.

46. Fukino K, Sasaki Y, Hirai S, Nakamura T, Hashimoto M, Yamagishi F, et al. Effects of N-acetyltransferase 2 (NAT2), CYP2E1 and Glutathione-S-transferase (GST) genotypes on the serum concentrations of isoniazid and metabolites in tuberculosis patients. *J Toxicol Sci*. 2008;33(2):187-95.

47. Cho HJ, Koh WJ, Ryu YJ, Ki CS, Nam MH, Kim JW, et al. Genetic polymorphisms of NAT2 and CYP2E1 associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Korean patients with pulmonary tuberculosis. *Tuberculosis (Edinb)*. 2007;87(6):551-6.

48. Teixeira RL, Morato RG, Cabello PH, Muniz LM, Moreira Ada S, Kritski AL, et al. Genetic polymorphisms of NAT2, CYP2E1 and GST enzymes and the occurrence of antituberculosis drug-induced hepatitis in Brazilian TB patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2011;106(6):716-24.

49. Yamada S, Tang M, Richardson K, Halaschek-Wiener J, Chan M, Cook VJ, et al. Genetic variations of NAT2 and CYP2E1 and isoniazid hepatotoxicity in a diverse population. *Pharmacogenomics*. 2009;10(9):1433-45.

50. Lv X, Tang S, Xia Y, Zhang Y, Wu S, Yang Z, et al. NAT2 genetic polymorphisms and anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity in Chinese community population. *Ann Hepatol*. 2012;11(5):700-7.

51. Diaz-Molina R, Cornejo-Bravo JM, Ramos-Ibarra MA, Estrada-Guzman JD, Morales-Arango O, Reyes-Baez R, et al. Genotype and phenotype of NAT2 and the occurrence of adverse drug reactions in Mexican individuals to an isoniazid-based prophylactic chemotherapy for tuberculosis. *Mol Med Rep*. 2008;1(6):875-9.
52. Cai Y, Yi J, Zhou C, Shen X. Pharmacogenetic study of drug-metabolising enzyme polymorphisms on the risk of anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(10):e47769.
53. Wang PY, Xie SY, Hao Q, Zhang C, Jiang BF. NAT2 polymorphisms and susceptibility to anti-tuberculosis drug-induced liver injury: a meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16(5):589-95.
54. Du H, Chen X, Fang Y, Yan O, Xu H, Li L, et al. Slow N-acetyltransferase 2 genotype contributes to anti-tuberculosis drug-induced hepatotoxicity: a meta-analysis. *Mol Biol Rep*. 2013;40(5):3591-6.
55. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG, et al. The sequence of the human genome. *Science*. 2001;291(5507):1304-51.
56. Li Q, Shu Y. Role of solute carriers in response to anticancer drugs. *Mol Cell Ther*. 2014;2:15.
57. Klaassen CD, Aleksunes LM. Xenobiotic, bile acid, and cholesterol transporters: function and regulation. *Pharmacol Rev*. 2010;62(1):1-96.
58. Grube M, Hagen P, Jedlitschky G. Neurosteroid Transport in the Brain: Role of ABC and SLC Transporters. *Front Pharmacol*. 2018;9:354.
59. Zhang Z, Tachikawa M, Uchida Y, Terasaki T. Drug Clearance from Cerebrospinal Fluid Mediated by Organic Anion Transporters 1 (Slc22a6) and 3 (Slc22a8) at Arachnoid Membrane of Rats. *Mol Pharm*. 2018;15(3):911-22.
60. Xu X, Li C, Zhou P, Jiang T. Uric acid transporters hiding in the intestine. *Pharm Biol*. 2016;54(12):3151-5.
61. Nigam SK. What do drug transporters really do? *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(1):29-44.
62. Vlaming ML, Teunissen SF, van de Steeg E, van Esch A, Wagenaar E, Brunsveld L, et al. Bcrp1;Mdr1a/b;Mrp2 combination knockout mice: altered disposition of the dietary carcinogen PhIP (2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine) and its genotoxic metabolites. *Mol Pharmacol*. 2014;85(3):520-30.
63. Han YF, Fan XH, Wang XJ, Sun K, Xue H, Li WJ, et al. Association of intergenic polymorphism of organic anion transporter 1 and 3 genes with hypertension and blood pressure response to hydrochlorothiazide. *Am J Hypertens*. 2011;24(3):340-6.
64. Christensen MM, Pedersen RS, Stage TB, Brasch-Andersen C, Nielsen F, Damkier P, et al. A gene-gene interaction between polymorphisms in the OCT2 and MATE1 genes influences the renal clearance of metformin. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(10):526-34.
65. Hodges LM, Markova SM, Chinn LW, Gow JM, Kroetz DL, Klein TE, et al.

Very important pharmacogene summary: ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(3):152-61.

66. Leschziner GD, Andrew T, Pirmohamed M, Johnson MR. ABCB1 genotype and PGP expression, function and therapeutic drug response: a critical review and recommendations for future research. *Pharmacogenomics J*. 2007;7(3):154-79.

67. Bastami S, Haage P, Kronstrand R, Kugelberg FC, Zackrisson AL, Uppugunduri S. Pharmacogenetic aspects of tramadol pharmacokinetics and pharmacodynamics after a single oral dose. *Forensic Sci Int*. 2014;238:125-32.

68. Elens L, Vandercam B, Yombi JC, Lison D, Wallemacq P, Haufried V. Influence of host genetic factors on efavirenz plasma and intracellular pharmacokinetics in HIV-1-infected patients. *Pharmacogenomics*. 2010;11(9):1223-34.

69. Moresco M, Riccardi LN, Pizza F, Zenesini C, Caporali L, Plazzi G, et al. Pharmacogenetics and Treatment Response in Narcolepsy Type 1: Relevance of the Polymorphisms of the Drug Transporter Gene ABCB1. *Clin Neuropharmacol*. 2016;39(1):18-23.

70. Auton A, Brooks LD, Durbin RM, Garrison EP, Kang HM, Korbel JO, et al. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68-74.

71. Hayashi H, Fujimaki C, Daimon T, Tsuboi S, Matsuyama T, Itoh K. Genetic polymorphisms in folate pathway enzymes as a possible marker for predicting the outcome of methotrexate therapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Pharm Ther*. 2009;34(3):355-61.

72. Samara SA, Irshaid YM, Mustafa KN. Association of MDR1 C3435T and RFC1 G80A polymorphisms with methotrexate toxicity and response in Jordanian rheumatoid arthritis patients. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2014;52(9):746-55.

73. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(4):414-7.

74. U.S. Food & Drug Administration. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling with Labeling Text <https://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ucm572698.htm> [

75. PharmaADME.org <http://pharmaadme.org/joomla/>: Montreal Heart Institute Pharmacogenomics Center; [

76. Li H, Durbin R. Fast and accurate short read alignment with Burrows-Wheeler transform. *Bioinformatics (Oxford, England)*. 2009;25(14):1754-60.

77. Tischler G, Leonard S. biobambam: tools for read pair collation based algorithms on BAM files. *Source Code for Biology and Medicine*. 2014;9:13.

78. Garrison E MG. Garrison E, Marth G. Haplotype-based variant detection from short-read sequencing. *arXiv preprint arXiv:1207.3907 [q-bio.GN]* 2012 [

79. Garrison E. vcflib: a simple C++ library for parsing and manipulating VCF files, + many command-line utilities

80. Tan A, Abecasis GR, Kang HM. Unified representation of genetic variants. *Bioinformatics* (Oxford, England). 2015;31(13):2202-4.
81. Wang K, Li M, Hakonarson H. ANNOVAR: functional annotation of genetic variants from high-throughput sequencing data. *Nucleic acids research*. 2010;38(16):e164-e.
82. Lek M, Karczewski KJ, Minikel EV, Samocha KE, Banks E, Fennell T, et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. *Nature*. 2016;536(7616):285-91.
83. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, et al. PLINK: a tool set for whole-genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet*. 2007;81(3):559-75.
84. Qu J, Zhou BT, Yin JY, Xu XJ, Zhao YC, Lei GH, et al. ABCC2 polymorphisms and haplotype are associated with drug resistance in Chinese epileptic patients. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18(8):647-51.
85. Franke RM, Lancaster CS, Peer CJ, Gibson AA, Kosloske AM, Orwick SJ, et al. Effect of ABCC2 (MRP2) transport function on erythromycin metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(5):693-701.
86. Lee KH, Chang HJ, Han SW, Oh DY, Im SA, Bang YJ, et al. Pharmacogenetic analysis of adjuvant FOLFOX for Korean patients with colon cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013;71(4):843-51.
87. DeGorter MK, Tirona RG, Schwarz UI, Choi YH, Dresser GK, Suskin N, et al. Clinical and pharmacogenetic predictors of circulating atorvastatin and rosuvastatin concentrations in routine clinical care. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(4):400-8.
88. Lee HK, Hu M, Lui S, Ho CS, Wong CK, Tomlinson B. Effects of polymorphisms in ABCG2, SLCO1B1, SLC10A1 and CYP2C9/19 on plasma concentrations of rosuvastatin and lipid response in Chinese patients. *Pharmacogenomics*. 2013;14(11):1283-94.
89. Ortega VE, Meyers DA. Pharmacogenetics: implications of race and ethnicity on defining genetic profiles for personalized medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(1):16-26.
90. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Cooper HA, Carson PE, Domanski MJ. Racial differences in the outcome of left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 1999;340(8):609-16.
91. IBGE. Censo Demográfico 2010. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. p. 1-2015.
92. Zhou SF, Yang LP, Zhou ZW, Liu YH, Chan E. Insights into the substrate specificity, inhibitors, regulation, and polymorphisms and the clinical impact of human cytochrome P450 1A2. *Aaps j*. 2009;11(3):481-94.
93. Thorn CF, Aklillu E, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP1A2. *Pharmacogenet Genomics*.

2012;22(1):73-7.

94. Jernstrom H, Henningson M, Johansson U, Olsson H. Coffee intake and CYP1A2*1F genotype predict breast volume in young women: implications for breast cancer. *Br J Cancer*. 2008;99(9):1534-8.

95. Umemura K, Furuta T, Kondo K. The common gene variants of CYP2C19 affect pharmacokinetics and pharmacodynamics in an active metabolite of clopidogrel in healthy subjects. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2008;6(8):1439-41.

96. Hunfeld NG, Mathot RA, Touw DJ, van Schaik RH, Mulder PG, Franck PF, et al. Effect of CYP2C19*2 and *17 mutations on pharmacodynamics and kinetics of proton pump inhibitors in Caucasians. *British journal of clinical pharmacology*. 2008;65(5):752-60.

97. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2013;94(3):317-23.

98. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2011;89(5):662-73.

99. de Vos A, van der Weide J, Looovers HM. Association between CYP2C19*17 and metabolism of amitriptyline, citalopram and clomipramine in Dutch hospitalized patients. *Pharmacogenomics J*. 2011;11(5):359-67.

100. Tsai MH, Lin KM, Hsiao MC, Shen WW, Lu ML, Tang HS, et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes influence metabolism of the antidepressant escitalopram and treatment response. *Pharmacogenomics*. 2010;11(4):537-46.

101. Kim HS, Chang K, Koh YS, Park MW, Choi YS, Park CS, et al. CYP2C19 poor metabolizer is associated with clinical outcome of clopidogrel therapy in acute myocardial infarction but not stable angina. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013;6(5):514-21.

102. de Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Nakamura K, Meyer UA, Goldstein JA. The major genetic defect responsible for the polymorphism of S-mephenytoin metabolism in humans. *J Biol Chem*. 1994;269(22):15419-22.

103. De Morais SM, Wilkinson GR, Blaisdell J, Meyer UA, Nakamura K, Goldstein JA. Identification of a new genetic defect responsible for the polymorphism of (S)-mephenytoin metabolism in Japanese. *Mol Pharmacol*. 1994;46(4):594-8.

104. Furuta T, Ohashi K, Kamata T, Takashima M, Kosuge K, Kawasaki T, et al. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. *Ann Intern Med*. 1998;129(12):1027-30.

