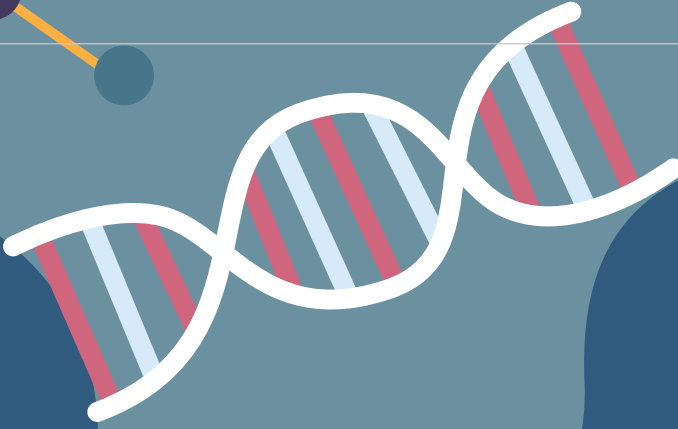
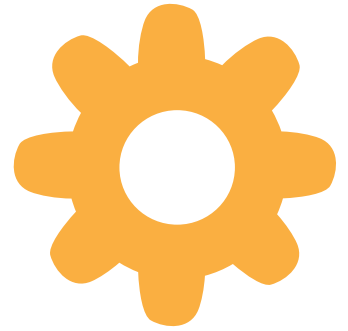
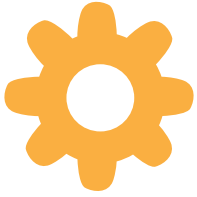




CIENCIA




- Polymorphisms of the ABC, SLC membrane transporter superfamilies and their pharmacokinetic effect

Polimorfismos de las superfamilias de

TRANSPORTADORES DE MEMBRANA ABC, SLC Y SU EFECTO FARMACOCINÉTICO

35

www.udlap.mx

Por:  Yessica Zapata-Vázquez • Blanca P. Lazalde-Ramos • Marisol Galván-Valencia • Martha G. Sosa-Macías • Argelia López-Luna

RESUMEN

La variabilidad interindividual se asocia con la respuesta a fármacos y el fallo terapéutico, por lo cual, los estudios farmacogenómicos se han incrementado en los últimos años. Se realizó una revisión bibliográfica sistemática de artículos científicos en la base de datos PubMed, sobre el efecto de los polimorfismos de los transportadores de membrana sobre la farmacodinamia y farmacocinética en el periodo comprendido de enero de 2005 a noviembre de 2019. Se encontró registro de 15,782 publicaciones sobre estudios farmacogenómicos en humanos, 26,234 publicaciones relacionadas a la familia ABC y 416 a la familia SLC. Sobre publicaciones en las cuales evaluaron los polimorfismos de los transportadores se obtuvo el registro de 3,895 sobre la familia de transportadores ABC y 321 de la familia SLC. Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) que presentan los transportadores se asociaron a las modificaciones en la farmacocinética y/o farmacodinamia de los diferentes fármacos. Los investigadores mostraron mayor interés por el estudio de los polimorfismos de la familia de transportadores ABC sobre los polimorfismos de la familia SLC.



Zapata-Vázquez Y. et al. (2020). Polimorfismos de las superfamilias de transportadores de membrana ABC, SLC y su efecto farmacocinético. *Entorno UDLAP*, 12.

 **Recibido:** 29 de noviembre de 2019  **Aceptado:** 10 de junio de 2020

¿QUÉ ES FARMACOGENÓMICA?

36

Septiembre/ Diciembre 2020



1

Ciencia que investiga la influencia entre la variación genética y

2

La respuesta individual de los pacientes a ciertos fármacos con la finalidad de mejorar la efectividad de los tratamientos farmacológicos.

◆◆ PALABRAS CLAVE

Farmacogenómica · Transportadores de unión a ATP · Transportador de soluto · SNP

◆◆ ABSTRAC

Interindividual variability is associated with the response to drugs and therapeutic failure, therefore, pharmacogenomic studies have increased in recent years. A systematic bibliographic review of scientific articles in the PubMed database was carried out on the pharmacodynamics and pharmacokinetic effect of membrane transporters in the period from January 2005 to November 2019. We found 15,782 articles published about pharmacogenomic studies conducted in humans, 26,234 publications related to the ABC family and 416 to the SLC family. About publications in which they evaluated the polymorphisms of the transporters, the registration of 3,895 on the ABC family of transporters and 321 of the SLCs family was obtained. Single nucleotide polymorphisms

(SNPs) exhibited by transporters were associated with changes in the pharmacokinetics and / or pharmacodynamics of the different drugs. The researchers showed greater interest in studying the ABC transporter family polymorphisms over the SLC family polymorphisms.

◆◆ KEYWORDS

Pharmacogenomic · ATP binding cassette · Solute carrier · SNP

◆◆ INTRODUCCIÓN

La farmacogenómica es la ciencia que investiga la influencia entre la variación genética y la respuesta individual de los pacientes a ciertos fármacos con la finalidad de mejorar la efectividad de los tratamientos farmacológicos. La variabilidad de expresión y función de las distintas enzimas involucradas en los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos constituye el núcleo principal de estudio de la farmacogenómica (Löscher *et al.*, 2009; Moyer *et al.*, 2017).

A NIVEL MUNDIAL CERCA DE 2 millones DE PACIENTES EXPERIMENTAN REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS POR AÑO Y LA EFICACIA DE LOS FÁRMACOS ES DEL 50-60%

A nivel mundial cerca de dos millones de pacientes experimentan reacciones adversas a medicamentos por año y la eficacia de los fármacos es del 50-60% (O'Donnell *et al.*, 2017).

Las diferencias interindividuales en la respuesta a los medicamentos se han asociado a los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), los cuales constituyen la forma más recurrente de variaciones de secuencia en el genoma humano y pueden modificar los mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos (Orlandi *et al.*, 2018).

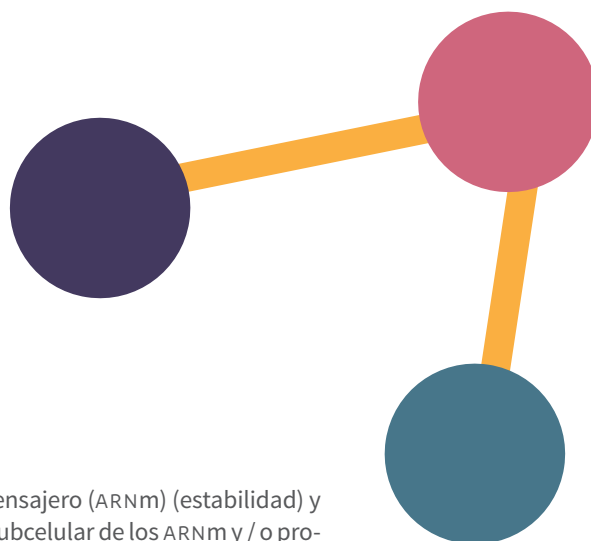
Los SNP (*single nucleotide polymorphism*, por sus siglas en inglés y pronunciado «esníp») son una variación genética en la secuencia de ADN entre individuos de la misma especie, la cual se encuentra con una frecuencia superior al 1% (por debajo de esto, se llama mutación). El tipo más común de polimorfismo implica la variación en un solo par de bases. Los SNP pueden cambiar los aminoácidos codificados (no anónimos) o pueden ser silenciosos (sinónimos) o simplemente aparecer en las regiones no codificantes. Pueden influir en la actividad del promotor (expresión génica), la conforma-

ción del ARN mensajero (ARNm) (estabilidad) y la localización subcelular de los ARNm y/o proteínas (Shastri *et al.*, 2009).

Los polimorfismos genéticos son causantes de cambios funcionales en la proteína codificada, se dividen en cuatro tipos de metabolizadores: metabolizadores pobres (PM, poor metabolizer), metabolizadores normales (EM, extensive metabolizer), metabolizadores intermedios (IM, intermediate metabolizer) y metabolizadores ultrarrápidos (UM, ultrarapid metabolizer); relacionados con cambios en la respuesta de un paciente frente a terapias farmacológicas (Velez *et al.*, 2018).

