

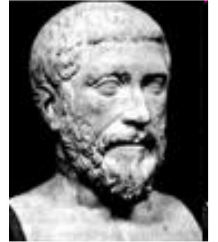
Pharmacogénétique

Pr. Alexandre EVRARD



Dates clés du développement de la pharmacogénétique

- ❑ **VI^{ème} avant JC** : Pythagore décrit les premières crises hémolytiques aiguës liées à la consommation de fèves = "**favisme**"
- ❑ **1956** : Carson et Crosby font le lien entre le déficit en **G6PD**, le favisme et la survenue d'anémies hémolytiques sous primaquine
- ❑ **1959** : Vogel définit le concept de "**pharmacogénétique**"
- ❑ **1960** : Evans "Genetic control of **isoniazid** metabolism in man" polymorphisme de la **NAT**
- ❑ **1977** : CYP2D6 **débrisoquine** hydroxylase
- ❑ **1980s – 1990s**: Découverte de la **PCR**, course aux marqueurs pharmacogénétiques
- ❑ **2000s** : Rapport alarmant de la FDA et de l'AFSSAPS sur le poids de la **iatrogénie** médicamenteuse sur la santé publique (5^{ème} cause de mortalité / 100 milliards \$)



Poids de la **iatrogénie** sur la santé publique



100 000 décès par an aux Etats-Unis

4^{ème} à 6^{ème} cause de mortalité

Coût lié à cette iatrogénie = 100 milliards de dollars



Rapport de l'AFSSaPS sur la iatrogénie (2002)

128 000 hospitalisations / an

soit un coût de 320 millions d'euros

Apport de la pharmacogénétique ?

« Right drug, right person, right time... »

Origine de la **variabilité interindividuelle** en pharmacocinétique

Physiologie

Âge, poids, SC
Rythme circadien...
grossesse

Pathologie

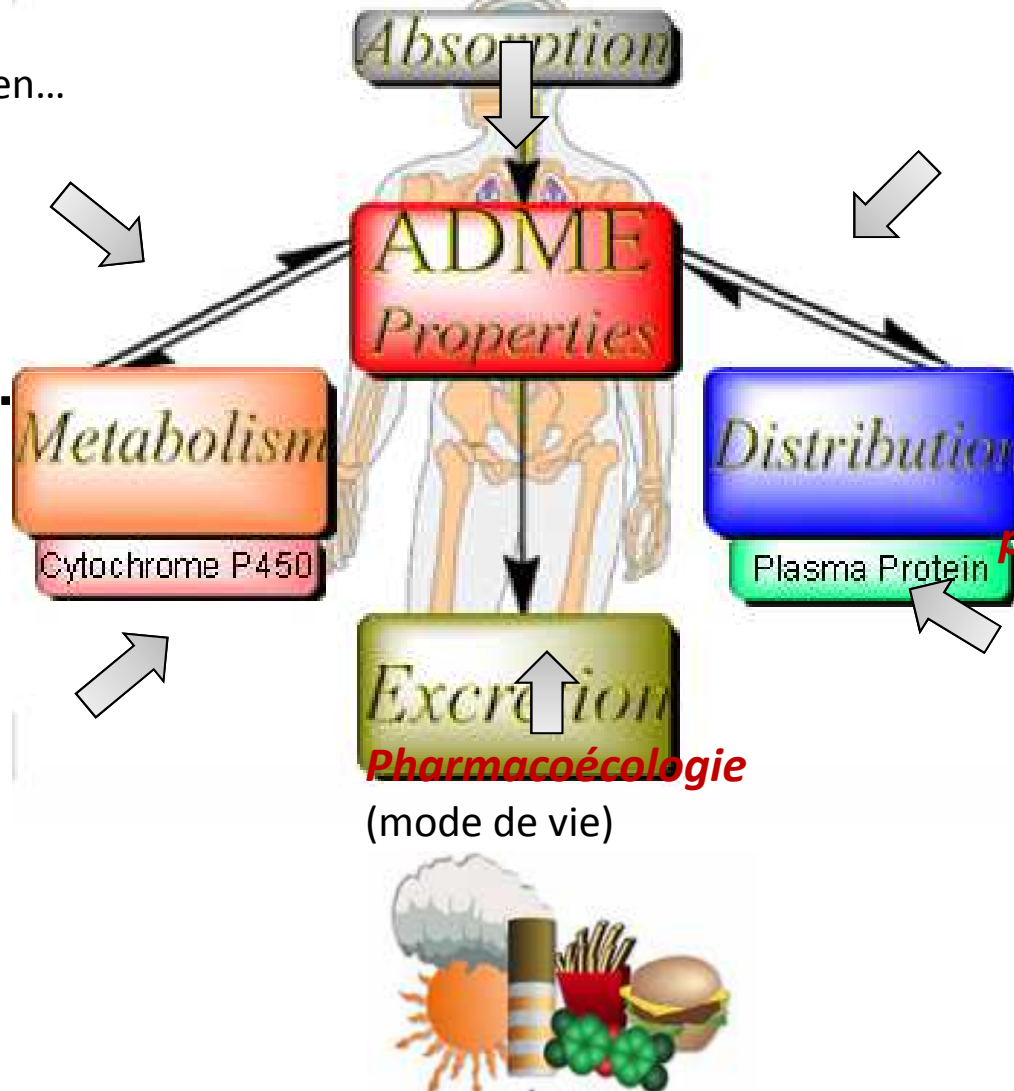
Insuffisance rénale
Insuffisance hépatique
Inflammation...