105. Collet JP, Hulot JS, Pena A, Villard E, Esteve JB, Silvain J, et al. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. *Lancet*. 2009;373(9660):309-17.
106. Dai D, Zeldin DC, Blaisdell JA, Chanas B, Coulter SJ, Ghanayem BI, et al. Polymorphisms in human CYP2C8 decrease metabolism of the anticancer drug paclitaxel and arachidonic acid. *Pharmacogenetics*. 2001;11(7):597-607.
107. Parikh S, Ouedraogo JB, Goldstein JA, Rosenthal PJ, Kroetz DL. Amodiaquine metabolism is impaired by common polymorphisms in CYP2C8: implications for malaria treatment in Africa. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82(2):197-203.
108. Gao Y, Liu D, Wang H, Zhu J, Chen C. Functional characterization of five CYP2C8 variants and prediction of CYP2C8 genotype-dependent effects on in vitro and in vivo drug-drug interactions. *Xenobiotica*. 2010;40(7):467-75.
109. Yu L, Shi D, Ma L, Zhou Q, Zeng S. Influence of CYP2C8 polymorphisms on the hydroxylation metabolism of paclitaxel, repaglinide and ibuprofen enantiomers in vitro. *Biopharm Drug Dispos*. 2013;34(5):278-87.
110. Agundez JA, Garcia-Martin E, Martinez C. Genetically based impairment in CYP2C8- and CYP2C9-dependent NSAID metabolism as a risk factor for gastrointestinal bleeding: is a combination of pharmacogenomics and metabolomics required to improve personalized medicine? *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009;5(6):607-20.
111. Chung WH, Chang WC, Lee YS, Wu YY, Yang CH, Ho HC, et al. Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *Jama*. 2014;312(5):525-34.
112. Kimura M, Ieiri I, Mamiya K, Urae A, Higuchi S. Genetic polymorphism of cytochrome P450s, CYP2C19, and CYP2C9 in a Japanese population. *Ther Drug Monit*. 1998;20(3):243-7.
113. Yoon YR, Shon JH, Kim MK, Lim YC, Lee HR, Park JY, et al. Frequency of cytochrome P450 2C9 mutant alleles in a Korean population. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;51(3):277-80.
114. Nakamura K, Ariyoshi N, Yokoi T, Ohgiya S, Chida M, Nagashima K, et al. CYP2D6.10 present in human liver microsomes shows low catalytic activity and thermal stability. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;293(3):969-73.
115. Lim HS, Ju Lee H, Seok Lee K, Sook Lee E, Jang IJ, Ro J. Clinical implications of CYP2D6 genotypes predictive of tamoxifen pharmacokinetics in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3837-45.
116. Tan SH, Lee SC, Goh BC, Wong J. Pharmacogenetics in breast cancer therapy. *Clin Cancer Res*. 2008;14(24):8027-41.
117. Alvarellos ML, Sangkuhl K, Daneshjou R, Whirl-Carrillo M, Altman RB, Klein TE. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for CYP4F2. *Pharmacogenet Genomics*. 2015;25(1):41-7.

118. Caldwell MD, Awad T, Johnson JA, Gage BF, Falkowski M, Gardina P, et al. CYP4F2 genetic variant alters required warfarin dose. *Blood*. 2008;111(8):4106-12.
119. Lee SG, Joo Y, Kim B, Chung S, Kim HL, Lee I, et al. Association of Ala72Ser polymorphism with COMT enzyme activity and the risk of schizophrenia in Koreans. *Hum Genet*. 2005;116(4):319-28.
120. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med*. 2006;354(3):270-82.
121. Choi HD, Shin WG. Association between catechol-O-methyltransferase (COMT) Val/Met genotype and smoking cessation treatment with nicotine: a meta-analysis. *Pharmacogenomics*. 2015;16(16):1879-85.
122. McLeod HL, Sargent DJ, Marsh S, Green EM, King CR, Fuchs CS, et al. Pharmacogenetic predictors of adverse events and response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer: results from North American Gastrointestinal Intergroup Trial N9741. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3227-33.
123. Stanley LA, Sim E. Update on the pharmacogenetics of NATs: structural considerations. *Pharmacogenomics*. 2008;9(11):1673-93.
124. An HR, Wu XQ, Wang ZY, Zhang JX, Liang Y. NAT2 and CYP2E1 polymorphisms associated with antituberculosis drug-induced hepatotoxicity in Chinese patients. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2012;39(6):535-43.
125. Khrunin AV, Khokhrin DV, Moisseev AA, Gorbunova VA, Limborska SA. Pharmacogenomic assessment of cisplatin-based chemotherapy outcomes in ovarian cancer. *Pharmacogenomics*. 2014;15(3):329-37.
126. Wang L, Pelleymounter L, Weinshilboum R, Johnson JA, Hebert JM, Altman RB, et al. Very important pharmacogene summary: thiopurine S-methyltransferase. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20(6):401-5.
127. Barbarino JM, Haidar CE, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: very important pharmacogene information for UGT1A1. *Pharmacogenet Genomics*. 2014;24(3):177-83.
128. Wang P, Lin XQ, Cai WK, Xu GL, Zhou MD, Yang M, et al. Effect of UGT2B7 genotypes on plasma concentration of valproic acid: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2018;74(4):433-42.
129. Akaba K, Kimura T, Sasaki A, Tanabe S, Ikegami T, Hashimoto M, et al. Neonatal hyperbilirubinemia and mutation of the bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene: a common missense mutation among Japanese, Koreans and Chinese. *Biochemistry and molecular biology international*. 1998;46(1):21-6.
130. Yamamoto K, Sato H, Fujiyama Y, Doida Y, Bamba T. Contribution of two missense mutations (G71R and Y486D) of the bilirubin UDP glycosyltransferase (UGT1A1) gene to phenotypes of Gilbert's syndrome and Crigler-Najjar syndrome type II. *Biochimica et biophysica acta*. 1998;1406(3):267-73.

131. Haas DW, Bartlett JA, Andersen JW, Sanne I, Wilkinson GR, Hinkle J, et al. Pharmacogenetics of nevirapine-associated hepatotoxicity: an Adult AIDS Clinical Trials Group collaboration. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2006;43(6):783-6.
132. Wu H, Kang H, Liu Y, Xiao Q, Zhang Y, Sun M, et al. Association of ABCB1 genetic polymorphisms with susceptibility to colorectal cancer and therapeutic prognosis. *Pharmacogenomics*. 2013;14(8):897-911.
133. Caronia D, Patino-Garcia A, Perez-Martinez A, Pita G, Moreno LT, Zalacain-Diez M, et al. Effect of ABCB1 and ABCC3 polymorphisms on osteosarcoma survival after chemotherapy: a pharmacogenetic study. *PLoS One*. 2011;6(10):e26091.
134. Aarnoudse AJ, Dieleman JP, Visser LE, Arp PP, van der Heiden IP, van Schaik RH, et al. Common ATP-binding cassette B1 variants are associated with increased digoxin serum concentration. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(4):299-305.
135. Ciccacci C, Borgiani P, Ceffa S, Sirianni E, Marazzi MC, Altan AM, et al. Nevirapine-induced hepatotoxicity and pharmacogenetics: a retrospective study in a population from Mozambique. *Pharmacogenomics*. 2010;11(1):23-31.
136. Coelho AV, Silva SP, de Alencar LC, Stocco G, Crovella S, Brandao LA, et al. ABCB1 and ABCC1 variants associated with virological failure of first-line protease inhibitors antiretroviral regimens in Northeast Brazil patients. *J Clin Pharmacol*. 2013;53(12):1286-93.
137. Kim WJ, Lee JH, Yi J, Cho YJ, Heo K, Lee SH, et al. A nonsynonymous variation in MRP2/ABCC2 is associated with neurological adverse drug reactions of carbamazepine in patients with epilepsy. *Pharmacogenet Genomics*. 2010;20(4):249-56.
138. Haenisch S, May K, Wegner D, Caliebe A, Cascorbi I, Siegmund W. Influence of genetic polymorphisms on intestinal expression and rifampicin-type induction of ABCC2 and on bioavailability of talinolol. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(4):357-65.
139. Fujita K, Nagashima F, Yamamoto W, Endo H, Sunakawa Y, Yamashita K, et al. Association of ATP-binding cassette, sub-family C, number 2 (ABCC2) genotype with pharmacokinetics of irinotecan in Japanese patients with metastatic colorectal cancer treated with irinotecan plus infusional 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFIRI). *Biol Pharm Bull*. 2008;31(11):2137-42.
140. Sookoian S, Castano G, Burgueno A, Gianotti TF, Pirola CJ. Association of the multidrug-resistance-associated protein gene (ABCC2) variants with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Hepatol*. 2008;48(1):125-32.
141. Kiser JJ, Aquilante CL, Anderson PL, King TM, Carten ML, Fletcher CV. Clinical and genetic determinants of intracellular tenofovir diphosphate concentrations in HIV-infected patients. *Journal of acquired immune deficiency*

syndromes (1999). 2008;47(3):298-303.

142. Pasanen MK, Backman JT, Neuvonen PJ, Niemi M. Frequencies of single nucleotide polymorphisms and haplotypes of organic anion transporting polypeptide 1B1 SLCO1B1 gene in a Finnish population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(6):409-15.

143. Marcianti KD, Durda JP, Heckbert SR, Lumley T, Rice K, McKnight B, et al. Cerivastatin, genetic variants, and the risk of rhabdomyolysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(5):280-8.

144. Ho RH, Choi L, Lee W, Mayo G, Schwarz UI, Tirona RG, et al. Effect of drug transporter genotypes on pravastatin disposition in European- and African-American participants. *Pharmacogenet Genomics*. 2007;17(8):647-56.

145. Tarasova L, Kalnina I, Geldnere K, Bumbure A, Ritenberga R, Nikitina-Zake L, et al. Association of genetic variation in the organic cation transporters OCT1, OCT2 and multidrug and toxin extrusion 1 transporter protein genes with the gastrointestinal side effects and lower BMI in metformin-treated type 2 diabetes patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(9):659-66.

ANEXOS

Anexo A – Aprovação CAPPesq

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 1142/09

Título: Frequência de polimorfismos nos genes responsáveis pela absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) de medicamentos em pacientes portadores de Carcinoma Hepatocelular e Hepatite C

Pesquisador Responsável: Profa. Dra. Suzane Kioko Ono-Nita

Pesquisador Executante: Vera Kim

Disciplina: Gastroenterologia

Departamento: GASTROENTEROLOGIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 07/10/2015, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

•Carta datada de 30.06.15 - Relatório parcial do estudo (período de janeiro a junho/2015)

•Carta datada de 30.06.15 - Solicitação de adendo ao protocolo e de mudança de título para "Frequência de polimorfismos nos genes responsáveis pela absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) de medicamentos em pacientes portadores de Carcinoma Hepatocelular e Hepatite C"; solicitação de dispensa de TCLE para utilização de amostras do protocolo de pesquisa nº 056/06

CAPPesq, 07 de Outubro de 2015

Prof. Dr. Joel Faintuch
Vice Coordenador

**Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq**

Anexo B – Autorização da Divisão de Farmácia

Termo de anuência para realização do projeto de pesquisa “Frequência de polimorfismos nos genes responsáveis pela absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) de medicamentos em pacientes portadores de Carcinoma Hepatocelular e Hepatite C”

À Cappesq,

Prezados Senhores,

A pesquisadora Vera Kim, farmacêutica, doutoranda da FMUSP, responsável pela execução do projeto de pesquisa: “Frequência de polimorfismos nos genes responsáveis pela absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) de medicamentos em pacientes portadores de Carcinoma Hepatocelular e Hepatite C”, sob orientação da Profa. Dra. Suzane Kioko Ono, tem minha autorização para utilizar os dados dos relatórios do SIGH de dispensação da Divisão de Farmácia para o recrutamento dos pacientes desse projeto. O farmacêutico da Divisão de Farmácia Rodrigo Martins Abreu ficará responsável pela orientação nesse processo.

Atenciosamente,

Dra. Vanusa Barbosa Pinto
Diretora da Divisão de Farmácia
IHC - FMUSP

Anexo C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Anexo I

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

“Frequência de polimorfismos nos genes responsáveis pela absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) de medicamentos em pacientes portadores de Carcinoma Hepatocelular e Hepatite C.”

2. PESQUISADORES: Suzane Kioko Ono, Vera Kim.

CARGO/FUNÇÃO: Prof. Doutor

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 68066 (SKON)

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto Central da Disciplina de Gastroenterologia do HCFMUSP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO ☒

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO

RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 3 anos.