Los individuos con el fenotipo PM no son capaces de realizar la conversión del fármaco activo en metabolitos inactivos, lo que lleva a un riesgo de toxicidad. Los PM corresponden a homocigotos para los alelos no funcionales, lo cual genera una proteína ausente o sin función. Los EM son individuos homocigotos para los alelos de función normal (Bakhouché *et al.*, 2012). Los IM son individuos heterocigotos, presentando un alelo funcional y otro con actividad reducida. Estos tipos de metabolizadores presentan una reducción en la capacidad de transformar el fármaco activo a metabolitos inactivos, además de que aumenta el riesgo de tener niveles séricos más altos del fármaco activo en la sangre, causando toxicidad en dichos individuos y los UM son individuos que transforman los fármacos muy rápidamente. Portan más de dos copias de los alelos funcionales (Scott *et al.*, 2011).

Debido a que el metabolismo de los fármacos no podía dar cuenta de toda la variabilidad en la respuesta a medicamentos, se exploraron otros procesos que pudieran también ser determinantes en la variabilidad de la respuesta de los medicamentos. Los transportadores son proteínas responsables de ayudar a atravesar a las moléculas de fármacos a través de



las membranas biológicas y, por lo tanto, juegan un papel clave en los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos. Existen dos superfamilias principales de proteínas transportadoras: el transportador de solutos (SLC) y la familia de transportadores de casete de unión a ATP (ABC) (Fisel *et al.*, 2017; Pérez, 2017).

La finalidad de presente trabajo fue realizar una recopilación bibliográfica en la base de datos PubMed sobre los polimorfismos de las superfamilias de transportadores de membrana ABC, SLC y su efecto farmacocinético, en el periodo comprendido de enero de 2005 a octubre de 2019 y así evidenciar el impacto de los SNP de los transportadores de membrana sobre la respuesta a los fármacos.

● **Materiales y métodos**

Se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos PubMed (Publicaciones médicas) de la Biblioteca Nacional de Medicina del Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI). La búsqueda se realizó utilizando las palabras clave: farmacogenómica, transportadores, fármacos, SLC, ABC y SNP. La información se filtró por periodo de tiempo, tipo de artículos y especie, considerándose sólo los artículos originales publicados de enero de 2005 hasta octubre de 2019 en humanos.

● **Resultados**

El término farmacogenómica surgió en 1998, sin embargo, no fue hasta el 2003, gracias a la secuenciación completa del código genético humano, que cobró mayor relevancia, por lo que a partir de ese año el número de publicaciones en el área de la farmacogenómica fue en incremento.

En el periodo evaluado, enero 2005 a octubre de 2019, el número de publicaciones sobre

EL TÉRMINO FARMACOGENÓMICA
SURTIÓ EN

1998,
SIN EMBARGO, NO FUE HASTA EL
2003,

GRACIAS A LA SECUENCIACIÓN
COMPLETA DEL CÓDIGO
GENÉTICO HUMANO, QUE
COBRÓ MAYOR RELEVANCIA,
POR LO QUE A PARTIR DE
ESE AÑO EL NÚMERO DE
PUBLICACIONES EN EL ÁREA DE
LA FARMACOGENÓMICA FUE EN
INCREMENTO.

farmacogenómica se vio incrementado, presentándose el mayor número de publicaciones sobre este tema en el 2017 con un total de 1,624 publicaciones en la base PubMed (figura 1, panel A).

En el mismo periodo de tiempo, en la base PubMed se registraron 26,234 artículos publicados sobre la familia de transportadores ABC y 416 artículos de la familia de transportadores SLC. El número de publicaciones sobre la familia de transportadores ABC se incrementó de forma paulatina conforme pasaron los años, siendo el periodo comprendido de los años 2013 al 2015 donde se presentó el mayor número de publicaciones sobre este tema (figura 1, panel B).

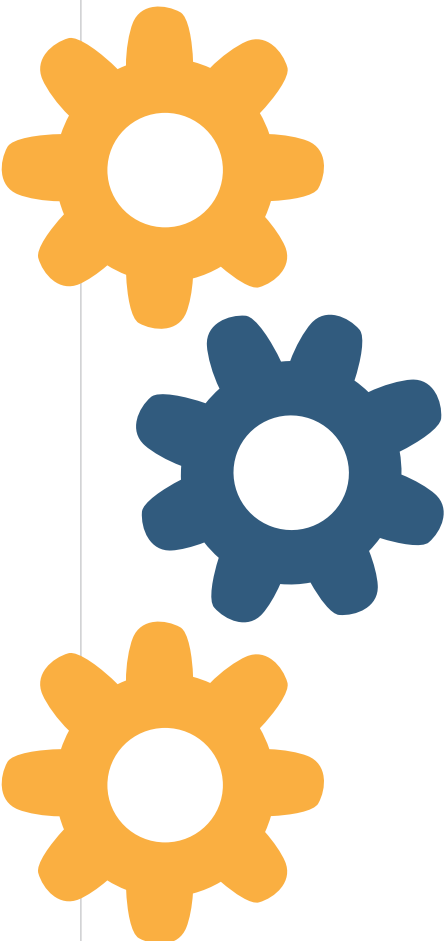
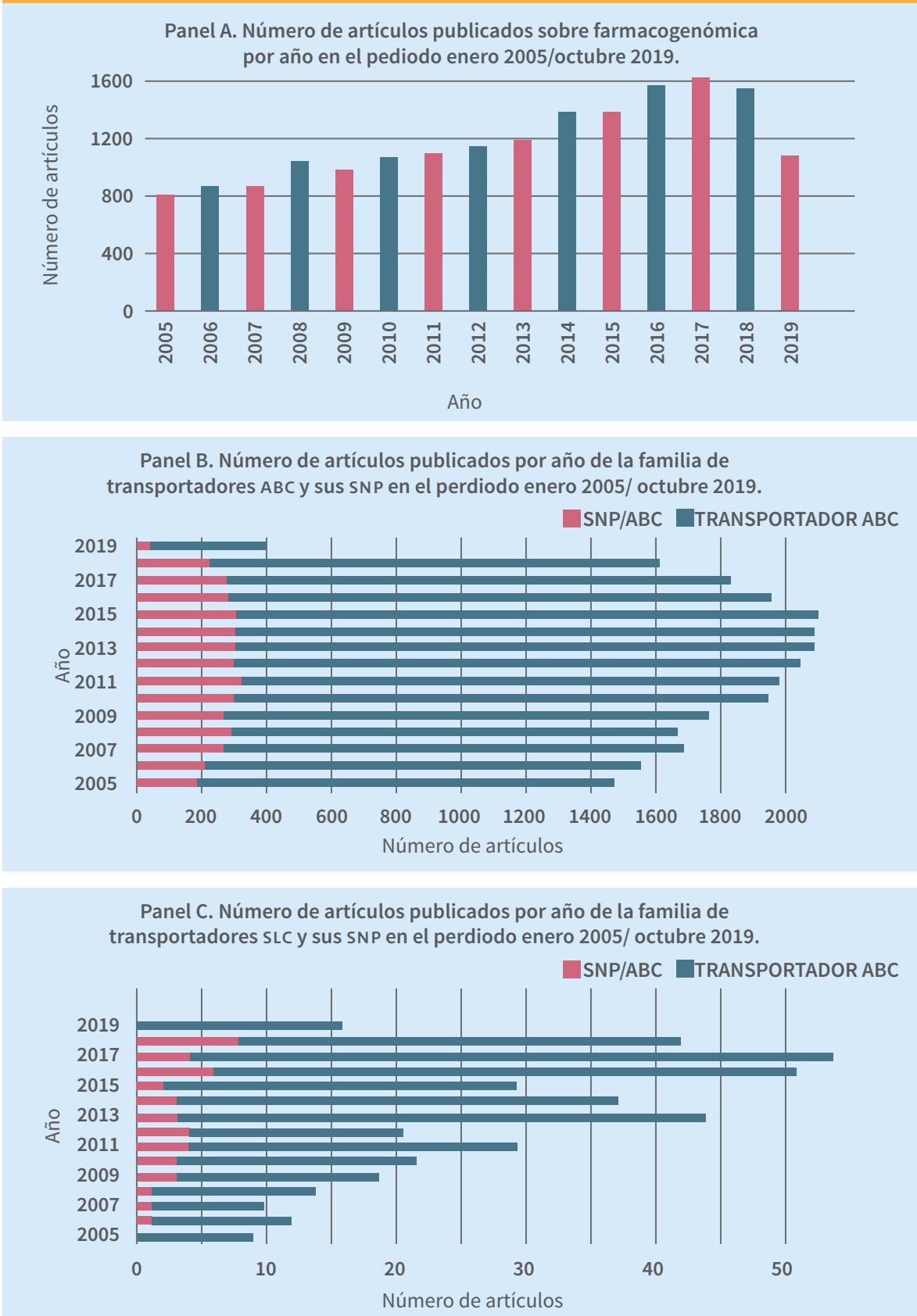
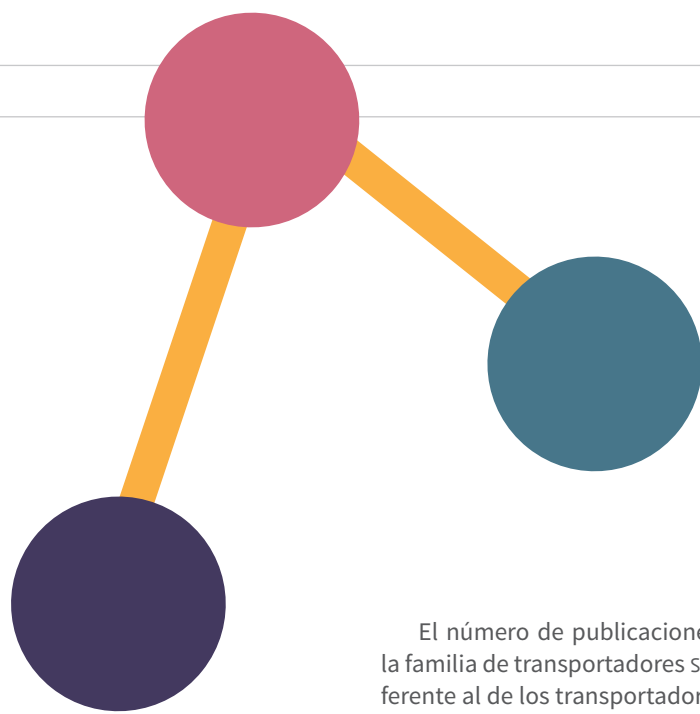