pharmacogénétique



liée à l'hôte

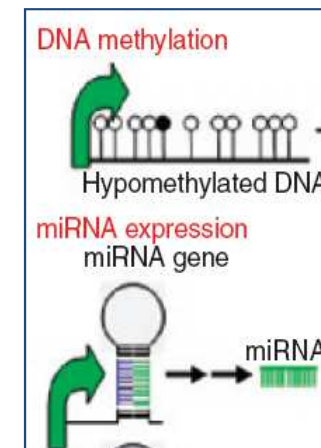
liée à l'"environnement"



Co-médications, interactions

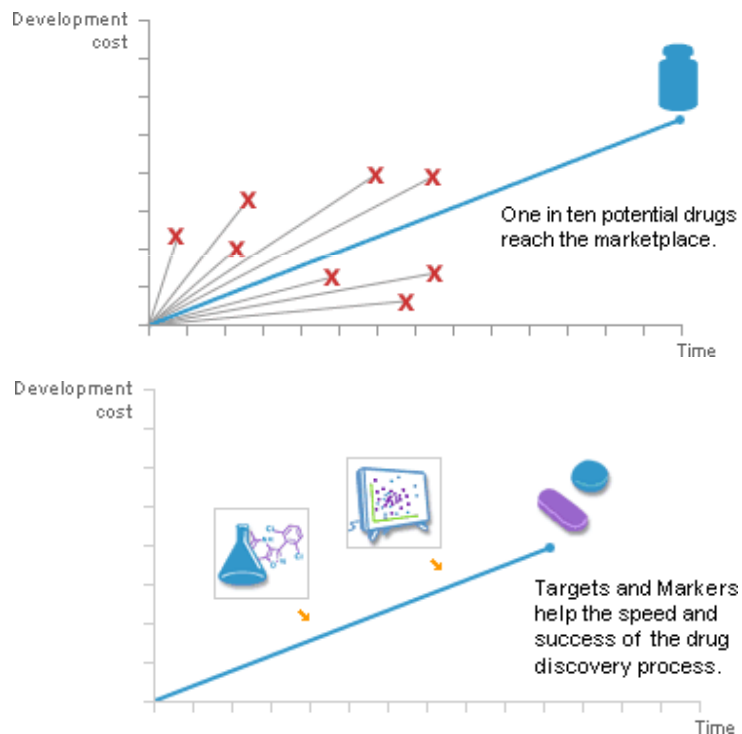


pharmacoépigénétique



Pharmacogénétique : définition et objectifs

"Etude de l'interaction entre un médicament et le patrimoine génétique d'un individu "



Découvrir de nouveaux médicaments

Administerer le bon médicament,
à la bonne personne, au bon moment

Nature des polymorphismes génétiques

Variations structurelles

Variations d'un seul nucléotide

```
ATTGGCCTTAACCC C CCGATTATCAGG
ATTGGCCTTAACCC T CCGATTATCAGG
```

SNP "Single Nucleotide polymorphisme"

Insertions, délétions

```
ATTGGCCTTAACCC GAT CCGATTATC
ATTGGCCTTAACCC --- CCGATTATC
```

Substitution de bloc

```
ATTGGCCTTAAC CCCC GATTATCAGG
ATTGGCCTTAAC AGTG GATTATCAGG
```

Inversion

```
ATTGGCCTT AACCCCG ATTATCAGG
ATTGGCCTT CGGGGGTT ATTATCAGG
```

Variations du nombre de copies

```
ATT GGCCTTAGGCCTTA ACCCCCGAT
ATT GGCCTTA ----- ACCTCCGAT
```