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa

Você está sendo convidado para participar de um estudo que visa pesquisar alterações no seu código genético que possam estar relacionadas com atividade de remédios utilizados para o tratamento de hepatite C e câncer de fígado.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

Se você concordar em participar voluntariamente, será solicitado que responda a um breve questionário e serão realizados exames de sangue. Além disso vamos guardar seu sangue para estudar marcadores relacionados ao metabolismo do remédio. Tudo que será estudado no seu sangue está relacionado ao metabolismo de remédios ou à sua doença de base, porém este será armazenado e poderá ser utilizado em projetos futuros. Não há procedimentos ou exames experimentais e não será feito nada com você que não seja rotina, habitual.

3. Desconfortos e riscos esperados

Desconforto relativo à necessidade de vir para a consulta médica e exames, que, entretanto estão exatamente de acordo com a rotina do ambulatório. Riscos referentes a colheita de sangue por punção venosa, ou seja, risco de formar um hematoma ou mancha roxa no lugar da picada para retirada de quantidade necessária de sangue para os exames de rotina e para guardar para pesquisa em laboratório.

4. Benefícios que poderão ser obtidos

Um possível benefício seria a identificação de que você é portador da alteração que causa ou pode causar o aumento da intensidade de alguns efeitos colaterais de alguns medicamentos. Entretanto não há garantia dos benefícios que possam resultar da sua participação neste estudo, mas o conhecimento adquirido neste estudo pode beneficiar outras pessoas.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo

Não há benefício direto para o participante.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Toda a equipe de pesquisa estará a sua inteira disposição, a qualquer tempo, para esclarecer qualquer dúvida sobre riscos ou benefícios relacionados.

O paciente terá acesso a formulário padrão onde constam os telefones dos médicos da pesquisa no centro de Hospital das Clínicas da FMUSP, podendo ligar-nos a qualquer momento.

2. O paciente tem toda a liberdade de retirar o seu consentimento a qualquer momento.

Garantida ao paciente, que não sofrerá qualquer discriminação no seu seguimento, sendo acompanhado nos ambulatórios de origem no HCFMUSP, conforme rotina do serviço.

3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

Você tem direito à privacidade. Toda informação obtida neste estudo que possa ser identificada com seu nome, deverá permanecer confidencial, tanto quanto possível. Seu nome não será revelado em quaisquer relatórios ou publicações resultantes deste estudo, sem o seu expresso consentimento.

4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Os pacientes pertencem ao ambulatório de Gastroenterologia clínica – Fígado, e serão seguidos durante e após a pesquisa, como já o eram antes.

5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

O acesso ao projeto é de forma voluntária. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Não se prevê indenizações nos custos do projeto.

6. O material coletado poderá ser armazenado para utilização em futuros projetos que sempre serão submetidos para aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa.

7. Caso você deseje saber o resultado dos exames, estes ficarão disponíveis para que possam ser retirados pelo seu médico.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Previsto no formulário de informação que ficará em poder do paciente, conforme anexo.

Se você tem qualquer dúvida sobre seu tratamento ou seus direitos como um paciente da pesquisa durante ou após o estudo, você pode entrar em contato com *Profa. Dra. Suzane K. Ono* - Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - 9º andar - tel: 26617830.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 255 – 5º andar – tel: 30696442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 30696442 ramal 26 – e-mail: cappesq@hcnnet.usp.br

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador, acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Frequência de polimorfismos nos genes responsáveis pela absorção, distribuição, metabolismo e excreção (ADME) de medicamentos em pacientes portadores de Carcinoma Hepatocelular e Hepatite C.". Consinto em participar voluntariamente deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízo de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço.

_____ Data ____/____/____
Assinatura do paciente/representante legal

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

_____ Data ____/____/____
Assinatura do responsável pelo estudo

Anexo D – Questionário

N.º _____ Identificação do aplicador Nome _____ Data ____/____/____

QUESTIONÁRIO

Espaço reservado para etiqueta do paciente

Nome: _____ RG/ HC-FMUSP: _____

Endereço: _____ Bairro: _____

Telefone: _____ RG: _____ E-Mail: _____

1 - Idade: ____ DN: ____/____/____ Nacionalidade: _____ Naturalidade: _____

2 - Sexo: ____ 3 - Religião: _____ 4 - Peso: _____ 5 - Altura: _____

6 - Raça: 1 - Branca 2 - Negra 3 - Amarela 4 - Parda 5 - Outra _____

7 - Descendência

Paterno:

Materno:

Avó: 1 - Brasileiro 2 - Outro _____

Avó: 1 - Brasileiro 2 - Outro _____

Avô: 1 - Brasileiro 2 - Outro _____

Avô: 1 - Brasileiro 2 - Outro _____

Bisavós: 1 - Brasileiro 2 - Outro _____

Bisavós: 1 - Brasileiro 2 - Outro _____

8 - Profissão: _____ Nela tem contato com sangue: 1 - Sim (Ano(s) ____/____) 2 - Não

9 - Escolaridade: 1 - Primário 2 - Secundário 3 - Universitário

10 - Situação Conjugal: 1 - Solteiro 2 - Amigado 3 - Casado 4 - Separado/Divorciado 5 - Viúvo

11 - Qual diagnóstico? (Hepatite A,B,C,cirrose,carcinoma?) _____ Como ficou sabendo que estava infetado(a): _____ Quando descobriu a doença: ____/____/____ Onde fez o exame (nome do laboratório/hospital que fez o exame) _____ Genótipo(1,2,3) _____

12 - Já fez algum tratamento: 1 - Sim 2 - Não Quando: (____ a ____)

Como tratou (Qual medicação usou?): _____ Quanto tempo tratou?: _____

A carga viral chegou a ficar indetectável?: 1 - Sim 2 - Não Efeitos colaterais: _____

13 - Novos medicamentos para Hepatite C: 1 - Sofosbuvir 2 - Daclastavir 3 - Simeprevir 4 - Ribavirina

5 - Interferon peguilado Tempo de tratamento: ☐ 12 semanas ☐ 24 semanas Início: ____/____/____

14 - Já fez transplante de fígado?: 1 - Sim 2 - Não Quando: ____/____/____

15 - Outras doenças: _____

16 - Medicamentos em uso: _____

17 - Fuma: 1- Sim 2- Não 3- Ex-fumante Há quanto tempo: _____ Quantos/dia: _____

18 - Ingere bebidas alcólicas: 1- Sim 2- Nunca 3- Só no passado

Anexo E – Artigos publicados durante o doutorado

JOURNAL OF VIRAL HEPATITIS

JVH

Journal of Viral Hepatitis, 2016, 23, 154–169

doi:10.1111/jvh.12418

REVIEW

Pegylated interferon alfa for chronic hepatitis B: systematic review and meta-analysis

V. Kim, R. M. Abreu, D. M. Nakagawa, R. M. Baldassare, F. J. Carrilho and S. K. Ono *Division of Clinical Gastroenterology and Hepatology, Department of Gastroenterology, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil*

Received November 2014; accepted for publication March 2015

SUMMARY. Conventional interferon alfa and nucleos(t)ide analogues, such as lamivudine, are frequently used for chronic hepatitis B (CHB) treatment, but are associated with adverse effects and viral resistance. Here we performed a systematic review and meta-analysis evaluating all studies of pegylated interferon alfa (PEG-IFN α) treatment in hepatitis B e antigen (HBeAg)-positive and HBeAg-negative patients with CHB. We searched electronic databases – PubMed, EMBASE, Cochrane Library and LILACS – for randomized controlled trials evaluating PEG-IFN α therapy between 1999 and September 2014. Virological response was the primary outcome. We identified 14 studies involving 2829 patients. Our analysis revealed that PEG-IFN α + lamivudine combination therapy produced

better virological and biochemical responses than PEG-IFN α monotherapy in HBeAg-positive and HBeAg-negative patients at the end of treatment. PEG-IFN α + adefovir dipivoxil achieved better seroconversion rate than PEG-IFN α in HBeAg-positive patients at the end of treatment. The present findings demonstrated a beneficial response rate following PEG-IFN α combination therapy with nucleos(t)ides among HBeAg-positive and HBeAg-negative patients with CHB. Further trials are needed to investigate simultaneous and sequential therapy strategies.

Keywords: chronic hepatitis B, meta-analysis, pegylated interferon alfa, randomized controlled trials.

INTRODUCTION

Chronic hepatitis B (CHB) is an extremely important global public health problem [1,2]. Although a safe and effective vaccine has been available since 1982, we are far from eliminating this disease. About one-third of the worldwide population shows serological evidence of hepatitis B virus (HBV) infection, approximately 350 million people are chronically infected [3,4], and 620 000 individuals die annually due to consequences of HBV infection [5].

Hepatitis B treatments primarily aim to eliminate the virus and to reduce hepatic lesion progression, in order to mini-

mize evolution to cirrhosis, hepatic decompensation and hepatocellular carcinoma [6]. Two classes of antiviral treatment are available for patients with CHB: interferon (conventional and pegylated) and nucleos(t)ide analogues (NAs), including lamivudine (LAM), adefovir dipivoxil (ADV), entecavir (ETV), telbivudine (LdT), tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and emtricitabine [7]. As HBV replicates through reverse transcription, inhibitors of reverse transcriptase enzymes are a promising treatment option. Drugs such as LAM have shown potent antiviral effects; however, there is a high risk of developing drug resistance after treatment discontinuation [8,9]. Thus, there remains an urgent need to identify ideal antiviral strategies for HBV treatment [10].

Conventional interferon alfa (IFN α) was the first drug approved for CHB treatment and remains the most commonly used [10]. However, this treatment is associated with side effects and is inconvenient because it must be administered by subcutaneous injection three times weekly. Furthermore, when including patients with normal alanine aminotransferase (ALT) levels, conventional IFN α shows less satisfactory results in Asian patients than Caucasians [11,12]. On the other hand, several studies have shown that pegylated interferon alfa (PEG-IFN α) is associated with high rates of HBV DNA suppression in CHB [13–16].

This study aimed to perform a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) that

Abbreviations: ADV, adefovir dipivoxil; ALT, alanine aminotransferase; CHB, chronic hepatitis B; CI, confidence interval; IU/mL, international units per millilitre; EOF, end of follow-up; EOT, end of treatment; ETV, entecavir; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBV, hepatitis B virus; IFN α , interferon alfa; LAM, lamivudine; LdT, telbivudine; NAs, nucleos(t)ide analogues; PEG-IFN α , pegylated interferon alfa; RR, risk ratio; TDF, tenofovir disoproxil fumarate.

Correspondence: Suzane Kioko Ono, MD, PhD, Division of Clinical Gastroenterology and Hepatology, Department of Gastroenterology, University of São Paulo School of Medicine, Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255, ICHC, 9th floor, office 9159, São Paulo CEP 05403-000, Brazil.
E-mail: skon@usp.br

© 2015 The Authors *Journal of Viral Hepatitis* Published by John Wiley & Sons Ltd.
This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

Transient Elastography in Acute Cellular Rejection Following Liver Transplantation: Systematic Review

L.S. Nacif^{a,*}, C.d.C. Gomes^a, M.N. Mischiatti^b, V. Kim^b, D. Paranaguá-Vezozzo^b, G.L. Reinoso^b, F.J. Carrilho^b, and L.C. D'Albuquerque^a

^aLiver and Gastrointestinal Transplant Division, Department of Gastroenterology, University of São Paulo School of Medicine, Brazil; and ^bGastroenterology and Hepatology Division, Department of Gastroenterology, University of São Paulo School of Medicine, Brazil

ABSTRACT

Background. Transient elastography (TE) is a noninvasive technique that measures liver stiffness. When an inflammatory process is present, this is shown by elevated levels of stiffness. Acute cellular rejection (ACR) is a consequence of an inflammatory response directed at endothelial and bile epithelial cells, and it is diagnosed through liver biopsy. This is a systematic review of the viability of TE in ACR following liver transplantation.

Methods. The Cochrane Library, Embase, and Medline PubMed databases were searched and updated to November 2016. The MESH terms used were “Liver Transplantation,” “Graft Rejection,” “Elasticity Imaging Techniques” (PubMed), and “Elastography” (Cochrane and Embase).