Figura 1. Número de publicaciones registradas en la base PubMed en el periodo comprendido de enero 2005 a octubre 2019.



Distribuidas por año sobre los temas farmacogenómica, transportadores de la familia ABC y SLC, así como SNP de la familia de estos transportadores. Panel A: número de artículos publicados sobre farmacogenómica por año en el periodo enero 2005 / octubre 2019. Panel B: número de artículos publicados por año de la familia de transportadores ABC y sus SNP en el periodo enero 2005 / octubre 2019. Panel C: número de artículos publicados por año de la familia de transportadores SLC y sus SNP en el periodo enero 2005 / octubre 2019.



LOS TRANSPORTADORES DE MEMBRANA DEPENDIENTES DE ATP (ABC) SON UNA SUPERFAMILIA DE PROTEÍNAS, EN EL GENOMA HUMANO EXISTEN 49 GENES LOS CUALES SE DIVIDEN EN SIETE SUBFAMILIAS LLAMADAS ABCA-ABCG (BEKER ET AL., 2007; VASILIOU ET AL., 2009; COOPER ET AL., 2011).

El número de publicaciones por año de la familia de transportadores SLC fue muy diferente al de los transportadores ABC. Como se observa en la figura 1, panel C, en el periodo comprendido de 2005 al 2011 la tendencia es al incremento en el número de publicaciones, sin embargo, en el 2012 el número de publicaciones disminuyó drásticamente, incrementando nuevamente en el siguiente año, sin embargo, en los años subsecuentes vuelve a disminuir el número de publicaciones, siendo el 2017 la mayor producción académica registrada sobre la familia de transportadores SLC (figura 1, panel C).

El total de publicaciones en el periodo evaluado sobre los SNP de la familia de transportadores ABC fue de 3,895, siendo el 2019 donde se mostró el menor registro de publicaciones (414 publicaciones) y el 2011 el mayor registro (321 publicaciones) (figura 1, panel B).

En contraste, el registro de publicaciones sobre los SNP de la familia de transportadores SLC fue mucho menor que el de la familia ABC (47 publicaciones), siendo el 2013 y el 2018 donde se observó el mayor número de registros (figura 1, panel C).

● **Transportadores dependientes de ATP: ABC**

Los transportadores de membrana dependientes de ATP (ABC), son una superfamilia de proteínas, en el genoma humano existen 49 genes los cuales se dividen en siete subfamilias llamadas ABCA-ABCG (Beker *et al.*, 2007; Vasiliou *et al.*, 2009; Cooper y Hausmn, 2011), todos los transportadores ABC comparten una estructura común que se caracteriza por estar compuesta por dos dominios transmembrana y dos dominios de unión a ATP citosólicos (Loo *et al.*, 2003).

Los transportadores ABC se subdividen a su vez en siete clases o subfamilias (A-G) según la homología de su secuencia: ABCA tiene doce miembros; ABCB tiene once miembros; ABCC tiene trece miembros; ABCD tiene cuatro miembros; ABCE tiene un miembro; ABCF tiene tres miembros y ABCG tiene cinco miembros (Villar *et al.*, 2014). Dentro de esta superfamilia de transportadores se incluye la glicoproteína P (P-gp), la proteína de resistencia a múltiples fármacos (MDR1), proteína resistente al cáncer de mama (BCRP) o proteína de resistencia a mitoxantrona (Pérez *et al.*, 2017; Loo *et al.*, 2003). Los transportadores ABC se caracterizan por tener una amplia especificidad de sustrato (Schumacher y Benndorf, 2017).

La función principal de los transportadores ABC es el transporte activo dependiente de ATP de un amplio espectro de sustratos que incluyen aminoácidos, azúcares, iones de metales pesados y conjugados, péptidos, lípidos, polisacáridos, xenobióticos y fármacos quimioterapéuticos a través de las membranas celulares. En humanos, también se ha demostrado que funcionan como canales iónicos y receptores (Dean *et al.*, 2001; Rees *et al.*, 2009).

Se han identificado diferentes sustratos e inhibidores con relevancia clínica en su mayoría antiepilépticos y antivirales (Pérez *et al.*, 2017). El transportador más estudiado es la glicoproteína-P, cuya expresión en varios tejidos normales sugiere su importante papel en la excreción de metabolitos a la orina, bilis y lumen intestinal, mientras que en la barrera hemato-encefálica limita la acumulación de varias drogas en el cerebro (Quiñones *et al.*, 2017).

Los transportadores ABC tienen mayor expresión en tejidos endoteliales que aíslan ciertos órganos, como es el caso de la barrera hematoencefálica y en órganos con altas tasas metabólicas (Schumacher y Benndorf, 2017),

Tabla 1. Cambios farmacocinéticos y/o farmacodinámicos asociados a los polimorfismos de los transportadores ABC.