Results. Seventy studies were retrieved and selected using the PICO (patient, intervention, comparison or control, outcome) criteria. Three prospective studies were selected to meta-analysis and evaluation. A total of 33 patients with ACR were assessed with TE. One study showed a cutoff point of >7.9 kPa to define graft damage and <5.3 kPa to exclude graft damage (receiver operating characteristic 0.93; $P < .001$). Another study showed elevated levels of liver stiffness in ACR patients. However, in this study, no cutoff point for ACR was suggested. The final prospective study included 27 patients with ACR at liver biopsy. Cutoff points were defined as TE > 8.5 kPa, moderate to severe ACR, with a specificity of 100% and receiver operating characteristic curve of 0.924. The measurement of TE < 4.2 kPa excludes the possibility of any ACR ($P = .02$).

Conclusions. TE may be an important tool for the severity of ACR in patients following liver transplantation. Further studies should be performed to better define the cutoff points and applicability of the exam.

LIVER transplantation (LT) is one of the most complex procedures in medicine, and despite all the basic research for this therapeutic method, the procedure still has many complications that require scientific models to improve the final results [1]. Although all of these advances contribute to increased transplant safety, rejection still occurs in at least 50% of transplanted individuals. Acute cellular rejection (ACR) is the most common and is characterized as a lymphocyte-mediated immune reaction against in the graft.

Transient elastography (TE) is a noninvasive technique for liver stiffness measurement (LSM) and is useful to show

the degree of liver fibrosis and portal hypertension [2]. The gold standard for fibrosis and ACR is still the liver biopsy. However, this procedure is invasive and carries some risks.

ACR is a consequence of an inflammatory response directed at endothelial and bile epithelial cells. It is

*Address correspondence to Lucas Souto Nacif, MD, PhD, Liver and Gastrointestinal Transplant Division, Department of Gastroenterology, University of São Paulo School of Medicine, Brazil. Tel: (55 11) 2661-3323, Fax: (55 11) 2661-9007. E-mail: lucasnacif@usp.br

Anexo F – Material suplementar da frequência do alelo menor

Cro mo sso mo	início	Fim	Posição	Função do gene	Fases	Gene	SNP	Alelo menor	Alel o mai or	BR geral	BR branco	BR pardo	BR negro	BR amarelo
1	47799639	47799639	1p33	exonic	Phase I	CMPK1	rs7543016	G	C	0.43	0.42	0.4	0.44	0.25
1	47840592	47840592	1p33	exonic	Phase I	CMPK1	rs6656779	G	A	0.03	0.02	0.03	0.13	0
1	47834209	47834209	1p33	exonic	Phase I	CMPK1	rs35687416	T	G	0.05	0.04	0.07	0.19	0
1	47838652	47838652	1p33	exonic	Phase I	CMPK1	rs72553947	G	A	0.01	0.01	0	0	0
1	47838627	47838627	1p33	exonic	Phase I	CMPK1	rs72553946	A	G	0.01	0.01	0	0	0
1	47279175	47279175	1p33	exonic	Phase I	CYP4B1	rs4646487	T	C	0.13	0.14	0.07	0.13	0.17
1	47282772	47282772	1p33	exonic	Phase I	CYP4B1	rs2297809	T	C	0.14	0.13	0.13	0.25	0
1	47282755	47282755	1p33	exonic	Phase I	CYP4B1	rs59694031	C	G	0.03	0	0.1	0.13	0
1	98348885	98348885	1p21.3	exonic	Phase I	DPYD	rs1801265	G	A	0.19	0.15	0.23	0.44	0
1	97981395	97981395	1p21.3	exonic	Phase I	DPYD	rs1801159	C	T	0.23	0.2	0.3	0.19	0.44
1	98165091	98165091	1p21.3	exonic	Phase I	DPYD	rs2297595	C	T	0.05	0.05	0.03	0.06	0
1	97915624	97915624	1p21.3	exonic	Phase I	DPYD	rs17376848	G	A	0.04	0.05	0.03	0	0.06
1	97770920	97770920	1p21.3	exonic	Phase I	DPYD	rs1801160	T	C	0.07	0.09	0.07	0	0
1	98039437	98039437	1p21.3	exonic	Phase I	DPYD	rs61622928	T	C	0.01	0.01	0	0	0

1	97981421	97981421	1p21.3	exonic	Phase I	DPYD	rs1801158	T	C	0.03	0.03	0.03	0	0
1	98015269	98015269	1p21.3	exonic	Phase I	DPYD	rs57918000	A	G	0.01	0.01	0.03	0	0
1	226019633	226019633	1q42.12	exonic	Phase I	EPHX1	rs1051740	C	T	0.3	0.31	0.23	0.25	0.38
1	226026406	226026406	1q42.12	exonic	Phase I	EPHX1	rs2234922	G	A	0.21	0.18	0.37	0.13	0.13
1	226019653	226019653	1q42.12	exonic	Phase I	EPHX1	rs1131873	A	G	0.16	0.15	0.1	0.19	0.25
1	226032229	226032229	1q42.12	exonic	Phase I	EPHX1	rs1051741	T	C	0.11	0.09	0.17	0.06	0.13
1	226027659	226027659	1q42.12	exonic	Phase I	EPHX1	rs2292568	T	C	0.07	0.06	0.07	0.06	0.13
1	226033030	226033030	1q42.12	exonic	Phase I	EPHX1	rs4149230	C	G	0.07	0.06	0.07	0.06	0.13
1	226032928	226032928	1q42.12	exonic	Phase I	EPHX1	rs4149229	A	G	0.02	0	0	0.06	0.19
1	226027548	226027548	1q42.12	exonic	Phase I	EPHX1	rs34143170	T	C	0.04	0.06	0.03	0	0
1	226032979	226032979	1q42.12	exonic	Phase I	EPHX1	rs45550332	A	G	0.01	0.01	0.03	0	0
1	226019500	226019500	1q42.12	exonic	Phase I	EPHX1	rs2234698	C	T	0.03	0.04	0	0	0
1	226032919	226032919	1q42.12	exonic	Phase I	EPHX1	rs45540739	A	G	0.01	0.01	0.03	0	0
1	171252287	171252287	1q24.3	exonic	Phase I	FMO1	rs1126692	G	A	0.2	0.2	0.17	0.31	0
1	171250044	171250044	1q24.3	exonic	Phase I	FMO1	rs742350	T	C	0.2	0.19	0.2	0.31	0
1	171174531	171174531	1q24.3	exonic	Phase I	FMO2	rs2020863	G	A	0.11	0.12	0.1	0.13	0
1	171168545	171168545	1q24.3	exonic	Phase I	FMO2	rs2307492	C	T	0.1	0.11	0.07	0.06	0
1	171154959	171154959	1q24.3	exonic	Phase I	FMO2	rs2020870	G	A	0.05	0.05	0.07	0	0.17
1	171168497	171168497	1q24.3	exonic	Phase I	FMO2	rs140394156	C	T	0.01	0.01	0	0	0

1	171076966	171076966	1q24.3	exonic	Phase I	FMO3	rs2266782	A	G	0.43	0.41	0.47	0.44	0.06
1	171083174	171083174	1q24.3	exonic	Phase I	FMO3	rs909530	T	C	0.29	0.25	0.43	0.38	0.31
1	171076935	171076935	1q24.3	exonic	Phase I	FMO3	rs1800822	T	C	0.08	0.07	0.13	0.06	0.25
1	171080080	171080080	1q24.3	exonic	Phase I	FMO3	rs1736557	A	G	0.05	0.06	0	0	0.25
1	171083242	171083242	1q24.3	exonic	Phase I	FMO3	rs2266780	G	A	0.16	0.17	0.2	0.13	0.06
1	171077274	171077274	1q24.3	exonic	Phase I	FMO3	rs75904274	T	G	0.01	0.01	0	0	0
1	110279701	110279701	1p13.3	exonic	Phase II	GSTM3	rs7483	T	C	0.32	0.33	0.3	0.13	0.17
2	169830328	169830328	2q31.1	exonic	Transporter	ABCB11	rs2287622	A	G	0.42	0.43	0.4	0.5	0.25
2	169842746	169842746	2q31.1	exonic	Transporter	ABCB11	rs7563233	C	T	0.09	0.04	0.23	0.31	0
2	169847412	169847412	2q31.1	exonic	Transporter	ABCB11	rs2287616	G	A	0.02	0.01	0	0	0.31
2	169870855	169870855	2q31.1	exonic	Transporter	ABCB11	rs3815675	G	A	0.02	0.01	0	0	0.31
2	169824983	169824983	2q31.1	exonic	Transporter	ABCB11	rs11568364	C	T	0.06	0.03	0.13	0.19	0
2	169869901	169869901	2q31.1	exonic	Transporter	ABCB11	rs4148777	G	A	0.03	0.01	0.07	0	0.17
2	220083279	220083279	2q35	exonic	Transporter	ABCB6	rs1109866	C	T	0.19	0.16	0.23	0.38	0.17
2	201526330	201526330	2q33.1	exonic	Phase I	AOX1	rs55754655	G	A	0.13	0.1	0.2	0.25	0
2	38298150	38298150	2p22.2	exonic	Phase I	CYP1B1	rs1056837	A	G	0.48	0.48	0.5	0.44	0
2	38298203	38298203	2p22.2	exonic	Phase I	CYP1B1	rs1056836	C	G	0.48	0.49	0.5	0.44	0
2	38302390	38302390	2p22.2	exonic	Phase I	CYP1B1	rs10012	C	G	0.26	0.28	0.27	0.19	0.13
2	38302177	38302177	2p22.2	exonic	Phase I	CYP1B1	rs1056827	A	C	0.26	0.28	0.23	0.19	0.13

2	38298139	38298139	2p22.2	exonic	Phase I	CYP1B1	rs1800440	C	T	0.13	0.13	0.13	0.19	0
2	38301803	38301803	2p22.2	exonic	Phase I	CYP1B1	rs9341249	G	C	0.03	0.02	0.07	0	0
2	38298394	38298394	2p22.2	exonic	Phase I	CYP1B1	rs79204362	T	C	0.02	0.03	0	0	0
2	204154552	204154552	2q33.2	exonic	Phase I	CYP20A1	rs1048013	C	T	0.47	0.43	0.4	0.44	0.5
2	108994808	108994808	2q12.3	exonic	Phase II	SULT1C4	rs1402467	G	C	0.33	0.26	0.47	0.44	0.5
2	234680951	234680951	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A1	rs201427749	T	C	0.01	0.01	0	0.06	0
2	234545861	234545861	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A10	rs17854828	T	C	0.12	0.09	0.3	0.06	0
2	234545294	234545294	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A10	rs11683356	A	G	0.02	0.04	0	0	0
2	234545583	234545583	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A10	rs10187694	A	G	0.02	0.01	0	0.06	0
2	234638249	234638249	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A3	rs7574296	G	A	0.46	0.44	0.5	0.19	0.19
2	234637853	234637853	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A3	rs6706232	A	G	0.46	0.44	0.5	0.19	0.19
2	234637803	234637803	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A3	rs3821242	C	T	0.43	0.41	0.47	0.31	0.19
2	234637912	234637912	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A3	rs6431625	C	T	0.39	0.36	0.43	0.25	0.19
2	234638580	234638580	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A3	rs45449995	G	A	0.03	0.04	0	0	0
2	234638006	234638006	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A3	rs17868336	G	A	0.02	0.01	0	0.06	0
2	234638203	234638203	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A3	rs13406898	T	C	0.01	0.01	0	0.06	0
2	234637917	234637917	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A3	rs45595237	T	C	0.01	0.01	0	0.06	0
2	234627937	234627937	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A4	rs2011404	T	C	0.14	0.2	0	0	0
2	234627608	234627608	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A4	rs2011425	G	T	0.1	0.1	0.1	0.13	0

2	234627914	234627914	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A4	rs12468274	C	T	0.08	0.08	0.07	0.13	0
2	234628270	234628270	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A4	rs3732217	A	G	0.09	0.08	0.07	0.19	0
2	234627536	234627536	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A4	rs6755571	A	C	0.03	0.03	0	0.13	0
2	234627497	234627497	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A4	rs3892221	T	C	0.02	0.01	0.03	0.06	0
2	234622294	234622294	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A5	rs17863790	T	C	0.1	0.09	0.1	0.13	0
2	234622310	234622310	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A5	rs17862867	T	C	0.1	0.09	0.1	0.13	0
2	234622420	234622420	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A5	rs17862869	C	T	0.1	0.09	0.1	0.13	0
2	234622429	234622429	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A5	rs2012734	C	T	0.46	0.46	0.47	0.31	0.19
2	234621780	234621780	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A5	rs3755323	C	T	0.1	0.09	0.1	0.13	0
2	234621787	234621787	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A5	rs3755322	G	C	0.1	0.09	0.1	0.13	0
2	234621825	234621825	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A5	rs3755321	C	T	0.1	0.09	0.1	0.13	0
2	234622110	234622110	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A5	rs12475068	G	C	0.1	0.09	0.1	0.13	0
2	234622061	234622061	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A5	rs3755320	A	C	0.1	0.09	0.1	0.13	0
2	234622282	234622282	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A5	rs17868333	T	C	0.1	0.09	0.1	0.13	0
2	234622379	234622379	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A5	rs2012736	A	C	0.1	0.1	0.1	0.13	0
2	234622382	234622382	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A5	rs17862868	C	G	0.1	0.1	0.1	0.13	0
2	234622412	234622412	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A5	rs3892170	C	G	0.1	0.09	0.1	0.13	0
2	234621850	234621850	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A5	rs45470199	G	A	0.02	0.01	0	0.13	0
2	234601669	234601669	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A6	rs6759892	G	T	0.34	0.35	0.27	0.44	0

2	234601965	234601965	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A6	rs1105880	G	A	0.3	0.31	0.27	0.44	0
2	234602202	234602202	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A6	rs1105879	C	A	0.27	0.29	0.23	0.31	0
2	234602191	234602191	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A6	rs2070959	G	A	0.26	0.28	0.2	0.25	0
2	234602277	234602277	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A6	rs17863783	T	G	0.05	0.03	0.07	0.19	0
2	234590970	234590970	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A7	rs17868323	T	G	0.47	0.48	0.33	0.44	0
2	234590974	234590974	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A7	rs17863778	C	A	0.47	0.48	0.33	0.44	0
2	234590975	234590975	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A7	rs17868324	G	A	0.47	0.48	0.33	0.44	0
2	234591205	234591205	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A7	rs11692021	C	T	0.29	0.32	0.2	0.38	0
2	234590616	234590616	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A7	rs7577677	A	C	0.29	0.32	0.2	0.38	0
2	234591339	234591339	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A7	rs17864686	A	G	0.16	0.15	0.33	0	0
2	234591000	234591000	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A7	rs114052958	C	G	0.01	0.01	0	0	0
2	234526871	234526871	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A8	rs1042597	G	C	0.29	0.29	0.27	0.06	0.19
2	234527118	234527118	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A8	rs1042605	G	A	0.13	0.11	0.3	0.06	0
2	234526794	234526794	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A8	rs1042591	G	T	0.02	0.01	0.03	0	0
2	234527183	234527183	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A8	rs17863762	A	G	0.02	0.02	0	0.06	0
2	234526510	234526510	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A8	rs45504099	A	C	0.01	0.01	0	0	0
2	234526784	234526784	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A8	rs17862841	T	C	0.01	0.01	0	0	0
2	234580776	234580776	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A9	rs111722751	T	C	0.02	0.01	0.03	0.06	0
2	234580678	234580678	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A9	rs72551330	C	T	0.02	0.02	0	0	0

2	234581168	234581168	2q37.1	exonic	Phase II	UGT1A9	rs151216459	T	G	0.01	0.01	0	0	0.13
2	31606670	31606670	2p23.1	exonic	Phase I	XDH	rs4407290	A	G	0.02	0.02	0	0	0
2	31606685	31606685	2p23.1	exonic	Phase I	XDH	rs113345553	T	C	0.01	0.01	0	0	0
3	183685534	183685534	3q27.1	exonic	Transporter	ABCC5	rs939336	A	G	0.4	0.42	0.43	0.25	0.19
3	183696402	183696402	3q27.1	exonic	Transporter	ABCC5	rs1132776	A	G	0.42	0.43	0.47	0.38	0.19
3	183699516	183699516	3q27.1	exonic	Transporter	ABCC5	rs7636910	C	T	0.35	0.36	0.27	0.31	0.44
3	183660585	183660585	3q27.1	exonic	Transporter	ABCC5	rs3749442	A	G	0.2	0.18	0.27	0.19	0.38
3	183696387	183696387	3q27.1	exonic	Transporter	ABCC5	rs1053386	A	G	0.03	0.02	0	0.13	0
3	121641693	121641693	3q13.33	exonic	Transporter	SLC15A2	rs2293616	A	G	0.45	0.45	0.47	0.25	0.13
3	121643804	121643804	3q13.33	exonic	Transporter	SLC15A2	rs2257212	T	C	0.45	0.45	0.47	0.25	0.13
3	121647286	121647286	3q13.33	exonic	Transporter	SLC15A2	rs1143671	T	C	0.45	0.45	0.47	0.25	0.13
3	121648168	121648168	3q13.33	exonic	Transporter	SLC15A2	rs1143672	A	G	0.45	0.45	0.47	0.25	0.13
3	121646641	121646641	3q13.33	exonic	Transporter	SLC15A2	rs1143670	G	A	0.45	0.45	0.47	0.25	0.13
3	38357961	38357961	3p22.2	exonic	Transporter	SLC22A14	rs240033	G	C	0.3	0.28	0.4	0.31	0.33
3	195956827	195956827	3q29	exonic	Transporter	SLC51A	rs17852687	C	T	0.47	0.47	0.33	0.5	0.13
4	89061114	89061114	4q22.1	exonic	Transporter	ABCG2	rs2231137	T	C	0.07	0.05	0	0.44	0.25
4	89052323	89052323	4q22.1	exonic	Transporter	ABCG2	rs2231142	T	G	0.13	0.14	0.1	0.06	0.25
4	89052964	89052964	4q22.1	exonic	Transporter	ABCG2	rs2231139	A	G	0.01	0	0.03	0.06	0
4	100239319	100239319	4q23	exonic	Phase I	ADH1B	rs1229984	T	C	0.1	0.07	0.1	0.06	0.17

4	100235053	100235053	4q23	exonic	Phase I	ADH1B	rs1789882	A	G	0.13	0.12	0.2	0.06	0.17
4	100229017	100229017	4q23	exonic	Phase I	ADH1B	rs2066702	A	G	0.03	0.02	0.07	0	0
4	100235140	100235140	4q23	exonic	Phase I	ADH1B	rs2018417	A	C	0.02	0.03	0	0	0
4	100229016	100229016	4q23	exonic	Phase I	ADH1B	rs75967634	T	C	0.01	0.01	0.03	0	0
4	100268190	100268190	4q23	exonic	Phase I	ADH1C	rs283413	A	C	0.02	0.01	0.07	0.06	0
4	100260789	100260789	4q23	exonic	Phase I	ADH1C	rs698	C	T	0.24	0.24	0.33	0.19	0
4	100341861	100341861	4q23	exonic	Phase I	ADH7	rs971074	T	C	0.15	0.17	0.07	0.19	0
4	69964337	69964337	4q13.2	exonic	Phase II	UGT2B7	rs7438284	A	T	0.44	0.43	0.47	0.5	0
4	69964338	69964338	4q13.2	exonic	Phase II	UGT2B7	rs7439366	T	C	0.44	0.43	0.47	0.5	0
4	69964271	69964271	4q13.2	exonic	Phase II	UGT2B7	rs28365062	G	A	0.16	0.17	0.2	0.13	0
4	69962610	69962610	4q13.2	exonic	Phase II	UGT2B7	rs28365063	G	A	0.15	0.14	0.1	0.06	0.38
4	69962449	69962449	4q13.2	exonic	Phase II	UGT2B7	rs12233719	T	G	0.02	0	0	0	0.31
4	69964391	69964391	4q13.2	exonic	Phase II	UGT2B7	rs34661811	A	C	0.03	0.03	0	0.13	0
4	69962375	69962375	4q13.2	exonic	Phase II	UGT2B7	rs61361928	C	T	0.01	0.01	0	0	0
5	131676320	131676320	5q31.1	exonic	Transporter	SLC22A4	rs1050152	T	C	0.34	0.35	0.4	0.25	0
5	140682891	140682891	5q31.3	exonic	Transporter	SLC25A2	rs3749779	C	A	0.03	0.02	0.07	0	0.06
5	140682958	140682958	5q31.3	exonic	Transporter	SLC25A2	rs10075302	A	C	0.07	0.09	0	0.06	0
6	43412865	43412865	6p21.1	exonic	Transporter	ABCC10	rs2125739	C	T	0.31	0.33	0.37	0.13	0
6	43406501	43406501	6p21.1	exonic	Transporter	ABCC10	rs2277122	T	C	0.05	0.04	0.03	0	0.25

6	43412935	43412935	6p21.1	exonic	Transporter	ABCC10	rs2125740	C	T	0.06	0.05	0.1	0.06	0
6	43400342	43400342	6p21.1	exonic	Transporter	ABCC10	rs45535935	G	T	0.03	0.04	0	0	0
6	24503590	24503590	6p22.3	exonic	Phase I	ALDH5A1	rs2760118	T	C	0.32	0.33	0.33	0.31	0
6	24503597	24503597	6p22.3	exonic	Phase I	ALDH5A1	rs3765310	T	C	0.03	0.04	0	0	0
6	46563817	46563817	6p12.3	exonic	Phase I	CYP39A1	rs7761731	T	A	0.38	0.34	0.5	0.44	0.33
6	52617731	52617731	6p12.2	exonic	Phase II	GSTA2	rs2180314	C	G	0.43	0.43	0.4	0.5	0.5
6	52617738	52617738	6p12.2	exonic	Phase II	GSTA2	rs2234951	A	G	0.02	0	0.03	0	0.33
6	160551204	160551204	6q25.3	exonic	Transporter	SLC22A1	rs683369	G	C	0.17	0.2	0.2	0	0.13
6	160560845	160560845	6q25.3	exonic	Transporter	SLC22A1	rs628031	A	G	0.32	0.33	0.37	0.31	0.25
6	160543123	160543123	6q25.3	exonic	Transporter	SLC22A1	rs1867351	C	T	0.28	0.25	0.3	0.19	0.5
6	160557643	160557643	6q25.3	exonic	Transporter	SLC22A1	rs2282143	T	C	0.07	0.06	0.07	0.13	0.19
6	160543148	160543148	6q25.3	exonic	Transporter	SLC22A1	rs12208357	T	C	0.05	0.06	0.1	0	0
6	160575907	160575907	6q25.3	exonic	Transporter	SLC22A1	rs35270274	T	G	0.01	0	0.03	0.06	0
6	160575837	160575837	6q25.3	exonic	Transporter	SLC22A1	rs34059508	A	G	0.02	0.02	0	0	0
6	160557646	160557646	6q25.3	exonic	Transporter	SLC22A1	rs34205214	A	G	0.01	0	0.03	0.06	0
6	160564616	160564616	6q25.3	exonic	Transporter	SLC22A1	rs35956182	A	G	0.01	0.01	0	0	0
6	110777962	110777962	6q21	exonic	Transporter	SLC22A16	rs6907567	G	A	0.22	0.19	0.2	0.44	0.33
6	110778128	110778128	6q21	exonic	Transporter	SLC22A16	rs714368	C	T	0.22	0.19	0.2	0.44	0.33
6	110760008	110760008	6q21	exonic	Transporter	SLC22A16	rs12210538	G	A	0.22	0.23	0.3	0.13	0