Transportador Polimorfismo	Sustrato	Población de estudio	Enfoque experimental	Efecto del polimorfismo	Referencia
ABCG2 c.421C>A (rs2231142)	Atorvas- tatina	Sujetos sanos (n = 32)	Gen candidato; perfil farmaco- cinético completo	Aumento AUC	(Keskitalo et al., 2009)
	Rosivas- tatina	Sujetos sanos	Gen candidato; perfil farmaco- cinético completo	Aumento C _{Max} y AUC	(Pasanen et al., 2006; Lee et al., 2005)
	Rosivas- tatina	Sujetos sanos (n = 32)	Gen candidato; perfil farmaco- cinético completo	Aumento C _{Max} y AUC	(Chen et al., 2015)
ABCC5 (rs3749438, rs2292997A, rs10937158) ABCG1 (rs225440T)	Irino- tecán	Pacientes con cáncer colorrectal (n = 167)	Gen candidato; escala de dosis	Toxicidad asociada con la farmacocinética de Irinotecán Neutropenia	(Chen et al., 2015)
ABCC1 (rs35626, rs35628) ABCC2 (rs2273697, rs3740065, rs717620) ABCB1 (rs1045642, rs1128503, rs2032582) ABCG2 (rs2231142)	Alvocidib	Pacientes con cáncer de mama (n = 222)	Gen candidato; estudio de cohorte poblacional	Actividad de transporte intestinal significativa- mente reducida Resistencia al flavopiri- dol en células de cáncer de mama	(Al-Eitan et al., 2019)
ABCC8 (rs757110)	Met- formina y glime- pirida	Pacientes con DMT2 (n = 122)	Estudio observa- cional transversal no intervencio- nista	Hipoglucemia	(Ebid et al., 2019)
ABCC2 1249G > A (rs2273697)	Defera- sirox	Sujetos sanos (n=38)	Gen candidato	AUCO-72h disminuido un 42%, CI 65% mayor, T1/2 59% más corta	(Kangna et al., 2019)

AUC: área bajo la curva, Cmax: concentración máxima, CI: aclaramiento renal, T_{1/2}: tiempo de vida media, DMT2: diabetes mellitus tipo 2.

como es el caso del intestino e hígado, siendo determinantes críticos en la disposición y respuesta de fármacos en especial los transportadores ABCB1, ABCC1 / 2 y ABCG2 (Marui *et al.*, 1993).

ABCB1, ABCC2 y ABCG2 tienen localización apical (Moore *et al.*, 2013), mientras que ABCC1 se localiza basolateralmente (Timmins *et al.*, 2005). Estos cuatro transportadores desempeñan papeles fundamentales en la farmacocinética y toxicocinética de los xenobióticos, lo cual se ha demostrado con base en sus especificidades de sustrato, patrones de expresión específicos de tejidos y células (Brown *et al.*, 2010; Serfaty *et al.*, 1994).

Los genes transportadores de casete de unión a ATP (ABC) se han relacionado con la progresión del cáncer de mama (Al-Eitan *et al.*, 2019), farmacoresistencia en epilepsia (Grewal *et al.*, 2017) y enfermedades cardiovasculares (Nicholas *et al.*, 2015).

Las enfermedades cardiovasculares (enfermedad de las arterias coronarias, cardiopatía isquémica y enfermedades cerebrovasculares) son una de las principales causas de muerte en el mundo (Nicholas *et al.*, 2015). Algunos transportadores de la familia ABC se han relacionado con la patogénesis de las enfermedades vasculares ateroscleróticas, debido a que 20 de los 49 transportadores ABC humanos intervienen en el transporte de lípidos, así como en la homeostasis endotelial vascular, la regulación de la presión arterial y la producción y agregación de plaquetas (Schumacher y Benndorf, 2017).

ABCA1 es crucial para la formación de lipoproteínas de alta densidad (HDL), también se encarga de la salida celular de colesterol, lípidos y macrófagos de las células endoteliales vasculares. La disfunción de ABCA1 disminuye

significativamente los niveles séricos de HDL y, por lo tanto, afectará drásticamente las funciones del transporte de colesterol y lípidos. Se han descrito veinte mutaciones diferentes en el gen ABCA1, todas asociadas con un fenotipo similar a la enfermedad de Tángrer, la cual se caracteriza por ausencia de HDL sérico junto con hipertrigliceridemia y una reducción en los niveles séricos de LDL (Serfaty *et al.*, 1994; Cohen *et al.*, 2004).

ABCB4 se encarga de la regulación hepática de la secreción de fosfatidilcolina en la bilis; captación de partículas aterogénicas en células de Kupffer y macrófago, siendo capaz de influir en los niveles de colesterol y la formación de células espumosas (Pennings *et al.*, 2007).

ABCA5 se expresa en monocitos / macrófagos, cardiomiocitos, oligodendrocitos y astrocitos del cerebro, aún no está claro si ABCA5 juega o no un papel importante en la patogénesis de enfermedades cardiovasculares (Petry *et al.*, 2006).

ABCG1 es un potente transportador de colesterol y oxisterol, capaz de transferir colesterol de macrófagos o células endoteliales vasculares a partículas de HDL maduras, la disfunción de ABCG1 da como resultado un deterioro del colesterol celular y del flujo de lípidos (Cuchel y Rader *et al.*, 2006; Tabas I, 2005).

Se ha demostrado indirectamente, mediante estudios de inhibición e inducción en voluntarios sanos y pacientes, que los transportadores están involucrados en la eficacia y toxicidad de los fármacos. Los polimorfismos genéticos causan una expresión y/o función alterada de transportadores (DeGorter *et al.*, 2012).

En la tabla 1, se muestra la recopilación de los datos obtenidos de las diversas publicaciones referentes a los cambios farmacocinéticos

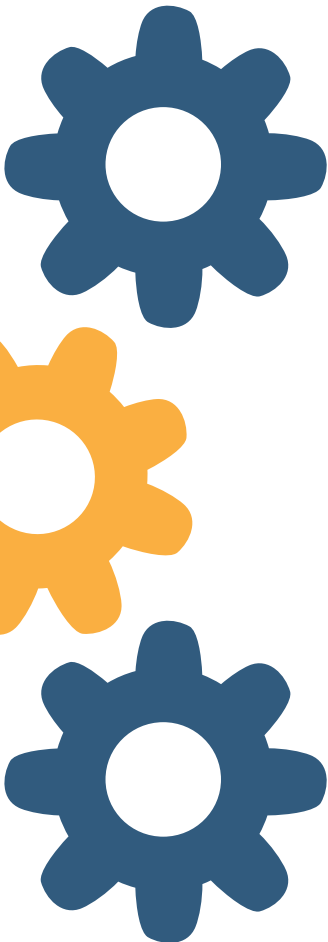


Tabla 2. Cambios farmacocinéticos y/ o farmacodinámicos asociados a los polimorfismos de los transportadores SLC.

Transportador Polimorfismo	Sustrato	Población de estudio	Enfoque experimental	Efecto del polimorfismo	Referencia
OCT1 R61C (rs12208357) G401S (rs34130495) 420del (rs72552763) G465R (rs34059508)	Metformina	Sujetos sanos (n = 20)	Gen candidato; perfil farmacocinético completo	Aumento C _{Max} y AUC	(Tzvetkov et al., 2009)
		Sujetos sanos (n = 21)	Gen candidato; test oral de tolerancia a la glucosa	Aumento en el nivel de glucosa en plasma	(Chen et al., 2009)
		Pacientes con ovario poliquistico (n = 150)	Gen candidato; estudio prospectivo de cohorte de población	Efecto reducido sobre el colesterol total, los triglicéridos y los niveles de insulina	(Gambineri et al., 2010)
OCT1 (rs622342)	Metformina	Pacientes diabéticos (n = 102)	Gen candidato; estudio retrospectivo de cohorte de población	Aumento en la medición de HbA1c	(Becker et al., 2009)
OCT2 c.808G>T (rs316019)	Metformina	Pacientes sanos	Gen candidato; perfil farmacocinético completo	Reduce el Cl _{renal} de metformina; Aumento de C _{Max} y AUC	(Chen et al., 2009; Wang et al., 2008; Song et al., 2008)
OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, y MATE1	Metformina	Pacientes sanos (n = 103)	Gen candidato; Perfil farmacocinético completo	Aumento de secreción renal por variantes OCT	(Toyama et al., 2010)
MATE1 MATE2-K	Metformina	Pacientes diabéticos (n = 48)	Gen candidato; Perfil farmacocinético escaso	Sin efecto	(Voora et al., 2009)
MATE1 (rs2289669)	Metformina	Pacientes diabéticos (n = 116)	Gen candidato; estudio de cohorte poblacional	Disminución de HbA1c	(Becker et al., 2009)
		Pacientes diabéticos (n = 98)	Gen candidato; Estudio de cohorte poblacional	Disminución de HbA1c en pacientes con polimorfismo OCT1 rs622342	(Becker et al., 2009)
SLCO1B1 c.521T>C (rs4149056)	Atorvastatina	Sujetos sanos	Gen candidato; perfil farmacocinético completo	Aumento C _{Max} y AUC	(Pasanen et al., 2006; Lee et al., 2005)
		Pacientes sanos (n = 509)	Gen candidato; escala de dosis	Aumento de la incidencia de toxicidad muscular	(Brunham et al., 2011)
		Pacientes sanos (25 casos, 84 controles)	Gen Candidato; estudio casos-controles	Sin asociación con toxicidad muscular	(Hu et al., 2010)
SLCO1B1 c.521T>C	Rosuvastatina	Pacientes sanos (n = 386)	Gen candidato (61 genes)		(Tomlinson et al., 2010)
		Pacientes hipercolesterolemicos (n = 305)	Gen Candidato	Reducción de LDL-c	(Bailey et al., 2010)
		Pacientes con infarto al miocardio (n = 601)	Gen candidato (6 genes); subestudio de RCT		(Link et al., 2008)