6	110763875	110763875	6q21	exonic	Transporter	SLC22A16	rs723685	G	A	0.08	0.09	0.03	0.13	0
6	110759943	110759943	6q21	exonic	Transporter	SLC22A16	rs35948062	T	C	0.02	0.01	0.03	0	0
6	110763935	110763935	6q21	exonic	Transporter	SLC22A16	rs41288594	C	T	0.02	0.02	0.03	0	0
6	110778093	110778093	6q21	exonic	Transporter	SLC22A16	rs147338757	T	C	0.01	0.01	0	0	0
6	160670282	160670282	6q25.3	exonic	Transporter	SLC22A2	rs316019	A	C	0.11	0.11	0.03	0.19	0.19
6	160645832	160645832	6q25.3	exonic	Transporter	SLC22A2	rs316003	C	T	0.31	0.28	0.27	0.38	0.31
6	160679400	160679400	6q25.3	exonic	Transporter	SLC22A2	rs624249	A	C	0.32	0.35	0.27	0.25	0.13
6	160769811	160769811	6q25.3	exonic	Transporter	SLC22A3	rs668871	T	C	0.38	0.39	0.33	0.5	0.13
6	160858188	160858188	6q25.3	exonic	Transporter	SLC22A3	rs2292334	A	G	0.37	0.37	0.47	0.19	0.5
6	46623698	46623698	6p12.3	exonic	Transporter	SLC25A27	rs3757241	T	C	0.15	0.14	0.17	0.25	0
6	35923246	35923246	6p21.31	exonic	Transporter	SLC26A8	rs2295852	C	T	0.4	0.4	0.5	0.31	0.06
6	35980121	35980121	6p21.31	exonic	Transporter	SLC26A8	rs743923	T	C	0.32	0.33	0.3	0.25	0.25
6	35967772	35967772	6p21.31	exonic	Transporter	SLC26A8	rs17713154	C	T	0.15	0.17	0.1	0.06	0.06
6	35960390	35960390	6p21.31	exonic	Transporter	SLC26A8	rs17707331	T	C	0.14	0.17	0.07	0.06	0.06
6	18139214	18139214	6p22.3	exonic	Phase II	TPMT	rs2842934	G	A	0.2	0.22	0.13	0.19	0.44
6	18130918	18130918	6p22.3	exonic	Phase II	TPMT	rs1142345	C	T	0.05	0.07	0	0	0.06
6	18139228	18139228	6p22.3	exonic	Phase II	TPMT	rs1800460	T	C	0.04	0.05	0	0	0
6	18130993	18130993	6p22.3	exonic	Phase II	TPMT	rs56161402	T	C	0.01	0.01	0.03	0	0
6	18143955	18143955	6p22.3	exonic	Phase II	TPMT	rs1800462	G	C	0.01	0.01	0	0	0

7	87229501	87229501	7q21.12	exonic	Transporter	ABCB1	rs2214102	T	C	0.06	0.06	0.1	0.06	0
7	87160618	87160618	7q21.12	exonic	Transporter	ABCB1	rs2032582	A	T	0.36	0.04	0	NA	0.17
7	87138645	87138645	7q21.12	exonic	Transporter	ABCB1	rs1045642	A	G	0.45	0.47	0.43	0.25	0.38
7	87179601	87179601	7q21.12	exonic	Transporter	ABCB1	rs1128503	A	G	0.36	0.38	0.37	0.19	0.44
7	87229440	87229440	7q21.12	exonic	Transporter	ABCB1	rs9282564	C	T	0.09	0.1	0.1	0	0
7	87179809	87179809	7q21.12	exonic	Transporter	ABCB1	rs2229109	T	C	0.03	0.04	0.03	0	0
7	87160645	87160645	7q21.12	exonic	Transporter	ABCB1	rs9282563	A	G	0.01	0.01	0	0	0
7	20682884	20682884	7p21.1	exonic	Transporter	ABCB5	rs17143212	T	C	0.04	0.03	0.03	0.13	0.17
7	99447241	99447241	7q22.1	exonic	Phase I	CYP3A43	rs800667	C	T	0.15	0.12	0.23	0.31	0
7	99262835	99262835	7q22.1	exonic	Phase I	CYP3A5	rs10264272	T	C	0.02	0.01	0.1	0	0
7	99262805	99262805	7q22.1	exonic	Phase I	CYP3A5	rs28383472	C	T	0.01	0.01	0.03	0	0
7	99273815	99273815	7q22.1	exonic	Phase I	CYP3A5	rs28383468	A	G	0.02	0.03	0	0	0
7	99250236	99250236	7q22.1	exonic	Phase I	CYP3A5	rs28365083	T	G	0.01	0.02	0	0	0
7	99306685	99306685	7q22.1	exonic	Phase I	CYP3A7	rs2257401	C	G	0.2	0.15	0.2	0.44	0.25
7	91743150	91743150	7q21.2	exonic	Phase I	CYP51A1	rs7797834	G	A	0.37	0.39	0.37	0.31	0
7	150696111	150696111	7q36.1	exonic	Phase I	NOS3	rs1799983	T	G	0.31	0.35	0.27	0.13	0
7	150696078	150696078	7q36.1	exonic	Phase I	NOS3	rs9282804	T	C	0.03	0.01	0.03	0.13	0
7	94937446	94937446	7q21.3	exonic	Phase I	PON1	rs662	C	T	0.34	0.34	0.2	0.44	0.5
7	94946084	94946084	7q21.3	exonic	Phase I	PON1	rs854560	T	A	0.36	0.39	0.27	0.38	0

8	18080196	18080196	8p22	exonic	Phase II	NAT1	rs4986783	G	T	0.02	0.02	0.03	0	0
8	18080116	18080116	8p22	exonic	Phase II	NAT1	rs4986782	A	G	0.02	0.01	0.03	0.06	0
8	18258316	18258316	8p22	exonic	Phase II	NAT2	rs1208	G	A	0.42	0.46	0.33	0.44	0.06
8	18257795	18257795	8p22	exonic	Phase II	NAT2	rs1041983	T	C	0.37	0.33	0.47	0.44	0.31
8	18257854	18257854	8p22	exonic	Phase II	NAT2	rs1801280	C	T	0.4	0.45	0.3	0.38	0.06
8	18257994	18257994	8p22	exonic	Phase II	NAT2	rs1799929	T	C	0.38	0.43	0.27	0.31	0.06
8	18258103	18258103	8p22	exonic	Phase II	NAT2	rs1799930	A	G	0.28	0.27	0.43	0.19	0.19
8	18258370	18258370	8p22	exonic	Phase II	NAT2	rs1799931	A	G	0.05	0.04	0.03	0.06	0.13
8	18257704	18257704	8p22	exonic	Phase II	NAT2	rs1801279	A	G	0.03	0.01	0.07	0.19	0
8	18258279	18258279	8p22	exonic	Phase II	NAT2	rs55700793	G	A	0.02	0.01	0.07	0	0
8	118184783	118184783	8q24.11	exonic	Transporter	SLC30A8	rs13266634	T	C	0.27	0.29	0.2	0.06	0.5
8	118184784	118184784	8q24.11	exonic	Transporter	SLC30A8	rs16889462	A	G	0.02	0.01	0	0.06	0
9	107562804	107562804	9q31.1	exonic	Transporter	ABCA1	rs2230808	T	C	0.43	0.38	0.47	0.31	0.5
9	107620867	107620867	9q31.1	exonic	Transporter	ABCA1	rs2230806	T	C	0.4	0.36	0.5	0.44	0.5
9	107624029	107624029	9q31.1	exonic	Transporter	ABCA1	rs2230805	T	C	0.36	0.34	0.4	0.44	0.5
9	107620835	107620835	9q31.1	exonic	Transporter	ABCA1	rs9282541	A	G	0.02	0.01	0.03	0	0
9	107620889	107620889	9q31.1	exonic	Transporter	ABCA1	rs115216814	T	A	0.01	0.01	0.03	0	0
10	101604207	101604207	10q24.2	exonic	Transporter	ABCC2	rs3740066	T	C	0.37	0.41	0.27	0.25	0.19
10	101563815	101563815	10q24.2	exonic	Transporter	ABCC2	rs2273697	A	G	0.22	0.25	0.17	0.13	0.13

10	101611294	101611294	10q24.2	exonic	Transporter	ABCC2	rs8187710	A	G	0.09	0.09	0.17	0	0
10	101606861	101606861	10q24.2	exonic	Transporter	ABCC2	rs1137968	T	G	0.07	0.07	0.1	0	0
10	101595996	101595996	10q24.2	exonic	Transporter	ABCC2	rs17222723	A	T	0.07	0.07	0.1	0	0
10	101610455	101610455	10q24.2	exonic	Transporter	ABCC2	rs8187706	A	G	0.02	0.01	0.07	0	0
10	101595975	101595975	10q24.2	exonic	Transporter	ABCC2	rs8187692	T	G	0.01	0	0	0.13	0
10	101605503	101605503	10q24.2	exonic	Transporter	ABCC2	rs7899457	T	C	0.02	0.01	0.03	0	0
10	101610533	101610533	10q24.2	exonic	Transporter	ABCC2	rs8187707	T	C	0.07	0.07	0.1	0	0
10	101560169	101560169	10q24.2	exonic	Transporter	ABCC2	rs7080681	A	G	0.01	0.01	0	0	0
10	101564012	101564012	10q24.2	exonic	Transporter	ABCC2	rs113646094	G	C	0.02	0.01	0.03	0.06	0
10	96541616	96541616	10q23.3 3	exonic	Phase I	CYP2C19	rs4244285	A	G	0.18	0.18	0.1	0.25	0.19
10	96602622	96602622	10q23.3 3	exonic	Phase I	CYP2C19	rs3758580	T	C	0.18	0.18	0.1	0.25	0.19
10	96522561	96522561	10q23.3 3	exonic	Phase I	CYP2C19	rs17885098	C	T	0.06	0.05	0.1	0.06	0.25
10	96602623	96602623	10q23.3 3	exonic	Phase I	CYP2C19	rs3758581	A	G	0.04	0.04	0.07	0	0
10	96609775	96609775	10q23.3 3	exonic	Phase I	CYP2C19	rs17886522	C	A	0.01	0.01	0	0	0.25
10	96540410	96540410	10q23.3 3	exonic	Phase I	CYP2C19	rs4986893	A	G	0.01	0	0	0	0.25
10	96534922	96534922	10q23.3 3	exonic	Phase I	CYP2C19	rs17878459	C	G	0.03	0.03	0.03	0	0
10	96818106	96818106	10q23.3 3	exonic	Phase I	CYP2C8	rs11572103	A	T	0.02	0.01	0.03	0.13	0
10	96826966	96826966	10q23.3 3	exonic	Phase I	CYP2C8	rs11572081	T	C	0.03	0.01	0.1	0.06	0
10	96798749	96798749	10q23.3 3	exonic	Phase I	CYP2C8	rs10509681	C	T	0.12	0.13	0.13	0.13	0

10	96827030	96827030	10q23.3 3	exonic	Phase I	CYP2C8	rs11572080	T	C	0.12	0.13	0.13	0.13	0
10	96818119	96818119	10q23.3 3	exonic	Phase I	CYP2C8	rs1058930	C	G	0.06	0.07	0.03	0	0
10	96748737	96748737	10q23.3 3	exonic	Phase I	CYP2C9	rs1057911	T	A	0.05	0.05	0.07	0	0
10	96741053	96741053	10q23.3 3	exonic	Phase I	CYP2C9	rs1057910	C	A	0.05	0.05	0.07	0	0
10	96702047	96702047	10q23.3 3	exonic	Phase I	CYP2C9	rs1799853	T	C	0.13	0.14	0.17	0.13	0
10	96748635	96748635	10q23.3 3	exonic	Phase I	CYP2C9	rs2017319	T	C	0.03	0.02	0.07	0.06	0
10	96709023	96709023	10q23.3 3	exonic	Phase I	CYP2C9	rs149158426	T	C	0.01	0.01	0	0	0
10	135347397	135347397	10q26.3	exonic	Phase I	CYP2E1	rs915909	T	C	0.01	0.01	0.03	0	0
10	135351362	135351362	10q26.3	exonic	Phase I	CYP2E1	rs2515641	T	C	0.2	0.17	0.27	0.19	0.25
10	135345675	135345675	10q26.3	exonic	Phase I	CYP2E1	rs6413419	A	G	0.06	0.04	0.1	0.19	0
11	17418477	17418477	11p15.1	exonic	Transporter	ABCC8	rs757110	C	A	0.3	0.34	0.17	0.25	0.33
11	67353970	67353970	11q13.2	exonic	Phase II	GSTP1	rs4891	C	T	0.36	0.34	0.4	0.5	0.19
11	67352689	67352689	11q13.2	exonic	Phase II	GSTP1	rs1695	G	A	0.36	0.01	0	0	0.14
11	67353579	67353579	11q13.2	exonic	Phase II	GSTP1	rs1138272	T	C	0.04	0.06	0	0	0
11	64332779	64332779	11q13.1	exonic	Transporter	SLC22A11	rs75933978	T	G	0.01	0.01	0	0	0
11	64359286	64359286	11q13.1	exonic	Transporter	SLC22A12	rs3825016	C	T	0.41	0.31	0.43	0.25	0
11	64360274	64360274	11q13.1	exonic	Transporter	SLC22A12	rs11231825	T	C	0.41	0.31	0.4	0.25	0
11	64359274	64359274	11q13.1	exonic	Transporter	SLC22A12	rs3825017	T	C	0.02	0.01	0	0.13	0
11	62751911	62751911	11q12.3	exonic	Transporter	SLC22A6	rs11568628	A	C	0.06	0.05	0.1	0	0.06