SLC01B1 c.521T>C	Simvastatina	Sujetos sanos (n = 32)	Gen candidato; Perfil farmacocinético completo	Aumento C _{Max} y AUC.	(Pasanen <i>et al.</i> , 2006)
		Pacientes DMT2 (85 casos, 90 controles)	Estudio de asociación de genoma completo; sub estudio de RCT	Aumento de la incidencia de toxicidad muscular	(Donnelly <i>et al.</i> , 2011)
		Pacientes DMT2 (25 casos, 84 controles)	Gen candidato; estudio casos-contrroles	Aumento de la incidencia de toxicidad muscular	(Hu <i>et al.</i> , 2010)
		Pacientes DMT2 (n = 509)	Gen candidato; escala de dosis	Aumento de la incidencia de toxicidad muscular	(Brunham <i>et al.</i> , 2011)
		Pacientes diabéticos (n = 4,196)	Gen candidato; estudio de cohorte poblacional	Aumento de la incidencia de intolerancia a las estatinas	(Brunham <i>et al.</i> , 2011)
OAT4 PEPT2	Actinomicina D.	In Vitro células HEK293	Gen candidato	Mayor acumulación del fármaco intracelular	(Kim <i>et al.</i> , 2018)
SLC22A2 (rs624249) SLC28A2 (rs1060896)	Metotrexato	Pacientes con artritis reumatoide (n = 352)	Estudio de cohorte poblacional	No se encontró asociación entre los polimorfismos y las eficacia o toxicidad del MTX	(Eektimmerman <i>et al.</i> , 2018)
SLC22A1 (rs622342) ABCC8 (rs757110)	Metformina y glimepirida	Pacientes con DMT2 (n = 122)	Estudio observacional transversal no intervencionista	Hipoglucemia	(Ebid <i>et al.</i> , 2019)

AUC: área bajo la curva, Cmax: concentración máxima, CL: aclaramiento renal, T_{1/2}: tiempo de vida media, AR: artritis reumatoide, MTX: metotrexato, DMT2: diabetes mellitus tipo 2; RCT: randomizado controlado trial; LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

¿QUÉ HACEN LOS TRANSPORTADORES ABC?

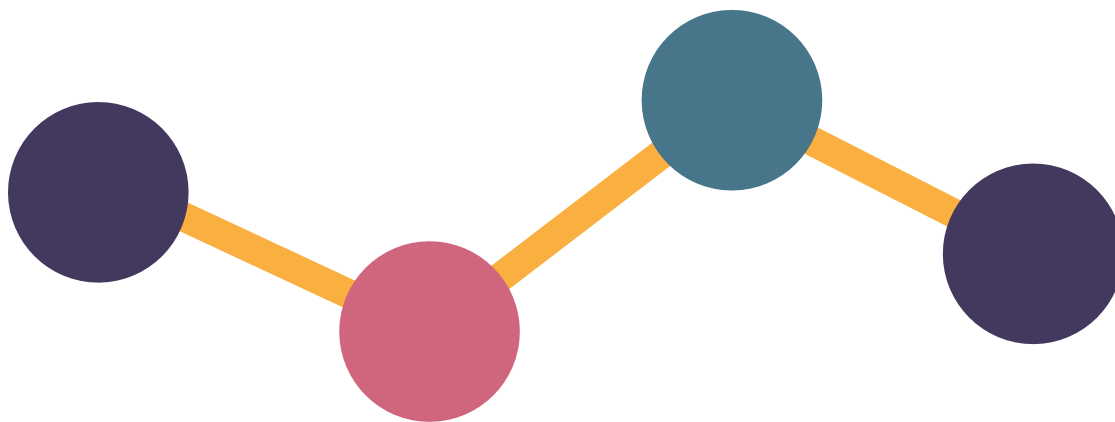
LA FUNCIÓN
PRINCIPAL DE LOS
TRANSPORTADORES
ABC ES EL TRANSPORTE
ACTIVO DEPENDIENTE
DE ATP

De un amplio
espectro de
sustratos que
incluyen:

- Aminoácidos
- Azúcares
- Iones de metales
pesados y conjugados
- Péptidos
- Lípidos
- Polisacáridos
- Xenobióticos
- Fármacos
quimioterapéuticos

A través de las
membranas celulares.

Se han identificado
diferentes sustratos
e inhibidores con
relevancia clínica
en su mayoría
antiepilépticos y
antivirales
(Pérez *et al.*, 2017).



y/o farmacodinámicos asociados a los polimorfismos de los transportadores ABC.

● Transportadores de soluto: SLC

Los SLC constituyen la segunda familia más grande de proteínas de membrana en el genoma humano con más de cuatrocientas proteínas clasificadas en 65 subfamilias de acuerdo con la similitud de secuencias que codifican proteínas de transporte facilitado y transportadores activos secundarios acoplados con iones (Mao y Qingcheng, 2008; Hediger *et al.*, 2004; Schaller y Lauschke, 2019). Los transportadores SLC dependen de un gradiente electroquímico para facilitar el movimiento de sustratos a través de las membranas, o de gradientes iónicos generados por bombas dependientes de ATP para transportar sustratos contra el gradiente de concentración. Los sustratos para los transportadores SLC incluyen cationes, aniones, compuestos neutros y zwitterion (Roth *et al.*, 2012).

El transporte de medicamentos relacionados con la familia de transportadores SLC incluye principalmente la subfamilia de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP/SLCO), a los transportadores de aniones orgánicos (OAT/SLC22As), transportador de ubicación orgánica (OCT/SLC22As), transportadores de cationes orgánicos/carnitina (OCTNS / SLC22As), transportadores de péptidos (PEPTS/SLC15As) y transportadores de extrusión de toxinas y de múltiples fármacos (MATES/SLC47As) (Loo *et al.*, 2003; Staud *et al.*, 2012; Liu, 2019).

Muchos transportadores SLC sirven de blanco farmacológico o participan en la absorción y disposición de los fármacos (Loo *et al.*, 2003). La subfamilia OATP/SLCO y la subfamilia OCT/SLC22As y transportadores (OCT/OCTN), desempeñan un papel fundamental en la eficacia

de diversos fármacos, lo que involucra su farmacocinética y farmacodinámica (Roth *et al.*, 2012; Zhou *et al.*, 2017).

Los sustratos exógenos clásicos de OATPS incluyen agentes contra el cáncer como imatinib y metotrexato, inhibidores de proteasa del VIH y estatinas (Clarke y Cherrington, 2012; Kalliokoski y Niemi *et al.*, 2009). La proteína OATP1A2 codificada por el gen *SLCO1A2*, el cual regula la excreción de fármacos en la bilis y la secreción en la orina, así como la permeación en la barrera hematoencefálica (Gao *et al.*, 2000).

OATP1B1 se expresa principalmente en la membrana sinusoidal de hepatocitos humanos, donde media la aceptación celular de compuestos orgánicos anfífilos de una manera independiente del sodio y ATP, contiene un SNP (rs4149056, *SLCO1B1* * 5) que produce un cambio de valina a alanina en el aminoácido 174, que influye en la captación hepática de simvastatina (Hartkoorn *et al.*, 2010; Jhun *et al.*, 2019).

La proteína *OATP1B3*, codificada por el gen *SLCO1B3*, se localiza en la membrana basolateral de los hepatocitos, no se tiene información suficiente de las variaciones de *OATP1B3* en la farmacocinética (Hagenbuch *et al.*, 2008).

OATP2B1 se expresa abundantemente en la membrana de los hepatocitos, así como en varios tejidos como el sincitiotrofoblasto, intestino, queratinocitos, glándula mamaria, sangre barrera cerebral y corazón (Tamai *et al.*, 2000).

Los OAT se localizan en riñón e hígado, son responsables de la aceptación de un amplio espectro de sustancias incluyendo fármacos contra el cáncer, antibióticos y antihipertensivos.

El gen *SLC22A1* que codifica al transportador de cationes orgánicos 1 (OCT1), se encarga del transporte de fármacos antidiabéticos (Metformina), antiviral (aciclovir) y anticancerígenos



LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

(enfermedad de las arterias coronarias, cardiopatía isquémica y enfermedades cerebrovasculares) son una de las principales causas de muerte en el mundo (Nicholas *et al.*, 2015).

(Actinomicina D) (Sanchez *et al.*, 2018; Dujic *et al.*, 2017), es altamente polimórfico, y se ha informado que está asociado con afecciones en la farmacodinámica, pero no en la farmacocinética de la metformina (Christensen *et al.*, 2015; Zamek *et al.*, 2017).

OCT2 media el transporte de dopamina, serotonina, histamina y otros neurotransmisores; por lo tanto, el deterioro de la actividad de los OCT2 contribuye a las disfunciones neurológicas en humanos (Busch *et al.*, 1998).

En los últimos años se ha incrementado la importancia de los transportadores de esta familia, debido a los polimorfismos que pueda presentar el transportador, lo cual puede afectar la eficacia y toxicidad del sustrato farmacológico, ya sea por cambios farmacocinéticos o farmacodinámicos (DeGorter *et al.*, 2012).

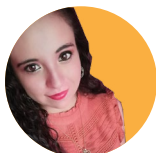
En la tabla 2 se muestran la recopilación de los datos obtenidos de las diversas publicaciones referentes a los cambios farmacocinéticos y/o farmacodinámicos asociados a los polimorfismos de los transportadores SLC.

AUC: área bajo la curva, C_{max}: concentración máxima, CL: aclaramiento renal, T_{1/2}:

tiempo de vida media, AR: artritis reumatoide, MTX: metrotexato, DMT2: diabetes mellitus tipo 2; RCT: randomizado controlado trial; LDL-C: colesterol de lipoproteínas de baja densidad.

CONCLUSIÓN

Existen dos superfamilias de transportadores que han sido estudiadas a lo largo del tiempo, predominando el número de publicaciones sobre los transportadores de la familia ABC sobre los SLC. Los polimorfismos de un solo nucleótido que presentan los transportadores pueden modificar la farmacocinética y/o farmacodinamia de los diferentes fármacos, generando que el paciente sea metabolizador ultrarápido, rápido, intermedio o lento. Las pruebas farmacogenéticas pueden ayudar a identificar a los pacientes de atención primaria con mayor riesgo de toxicidad por medicamentos, ineffectividad o fracaso del tratamiento e informar al personal de salud la terapia farmacológica adecuada para cada paciente, sin embargo, a pesar de los nuevos hallazgos sobre este tema, la detección genética para informar el riesgo de medicación aún no es una práctica estándar.



Yessica Zapata-Vázquez

Licenciada en Química Farmacéutica Biológica por la Universidad Autónoma de Zacatecas (2018). Obtuvo el mejor promedio de la generación. Actualmente es estudiante de la maestría de Ciencia y Tecnología Química de la UAZ. zvqyesi@gmail.com



Blanca P. Lazalde-Ramos

Doctora en Biomedicina por la Universidad de Extremadura, España y doctora en Farmacología Médica y Molecular por la Universidad Autónoma de Zacatecas. Actualmente es docente investigadora de la UAZ y miembro del Sistema Nacional de Investigadores (SNI) nivel 1. Sus áreas de especialidad son la farmacocinética, farmacogenética y toxicogenética. blancalazalde@gmail.com



Marisol Galván-Valencia

Licenciada en Químico Farmacobiología por la Universidad Autónoma de Zacatecas, maestra en Fisiología y doctora en Ciencias con especialidad en neuropatología por el Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN (CINVESTAV). Actualmente es docente de licenciatura y posgrado en la UAZ, y participa en proyectos de investigación con productos naturales y nanomateriales. gavm001144@uaz.edu.mx



Martha G. Sosa-Macías

Licenciada en Química Farmacéutica Biológica de la UJED. Es egresada de la maestría en Ciencias Bioquímicas por el Instituto de Biotecnología de la UNAM. Doctora en Toxicología por el CINVESTAV. Es profesora titular C en el CIIDIR Unidad Durango del Instituto Politécnico Nacional y miembro del SNI nivel II. Su área de especialidad es la farmacogenética en poblaciones indígenas y farmacogenética placentaria. sosa.martha@gmail.com



Argelia López-Luna

Doctora en Ciencias por la Universidad Autónoma de Zacatecas-Medical College of Wisconsin, EE. UU., laboratorio de dermatología. Actualmente es docente de la UAZ, imparte materias de servicios farmacéuticos y dermatocosmetología. Es líder del cuerpo académico 239-toxicología y farmacia. Sus líneas de investigación son la farmacia y el estrés oxidativo. Además, es autora de numerosas publicaciones nacionales e internacionales. mariaa.lopez@uaz.edu.mx

REFERENCIAS

- Al-Eitan, L., Rababa'h, D., Alghamdi, M. y Khasawneh, R. (2019). Role of Four ABC Transporter Genes in Pharmacogenetic Susceptibility to Breast Cancer in Jordanian Patients. *Journal of oncology*, 64(25), 708.
- Bailey, K. M., Romaine, S. P., Jackson, B. M., Farrin, A. J. y Efthymiou, M. (2010). Hepatic metabolism and transporter gene variants enhance response to rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction: the GEOSTAT-1 Study. *Circ. Cardiovasc. Genet*, 3, 276-85.
- Bakhouch, H. y Slanař, O. (2012). Pharmacogenetics in Clinical Practice. *Prague Med Rep.*, 113, 251-261.
- Becker, M. L., Visser, L. E., van Schaik, R. H., Hofman, A., Uitterlinden, A. G. y Stricker, B. H. (2009). Genetic variation in the organic cation transporter 1 is associated with metformin response in patients with diabetes mellitus. *Pharmacogenomics J*, 9, 242-47.
- Becker, W., Kleinsmith, L. y Hardin, J. (2007). *El mundo de la célula*. Madrid: Pearson Educación, S. A.
- Brown, J. y Yu, L. (2010). Protein mediators of sterol transport across intestinal brush border membrane. *Subcell. Biochem*, 51,337-380.
- Brunham, L. R., Lansberg, P. J., Zhang, L., Miao, F. y Carter, C. (2011). Differential effect of the rs4149056 variant in SLCO1B1 on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin. *Pharmacogenomics J*, 10, 1038.
- Busch, A. E., Karbach, U., Miska, D., Gorboulev, V., Akhoundova, A., Volk, C., Arndt, P., Ulzheimer, J. C., Sonders, M. S., Baumann, C., Waldegger, S., Lang, F. y Koepsell, H. (1998). Human neurons express the polyspecific cation transporter hOCT2, which translocates monoamine neurotransmitters, amantadine, and memantine. *Mol. Pharmacol*, 54, 342-352.
- Chen, S., Villeneuve, L., Jonker, D., Couture, F., Laverdière, I., Cecchin, E., Innocenti, F., Toffoli, G., Lévesque, E. y Guillemette, E. (2015). ABCB5 and ABCG1 polymorphisms predict irinotecan-induced severe toxicity in metastatic colorectal cancer patients. *Pharmacogenetics and Genomics*, 25(12), 573-583.
- Chen, Y., Li, S., Brown, C., Cheatham, S. y Castro, RA. (2009). Effect of genetic variation in the organic cation transporter 2 on the renal elimination of metformin. *Pharmacogenet. Genomics*, 19, 497-504
- Christensen, M. M. H., Højlund, K. y Hother-Nielsen, O. (2015). Steady-state pharmacokinetics of metformin is independent of the OCT1 genotype in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*, 71, 691-697.
- Clarke, J. y Cherrington, N. (2012). Genetics or environment in drug transport: the case of organic anion transporting polypeptides and adverse drug reactions, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*, 8, 349-360.
- Cohen, J., Kiss, R., Pertsemlidis, A., Marcel, Y., McPherson, R. y Hobbs, H. (2004). Multiple rare alleles contribute to low plasma levels of HDL cholesterol. *Science*, 305, 869-872.