11	62751812	62751812	11q12.3	exonic	Transporter	SLC22A6	rs11568629	C	T	0.06	0.05	0.1	0	0.06
11	62752014	62752014	11q12.3	exonic	Transporter	SLC22A6	rs11568626	T	C	0.01	0	0.03	0.06	0
11	62782278	62782278	11q12.3	exonic	Transporter	SLC22A8	rs4149180	T	C	0.14	0.1	0.23	0.31	0.13
11	62766431	62766431	11q12.3	exonic	Transporter	SLC22A8	rs2276299	T	A	0.16	0.16	0.13	0.25	0.31
11	62763226	62763226	11q12.3	exonic	Transporter	SLC22A8	rs57743826	T	C	0.03	0.03	0.03	0	0
11	74883577	74883577	11q13.4	exonic	Transporter	SLCO2B1	rs12422149	A	G	0.2	0.2	0.17	0.19	0.31
11	74907582	74907582	11q13.4	exonic	Transporter	SLCO2B1	rs2306168	T	C	0.07	0.04	0.17	0.13	0.19
11	74907721	74907721	11q13.4	exonic	Transporter	SLCO2B1	rs61555831	T	C	0.04	0.04	0.03	0.06	0
11	74876951	74876951	11q13.4	exonic	Transporter	SLCO2B1	rs1109407	A	G	0.01	0.01	0.03	0	0
11	74880370	74880370	11q13.4	exonic	Transporter	SLCO2B1	rs35199625	A	G	0.02	0.01	0	0	0.19
12	58158558	58158558	12q14.1	exonic	Phase I	CYP27B1	rs8176345	T	C	0.06	0.07	0.07	0	0
12	21487544	21487544	12p12.1	exonic	Transporter	SLCO1A2	rs10841795	G	A	0.13	0.15	0.1	0.06	0
12	21428307	21428307	12p12.1	exonic	Transporter	SLCO1A2	rs11568565	A	G	0.05	0.06	0	0.06	0
12	21457434	21457434	12p12.1	exonic	Transporter	SLCO1A2	rs11568563	G	T	0.04	0.03	0.07	0.06	0
12	21329738	21329738	12p12.1	exonic	Transporter	SLCO1B1	rs2306283	A	G	0.47	0.49	0.4	0.25	0.44
12	21331625	21331625	12p12.1	exonic	Transporter	SLCO1B1	rs2291075	T	C	0.41	0.42	0.5	0.44	0.13
12	21331599	21331599	12p12.1	exonic	Transporter	SLCO1B1	rs4149057	T	C	0.5	0.46	0.4	0.25	0.44
12	21331549	21331549	12p12.1	exonic	Transporter	SLCO1B1	rs4149056	C	T	0.14	0.14	0.2	0.13	0.06
12	21329813	21329813	12p12.1	exonic	Transporter	SLCO1B1	rs11045819	A	C	0.13	0.14	0.1	0.13	0

12	21329761	21329761	12p12.1	exonic	Transporter	SLCO1B1	rs11045818	A	G	0.12	0.14	0.1	0.06	0
12	21391976	21391976	12p12.1	exonic	Transporter	SLCO1B1	rs34671512	C	A	0.07	0.08	0.07	0.06	0
12	21353557	21353557	12p12.1	exonic	Transporter	SLCO1B1	rs57040246	T	C	0.01	0.01	0.03	0	0
12	21358922	21358922	12p12.1	exonic	Transporter	SLCO1B1	rs74064211	T	C	0.01	0	0.03	0.06	0
12	21329802	21329802	12p12.1	exonic	Transporter	SLCO1B1	rs2306282	G	A	0.01	0	0	0	0.19
12	21036411	21036411	12p12.2	exonic	Transporter	SLCO1B3	rs2053098	A	G	0.2	0.17	0.2	0.5	0.25
12	21011480	21011480	12p12.2	exonic	Transporter	SLCO1B3	rs4149117	T	G	0.2	0.17	0.2	0.5	0.25
12	21015760	21015760	12p12.2	exonic	Transporter	SLCO1B3	rs7311358	G	A	0.2	0.17	0.2	0.5	0.25
12	21054369	21054369	12p12.2	exonic	Transporter	SLCO1B3	rs3764006	G	A	0.19	0.15	0.27	0.38	0.19
12	21028208	21028208	12p12.2	exonic	Transporter	SLCO1B3	rs60140950	C	G	0.1	0.12	0.1	0	0
12	21069049	21069049	12p12.2	exonic	Transporter	SLCO1B3	rs60571683	A	G	0.09	0.11	0.03	0.06	0
12	21014030	21014030	12p12.2	exonic	Transporter	SLCO1B3	rs57585902	G	A	0.01	0	0.07	0	0
12	20968741	20968741	12p12.2	exonic	Transporter	SLCO1B3	rs149944473	T	C	0.01	0	0	0.13	0
12	21243001	21243001	12p12.2	exonic	Transporter	SLCO1B3	rs73241801	T	C	0.07	0.04	0.23	0.06	0.06
12	21243035	21243035	12p12.2	exonic	Transporter	SLCO1B7	rs73241802	A	C	0.01	0.01	0	0.06	0
13	95726541	95726541	13q32.1	exonic	Transporter	ABCC4	rs1189466	A	G	0.04	0.04	0	0	0.25
13	95727780	95727780	13q32.1	exonic	Transporter	ABCC4	rs1678339	T	C	0.04	0.04	0	0	0.25
13	95861804	95861804	13q32.1	exonic	Transporter	ABCC4	rs899494	A	G	0.19	0.19	0.17	0.19	0.13
13	95714976	95714976	13q32.1	exonic	Transporter	ABCC4	rs1751034	C	T	0.23	0.25	0.23	0.06	0.25

13	95858978	95858978	13q32.1	exonic	Transporter	ABCC4	rs2274405	T	C	0.35	0.36	0.4	0.25	0.25
13	95858996	95858996	13q32.1	exonic	Transporter	ABCC4	rs2274406	T	C	0.41	0.39	0.5	0.44	0.25
13	95859035	95859035	13q32.1	exonic	Transporter	ABCC4	rs2274407	A	C	0.11	0.12	0.1	0.06	0.38
13	95839003	95839003	13q32.1	exonic	Transporter	ABCC4	rs1557070	A	G	0.05	0.02	0.07	0.31	0
13	95863008	95863008	13q32.1	exonic	Transporter	ABCC4	rs11568658	A	C	0.03	0.02	0.07	0	0.13
13	95696540	95696540	13q32.1	exonic	Transporter	ABCC4	rs11568695	T	C	0.02	0	0.07	0.13	0
13	95815415	95815415	13q32.1	exonic	Transporter	ABCC4	rs3765534	T	C	0.03	0.01	0.07	0	0.25
13	95715014	95715014	13q32.1	exonic	Transporter	ABCC4	rs11568655	G	A	0.03	0	0.07	0.19	0
13	95727794	95727794	13q32.1	exonic	Transporter	ABCC4	rs45504892	A	C	0.01	0.01	0	0.06	0
13	95839042	95839042	13q32.1	exonic	Transporter	ABCC4	rs11568670	T	C	0.01	0.01	0.03	0	0
13	99356612	99356612	13q32.3	exonic	Transporter	SLC15A1	rs1339067	A	G	0.33	0.36	0.2	0.13	0.13
13	99376181	99376181	13q32.3	exonic	Transporter	SLC15A1	rs2297322	T	C	0.16	0.12	0.33	0.31	0.31
13	99358401	99358401	13q32.3	exonic	Transporter	SLC15A1	rs4646227	G	C	0.04	0.02	0	0.25	0
13	99356607	99356607	13q32.3	exonic	Transporter	SLC15A1	rs8187838	T	G	0.02	0.03	0	0	0
13	99376167	99376167	13q32.3	exonic	Transporter	SLC15A1	rs8187820	T	C	0.02	0	0.07	0.06	0
14	77794283	77794283	14q24.3	exonic	Phase II	GSTZ1	rs1046428	T	C	0.21	0.22	0.17	0.19	0.17
14	77793207	77793207	14q24.3	exonic	Phase II	GSTZ1	rs7975	A	G	0.31	0.34	0.17	0.25	0.33
14	77793237	77793237	14q24.3	exonic	Phase II	GSTZ1	rs7972	A	G	0.09	0.1	0.03	0.06	0
14	70263648	70263648	14q24.2	exonic	Transporter	SLC10A1	rs4646285	T	C	0.1	0.13	0.03	0	0.13

15	75012985	75012985	15q24.1	exonic	Phase I	CYP1A1	rs1048943	C	T	0.12	0.12	0.13	0.06	0.19
15	75012987	75012987	15q24.1	exonic	Phase I	CYP1A1	rs1799814	T	G	0.03	0.04	0	0	0
15	75012979	75012979	15q24.1	exonic	Phase I	CYP1A1	rs41279188	T	G	0.01	0.01	0.03	0	0
15	75047426	75047426	15q24.1	exonic	Phase I	CYP1A2	rs2470890	C	T	0.48	0.41	0.27	0.31	0.31
15	85478410	85478410	15q25.3	exonic	Transporter	SLC28A1	rs2242048	A	G	0.14	0.15	0.17	0.06	0
15	85447431	85447431	15q25.3	exonic	Transporter	SLC28A1	rs2290272	A	G	0.35	0.36	0.3	0.31	0.5
15	85448875	85448875	15q25.3	exonic	Transporter	SLC28A1	rs8187758	A	C	0.19	0.17	0.2	0.25	0.5
15	85478729	85478729	15q25.3	exonic	Transporter	SLC28A1	rs2242046	A	G	0.38	0.43	0.37	0.19	0
15	85478696	85478696	15q25.3	exonic	Transporter	SLC28A1	rs2242047	T	C	0.1	0.07	0.1	0.19	0.33
15	85448796	85448796	15q25.3	exonic	Transporter	SLC28A1	rs8187755	T	A	0.02	0.01	0.03	0.13	0
15	85447434	85447434	15q25.3	exonic	Transporter	SLC28A1	rs45523532	T	G	0.01	0.01	0	0.06	0
15	85438333	85438333	15q25.3	exonic	Transporter	SLC28A1	rs116707209	A	G	0.02	0.02	0	0	0
15	45554267	45554267	15q21.1	exonic	Transporter	SLC28A2	rs1060896	C	A	0.46	0.36	0.37	0.19	0
15	45545478	45545478	15q21.1	exonic	Transporter	SLC28A2	rs11854484	C	T	0.49	0.38	0.3	0.19	0
15	92647645	92647645	15q26.1	exonic	Transporter	SLCO3A1	rs1517618	G	C	0.09	0.09	0.07	0.19	0
15	92638193	92638193	15q26.1	exonic	Transporter	SLCO3A1	rs2286355	A	G	0.4	0.45	0.33	0.06	0.38
15	92694207	92694207	15q26.1	exonic	Transporter	SLCO3A1	rs2302085	T	C	0.02	0.01	0	0	0.25
15	92459258	92459258	15q26.1	exonic	Transporter	SLCO3A1	rs147724901	T	C	0.02	0.01	0.07	0	0
15	92647684	92647684	15q26.1	exonic	Transporter	SLCO3A1	rs72655652	C	A	0.01	0.01	0	0	0

16	16162019	16162019	16p13.1 1	exonic	Transporter	ABCC1	rs35605	T	C	0.2	0.25	0.07	0.13	0.13
16	16138322	16138322	16p13.1 1	exonic	Transporter	ABCC1	rs246221	C	T	0.43	0.4	0.43	0.38	0.38
16	16139714	16139714	16p13.1 1	exonic	Transporter	ABCC1	rs35587	C	T	0.41	0.39	0.4	0.38	0.38
16	16228242	16228242	16p13.1 1	exonic	Transporter	ABCC1	rs2230671	A	G	0.23	0.23	0.13	0.25	0.25
16	16162039	16162039	16p13.1 1	exonic	Transporter	ABCC1	rs8187858	T	C	0.07	0.07	0.1	0.06	0
16	16138313	16138313	16p13.1 1	exonic	Transporter	ABCC1	rs2230669	A	G	0.05	0.06	0.03	0	0
16	16139720	16139720	16p13.1 1	exonic	Transporter	ABCC1	rs8187853	A	G	0.02	0.01	0.1	0	0
16	16232380	16232380	16p13.1 1	exonic	Transporter	ABCC1	rs35148086	T	C	0.02	0.01	0	0.13	0
16	16173232	16173232	16p13.1 1	exonic	Transporter	ABCC1	rs45511401	T	G	0.04	0.04	0.03	0.06	0
16	48258198	48258198	16q12.1	exonic	Transporter	ABCC11	rs17822931	T	C	0.13	0.13	0.07	0	0
16	48242379	48242379	16q12.1	exonic	Transporter	ABCC11	rs17822471	A	G	0.06	0.05	0.13	0	0
16	16251599	16251599	16p13.1 1	exonic	Transporter	ABCC6	rs2238472	T	C	0.24	0.24	0.17	0.31	0.5
16	16251531	16251531	16p13.1 1	exonic	Transporter	ABCC6	rs58694313	T	C	0.01	0.01	0.03	0	0
16	69745145	69745145	16q22.1	exonic	Phase II	NQO1	rs1800566	A	G	0.27	0.26	0.3	0.31	0.33
16	69748869	69748869	16q22.1	exonic	Phase II	NQO1	rs1131341	A	G	0.01	0.01	0	0	0
16	28617413	28617413	16p11.2	exonic	Phase II	SULT1A1	rs28374453	G	A	0.02	0	0.03	0.13	0
16	28617485	28617485	16p11.2	exonic	Phase II	SULT1A1	rs1801030	C	T	0.05	0.01	0.07	0.31	0
16	28617507	28617507	16p11.2	exonic	Phase II	SULT1A1	rs41278160	T	C	0.07	0.08	0.03	0.06	0.13
16	28617514	28617514	16p11.2	exonic	Phase II	SULT1A1	rs1042028	T	C	0.23	0.24	0.23	0.25	0.06

16	28617552	28617552	16p11.2	exonic	Phase II	SULT1A1	rs3176926	G	C	0.31	0.32	0.3	0.31	0.19
16	28620120	28620120	16p11.2	exonic	Phase II	SULT1A1	rs34513973	T	C	0.07	0.07	0.07	0.06	0.19
16	28619920	28619920	16p11.2	exonic	Phase II	SULT1A1	rs1126446	G	A	0.3	0.3	0.3	0.31	0.19
16	28619911	28619911	16p11.2	exonic	Phase II	SULT1A1	rs1126447	C	T	0.29	0.3	0.3	0.31	0.19
17	48762223	48762223	17q21.3 3	exonic	Transporter	ABCC3	rs148982238	A	G	0.01	0.01	0.03	0	0
17	48761105	48761105	17q21.3 3	exonic	Transporter	ABCC3	rs2277624	T	C	0.24	0.21	0.4	0.31	0.25
17	48753423	48753423	17q21.3 3	exonic	Transporter	ABCC3	rs4148416	T	C	0.07	0.05	0.13	0.13	0.19
17	48768486	48768486	17q21.3 3	exonic	Transporter	ABCC3	rs1051640	G	A	0.15	0.14	0.2	0.13	0.06
17	48761053	48761053	17q21.3 3	exonic	Transporter	ABCC3	rs11568591	A	G	0.06	0.09	0	0	0
17	48734136	48734136	17q21.3 3	exonic	Transporter	ABCC3	rs35777968	A	G	0.01	0.01	0	0.06	0
17	48744953	48744953	17q21.3 3	exonic	Transporter	ABCC3	rs11568602	C	G	0.02	0.01	0.07	0	0
17	48745035	48745035	17q21.3 3	exonic	Transporter	ABCC3	rs11568601	C	A	0.02	0.01	0	0.06	0
17	19642952	19642952	17p11.2	exonic	Phase I	ALDH3A1	rs2228100	C	G	0.26	0.24	0.33	0.38	0.17
17	19458972	19458972	17p11.2	exonic	Transporter	SLC47A1	rs16960203	T	C	0.04	0.04	0	0.13	0.06
18	43319519	43319519	18q12.3	exonic	Transporter	SLC14A1	rs1058396	A	G	0.47	0.49	0.33	0.31	0.44
19	41597751	41597751	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2A13	rs8192789	T	C	0.05	0.05	0.03	0.19	0.06
19	41594450	41594450	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2A13	rs8192784	A	G	0.05	0.05	0.03	0.19	0.06
19	41594442	41594442	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2A13	rs141107958	T	A	0.01	0.01	0.03	0	0
19	41349786	41349786	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2A6	rs145014075	T	G	0.11	0.09	0.17	0.19	0

19	41352807	41352807	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2A6	rs55805386	G	A	0.06	0.05	0.1	0.06	0
19	41354606	41354606	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2A6	rs4986892	T	G	0.25	0.23	0.33	0.25	0.5
19	41354661	41354661	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2A6	rs79584535	C	T	0.26	0.25	0.33	0.25	0.29
19	41355849	41355849	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2A6	rs2302990	G	A	0.27	0.25	0.37	0.31	0.21
19	41350664	41350664	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2A6	rs1809810	A	T	0.01	0.01	0	0.06	0.07
19	41356281	41356281	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2A6	rs1137115	T	C	0.18	0.2	0.13	0.13	0.29
19	41350594	41350594	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2A6	rs2002977	A	G	0.06	0.06	0.07	0.13	0
19	41356188	41356188	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2A6	rs56283800	T	C	0.06	0.06	0.07	0.13	0
19	41350615	41350615	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2A6	rs28399462	A	G	0.04	0.02	0.07	0.19	0
19	41352840	41352840	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2A6	rs1809811	A	G	0.06	0.06	0.03	0.13	0
19	41350648	41350648	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2A6	rs28399461	G	A	0.03	0.02	0.03	0.06	0
19	41354553	41354553	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2A6	rs28399441	T	C	0.02	0	0.07	0.13	0
19	41356310	41356310	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2A6	rs8192720	A	G	0.02	0.01	0.07	0	0.29
19	41351267	41351267	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2A6	rs28399454	T	C	0.02	0	0.07	0.13	0
19	41352936	41352936	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2A6	rs28399448	T	C	0.02	0.02	0	0.06	0
19	41354533	41354533	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2A6	rs1801272	T	A	0.02	0.01	0.03	0	0
19	41349759	41349759	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2A6	rs6413474	C	T	0.01	0.01	0.03	0	0
19	41350630	41350630	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2A6	rs56314118	G	A	0.01	0.01	0	0.06	0
19	41381647	41381647	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2A7	rs12460590	A	C	0.32	0.31	0.33	0.25	0.33

19	41381683	41381683	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2A7	rs71358943	T	G	0.09	0.07	0.13	0.19	0
19	41381671	41381671	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2A7	rs200525410	G	A	0.01	0.01	0.03	0	0
19	41515263	41515263	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2B6	rs2279343	G	A	0.29	0.27	0.3	0.44	0.17
19	41512841	41512841	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2B6	rs3745274	T	G	0.3	0.29	0.3	0.44	0.19
19	41522715	41522715	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2B6	rs3211371	T	C	0.09	0.12	0.03	0	0
19	41509950	41509950	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2B6	rs2279341	C	G	0.05	0.05	0.1	0	0.06
19	41497274	41497274	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2B6	rs8192709	T	C	0.05	0.01	0	0	0.06
19	41518221	41518221	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2B6	rs28399499	C	T	0.01	0.01	0	0.06	0
19	41515255	41515255	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2B6	rs45482602	A	C	0.01	0.01	0	0.06	0
19	41509934	41509934	19q13.2	exonic	Phase I	CYP2B6	rs138264188	T	C	0.02	0.01	0.03	0	0
19	16025176	16025176	19p13.1 2	exonic	Phase I	CYP4F11	rs1060463	C	T	0.49	0.45	0.4	0.31	0.5
19	15990431	15990431	19p13.1 2	exonic	Phase I	CYP4F2	rs2108622	T	C	0.28	0.3	0.3	0.13	0.17
19	16008388	16008388	19p13.1 2	exonic	Phase I	CYP4F2	rs3093105	C	A	0.22	0.19	0.37	0.25	0
19	49096065	49096065	19q13.3 3	exonic	Phase II	SULT2B1	rs2302948	T	C	0.22	0.21	0.23	0.31	0.17
21	37442632	37442632	21q22.1 2	exonic	Phase I	CBR1	rs25678	C	G	0.12	0.13	0.1	0	0.17
21	37444973	37444973	21q22.1 2	exonic	Phase I	CBR1	rs20572	T	C	0.1	0.11	0.07	0	0.17
21	37445039	37445039	21q22.1 2	exonic	Phase I	CBR1	rs2230192	A	G	0.04	0.04	0	0.06	0
21	37444937	37444937	21q22.1 2	exonic	Phase I	CBR1	rs2230191	A	G	0.02	0.01	0	0.06	0
21	37507745	37507745	21q22.1 2	exonic	Phase I	CBR3	rs881711	C	T	0.15	0.15	0.13	0.06	0.33

21	37518706	37518706	21q22.1 2	exonic	Phase I	CBR3	rs1056892	A	G	0.34	0.35	0.4	0.25	0.17
21	37507501	37507501	21q22.1 2	exonic	Phase I	CBR3	rs8133052	A	G	0.48	0.46	0.47	0.31	0.5
21	37507769	37507769	21q22.1 2	exonic	Phase I	CBR3	rs881712	T	C	0.4	0.41	0.4	0.31	0.5
21	46951556	46951556	21q22.3	exonic	Transporter	SLC19A1	rs12659	A	G	0.39	0.39	0.43	0.38	0.38
21	46957794	46957794	21q22.3	exonic	Transporter	SLC19A1	rs1051266	T	C	0.43	0.42	0.5	0.44	0.38
21	46950863	46950863	21q22.3	exonic	Transporter	SLC19A1	rs79091853	T	C	0.01	0.01	0	0	0.13
21	46934932	46934932	21q22.3	exonic	Transporter	SLC19A1	rs141599346	A	G	0.02	0.02	0	0	0
22	19950235	19950235	22q11.2 1	exonic	Phase II	COMT	rs4633	T	C	0.36	0.38	0.3	0.44	0.17
22	19951271	19951271	22q11.2 1	exonic	Phase II	COMT	rs4680	A	G	0.36	0.37	0.33	0.38	0.13
22	19951207	19951207	22q11.2 1	exonic	Phase II	COMT	rs4818	G	C	0.45	0.49	0.37	0.19	0.38
22	19950268	19950268	22q11.2 1	exonic	Phase II	COMT	rs740602	A	G	0.04	0.01	0.13	0.19	0
22	19951237	19951237	22q11.2 1	exonic	Phase II	COMT	rs8192488	T	C	0.01	0.01	0.03	0	0
22	19950263	19950263	22q11.2 1	exonic	Phase II	COMT	rs6267	T	G	0.01	0.01	0	0	0.17
22	42523943	42523943	22q13.2	exonic	Phase I	CYP2D6	rs16947	A	G	0.38	0.39	0.39	0.44	0.06
22	42522613	42522613	22q13.2	exonic	Phase I	CYP2D6	rs1135840	C	G	0.43	0.4	0.43	0.44	0.44
22	42526694	42526694	22q13.2	exonic	Phase I	CYP2D6	rs1065852	A	G	0.2	0.21	0.2	0.13	0.5
22	42525772	42525772	22q13.2	exonic	Phase I	CYP2D6	rs28371706	A	G	0.03	0.04	0	0.06	0
22	42525134	42525134	22q13.2	exonic	Phase I	CYP2D6	rs61736512	T	C	0.02	0.01	0.07	0	0