- Cooper, G. y Hausman, R. (2011). *La célula*. Madrid: Marbán.
- Cuchel, M. y Rader, D. (2006). Macrophage reverse cholesterol transport: Key to the regression of atherosclerosis? *Circulation*, 113, 2548-2555.
- Dean, M., Rzhetsky, A. y Allikmets, R. (2001). The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome Res.*, 11(7), 1156-66.
- DeGorter, M., Xia, C., Yang, J. y Kim, R. (2012). Drug Transporters in Drug Efficacy and Toxicity. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 52(1), 249-273.
- Donnelly, L. A., Doney, A. S., Tavendale, R., Lang, C. C. y Pearson, E. R. (2011). Common nonsynonymous substitutions in SLC1B1 predispose to statin intolerance in routinely treated individuals with type 2 diabetes: a go-DARTS study. *Clin. Pharmacol*, 89, 210-16.
- Dujic, T., Zhou, K. y Yee, S. W. (2017). Variants in pharmacokinetic transporters and glycemic response to metformin: a metgen Meta-Analysis. *Clin Pharmacol Ther*, 101, 763-772.
- Ebid, A., Ehab, M., Ismail, A., Soror, S. y Mahmoud, M. (2019). The influence of SLC22A1 rs622342 and ABC8 rs757110 genetic variants on the efficacy of metformin and glimepiride combination therapy in Egyptian patients with type 2 diabetes. *Journal of drug assessment*, 8(1), 115-121.
- Eektimmerman, F., Swen, J., Böhringer, S., Aslibekyan, S., Allaart, C. y Guchelaar, H. (2018). SLC04A1, SLC22A2 and SLC28A2 variants not related to methotrexate efficacy or toxicity in rheumatoid arthritis patients. *Pharmacogenomics*, 19, 7.
- Fisel, P., Nies, A., Schaeffeler, E. y Schwab, M. (2017). The importance of drug transporter characterization to precision medicine. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*, 13, 361-365.
- Gambineri, A., Tomassoni, F., Gasparini, D. I., Di, Rocco, A. y Mantovani, V. (2010). Organic cation transporter 1 polymorphisms predict the metabolic response to metformin in women with the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab*, 95, E204-8.
- Gao, B., Hagenbuch, B., Kullak-Ublick, G., Benke, D., Aguzzi, A. y Meier, P. (2000). Organic anion-transporting polypeptides mediate transport of opioid peptides across blood-brain barrier. *J. Pharmacol*, 294, 73-79.
- Grewal, G., Kukul, S., Kanojia, N., Madan, K., Saso, L. y Kukreti, R. (2017). In Vitro Assessment of the Effect of Antiepileptic Drugs on Expression and Function of ABC Transporters and Their Interactions with ABC2. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 22(10), 1484.
- Hagenbuch, B. y Gui, C. (2008). Xenobiotic transporters of the human organic anion transporting polypeptides (OATP) family. *Xenobiotica*, 38, 778-801.
- Hartkoorn, R., Kwan, W., Shallcross, V., Chaikan, A., Liptrott, N., Egan, D., Sora, E., James, C. E., Gibbons, S., Bray, P., Back, D., Khoo, S. y Owen, A. (2010). HIV protease inhibitors are substrates for OATP1A2, OATP1B1 and OATP1B3 and lopinavir plasma concentrations are influenced by SLC1B1 polymorphisms. *Pharmacogenet. Genomics*, 20, 112-120.
- Hediger, M. A., Romero, M. F., Peng, J. B., Rolfs, A., Takana, H. y Bruford, E. A. (2004). The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins. *Pflugers Arch*, 447, 465-68.
- Hu, M., Lui, S. S., Mak, V. W., Chu, T. T. y Lee, V. W. (2010). Pharmacogenetic analysis of lipid responses to rosuvastatin in Chinese patients. *Pharmacogenet. Genomics*, 20, 634-37.
- Jhun, E. H., Apfelbaum, J. L., Dickerson, D. M., Shahul, S., Knoebel, R., Danahey, K. y O'Donnell, P. H. (2019). Pharmacogenomic considerations for medications in the perioperative setting. *Pharmacogenomics*, 20(11), 813-827.
- Kalliokoski, A. y Niemi, M. (2009). Impact of OATP transporters on pharmacokinetics. *Br. J. Pharmacol*, 158, 693-705.
- Kangna, C., Guanghui, R., Chengcan, L., Yao, W., Yanan, T., Jing, Z., Yongjie, Z., Yang, L., Ning, L. y Xijing, Chn. (2019). ABC2 c.-24 C>T single-nucleotide polymorphism was associated with the pharmacokinetic variability of deferasirox in Chinese subjects, *Clin Pharmacol*, 1-9.
- Keskitalo, J. E., Zolk, O., Fromm, M. F., Kurkinen, K. J., Neuvonen, P. J. y Niemi, M. (2009). ABCG2 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. *Clin. Pharmacol. Ther*, 86, 197-203.
- Kim, H. Y., Veal, G. J. y Zhou, F. (2018). The role of solute carrier (SLC) transporters in actinomycin D pharmacokinetics in paediatric cancer patients. *Eur J Clin Pharmacol*, 74, 1575.
- Lee, E., Ryan, S., Birmingham, B., Zalikowski, J. y March, R. (2005). Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in white and Asian subjects residing in the same environment. *Clin. Pharmacol. Ther*, 78, 330-41.
- Link, E., Parish, S., Armitage, J., Bowman, L. y Heath, S. (2008). SLC1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study. *N. Engl. J. Med*, 359, 789-99.
- Loo, T., Bartlett, M. y Clarke, D. (2003). Simultaneous binding of two different drugs in the binding pocket of the human multidrug resistance P-glycoprotein. *J. Biol. Chem*, 278, 39706-39710.
- Löscher, W., Klotz, U. y Zimprich, F. (2009). The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia*, 50(1), 1-23.
- Liu, X. (2019). SLC Family Transporters. *Adv Exp Med Biol.*, 1141, 101-202. doi:10.1007/978-981-13-7647-4_3
- Mao y Qingcheng. (2008). BCRP/ABCG2 in the Placenta: Expression, Function and Regulation. *Pharmaceutical Research*, 25(6), 1244-55.
- Marui, N., Offermann, M., Swerlick, R., Kunsch, C., Rosen, C., Ahmad, M., Alexander, R. y Medford, R. (1993). Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) gene transcription and expression are regulated through an antioxidant-sensitive mechanism in human vascular endothelial cells. *J. Clin. Invest*, 92, 1866-1874.
- Moore, K., Sheedy, F. y Fisher, E. (2013). Macrophages in atherosclerosis: A dynamic balance. *Nat. Rev. Immunol*, 13, 709-721.
- Moyer, A. y Caraballo, P. (2017). The challenges of implementing pharmacogenomic testing in the clinic. *Expert Rev. Pharmacoeconomics Outcomes Res*, 17, 567-577.
- Nicholas, M., Townsend, N., Scarborough, P. y Rayner, M. (2015). Corrigendum to: Cardiovascular disease in Europe 2014: Epidemiological update. *Eur. Heart J*, 36, 794.
- O'Donnell, P., Wadhwa, N., Danahey, K., Borden, B., Lee, S., Hall, J. y Ra-

- tain, M. (2017). Pharmacogenomics Based Point-of-Care Clinical Decision Support Significantly Alters Drug Prescribing. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 102(5), 859-869.
- Orlandi, A., Chiara, M., Striano, P. y Parisi, P. (2018). Clinical reappraisal of the influence of drug-transporter polymorphisms in epilepsy. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 14(5).
- Pasanen, M. K., Neuvonen, M., Neuvonen, P. J. y Niemi, M. (2006). SLC01B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenet. Genomics*, 16, 873-79.
- Pennings, M., Hildebrand, R., Ye, D., Kunne, C., Vanberkel, T., Groen, A. y Vaneck, M. (2007). Bone marrow-derived multidrug resistance protein ABCB4 protects against atherosclerotic lesion development in LDL receptor knockout mice. *Cardiovasc. Res*, 76, 175-183.
- Pérez, M., Mayasí y García, J. (2017). Papel de la superfamilia ABC en la resistencia farmacológica. 16(2).
- Petry, F., Ritz, V., Meineke, C., Middel, P., Kietzmann, T., Schmitz, C. y Hirsch, K. (2006). Subcellular localization of rat Abca5, a rat ATP-binding-cassette transporter expressed in Leydig cells, and characterization of its splice variant apparently encoding a half-transporter. *Biochem. J*, 393, 79-87.
- Quiñones (2017). Farmacogenómica como herramienta fundamental para la medicina personalizada: aplicaciones en la práctica clínica. *Rev. Med. Chile*, 145, 483-500.
- Rees, D. C., Johnson, E. y Lewinson, O. (2009). ABC transporters: the power to change. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 10(3), 218-27.
- Roth, M., Obaidat, A. y Hagenbuch, B. (2012). OATPs, OATs and OCTs: the organic anion and cation transporters of the SLC0 and SLC22A gene superfamilies. *Br J Pharmacol*, 165(5), 1260-1287.
- Sanchez, H. E., Reyes, L. M. y Jiang, L. (2018). Genotypic and phenotypic factors influencing drug response in mexican patients with Type 2 diabetes mellitus. *Front Pharmacol*, 9, 320.
- Schaller, L., Lauschke, V. M. (2019). The genetic landscape of the human solute carrier (SLC) transporter superfamily. *Hum Genet.*, 138(11-12), 1359-1377. doi:10.1007/s00439-019-02081-x
- Schumacher, T. y Benndorf, R. (2017). ABC Transport Proteins in Cardiovascular Disease-A Brief Summary. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 22(4), 589.
- Scott, S. A., Sangkuhl, K., Gardner, E. E., Stein, C. M., Hulot, J. S. y Johnson, J. (2011). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for Cytochrome P450-2C19 (CYP2C19). *Genotype and Clopidogrel Therapy Clin Pharmacol Ther.*, 90, 328-332.
- Serfaty, C., Civeira, F., Lanzberg, A., Isaia, P., Berg, J., Janus, E., Smith, M., Pritchard, P., Frohlich, J. y Lees, R. (1994). Homozygous Tangier disease and cardiovascular disease. *Atherosclerosis*, 107, 85-98.
- Shastri, B. S. (2009). SNPs: impact on gene function and phenotype. *Methods Mol Biol*. 578, 3-22. doi:10.1007/978-1-60327-411-1_1
- Song, I. S., Shin, H. J., Shim, E. J., Jung, I. S. y Kim, W. Y. (2008). Genetic variants of the organic cation transporter 2 influence the disposition of metformin. *Clin. Pharmacol*, 84, 559-62.
- Staud, F., Cerveny, L. y Ceckova, M. (2012). Harmacotherapy in Pregnancy; Effect of ABC and SLC Transporters on Drug Transport across the Placenta and Fetal Drug Exposure. *J Drug Target*, 20(9), 736-63.
- Tabas, I. (2005). Consequences and therapeutic implications of macrophage apoptosis in atherosclerosis: The importance of lesion stage and phagocytic efficiency. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*, 25, 2255-2264.
- Tamai, I., Nezu, J., Uchino, H., Sai, Y., Oku, A., Shimane, M. y Tsuji, A. (2000). Molecular identification and characterization of novel members of the human organic anion transporter (OATP) family. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 273, 251-260.
- Timmins, J., Lee, J., Boudyguina, E., Kluckman, K. D., Brunham, L., Mulya, A., Gebre, A., Coutinho, J. M., Colvin, P. y Smith, T. (2005). Targeted inactivation of hepatic Abca1 causes profound hypoalipoproteinemia and kidney hypercatabolism of apoA-I. *J. Clin. Invest*, 115, 1333-1342.
- Tomlinson, B., Hu, M., Lee, V. W., Lui, S. S. y Chu, T. T. (2010). ABCG2 polymorphism is associated with the low-density lipoprotein cholesterol response to rosuvastatin. *Clin. Pharmacol*, 87, 558-62.
- Toyama, K., Yonezawa, A., Tsuda, M., Masuda, S. y Yano, I. (2010). Heterozygous variants of multidrug and toxin extrusions (MATE1 and MATE2-K) have little influence on the disposition of metformin in diabetic patients. *Pharmacogenet. Genomics*, 20, 135-38.
- Tzvetkov, M. V., Vormfelde, S. V., Balen, D., Meineke, I. y Schmidt, T. (2009). The effects of genetic polymorphisms in the organic cation transporters OCT1, OCT2, and OCT3 on the renal clearance of metformin. *Clin. Pharmacol*, 86, 299-306.
- Vasiliou, V., Vasiliou, K. y Nebert, D. (2009). Human ATP-binding cassette (ABC) transporter family. *Hum. Genom.*, 3, 281-290.
- Vélez-Gómez, S., Torres-Rubén, I., Manrique, D., Duque, M. y Gallo, J. (2018). Aplicación farmacogenómica de los genes CYP2C19, CYP2C9 y VKORC1 implicados en el metabolismo de los fármacos clopidogrel y warfarina. *Revista Colombiana de Cardiología*, 25(6), 396-404.
- Villar, A., del Arco, C. y Flórez, J. (2014). Metabolismo de los fármacos. En: Flórez J. farmacología humana. Barcelona: Elsevier.
- Voora, D., Shah, S. H., Spasojevic, I., Ali, S. y Reed, C. R. (2009). The SLC01B1-5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J. Am. Coll. Cardiol*, 54, 1609-16.
- Wang, Z. J., Yin, O. Q., Tomlinson, B. y Chow, M. S. (2008). OCT2 polymorphisms and in-vivo renal functional consequence: studies with metformin and cimetidine. *Pharmacogenet. Genomics*, 18, 637-45.
- Zamek, M. J., Giacomini, K. M. y Zhang, L. (2017). Emerging clinical importance of hepatic organic cation transporter 1 (OCT1) in drug pharmacokinetics, dynamics, pharmacogenetic variability, and drug interactions. *Clin Pharmacol Ther*, 0, 1-3.
- Zhou, F., Zhu, L., Wang, K. y Murray, M. (2017). Recent advance in the pharmacogenomics of human Solute Carrier Transporters. *Adv Drug Deliv Rev*, 116, 21-36. Re cullitam ut lant adit arum ut fugia et landa dolo quam velecup tatemqui antur a sum imiligendi unt voluptum hitatque voluptas assim nam es expel iste plicieni occum ut pedi quo quiatur, sam lautem. Litibusam sequias perrum lacepel itatur sequatatem et plaut a qui aut omnistia debis quasper cipsus ut et edit laborehent od quas nonsed.