CNV "Copy Number Variation"

Fréquence de l'allèle mineur "MAF"

- ❑ Variations rares : $MAF < 1\%$
- ❑ Polymorphismes : $MAF > 1\%$
- ❑ Polymorphismes non fréquents : $1\% > MAF > 5\%$

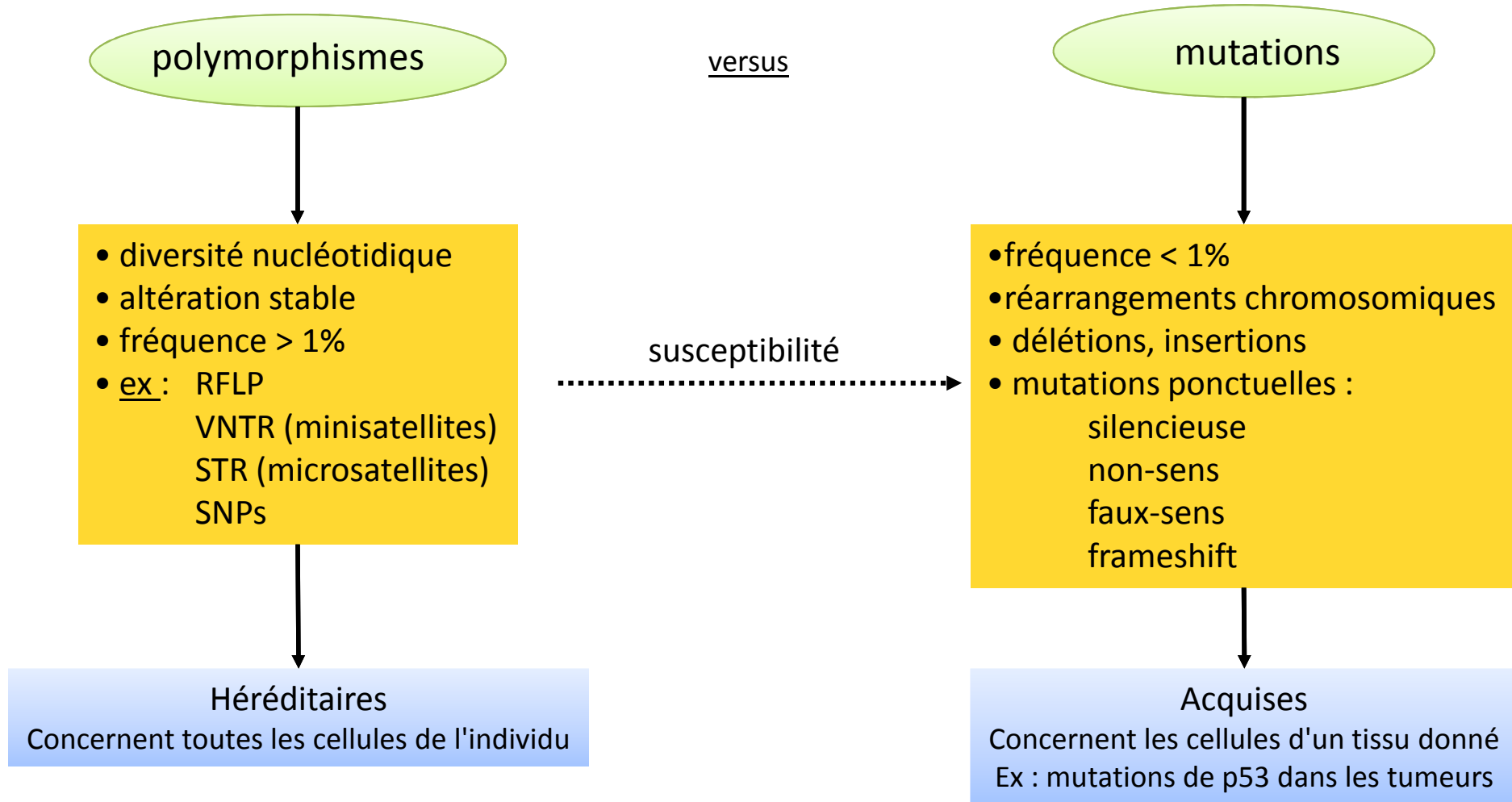
Nomenclature

- ❑ Recommandation de la HGVS
- ❑ Numéro "rs" (RefSeq)
- ❑ "Star allele" pour les haplotypes

Exemple du **CYP2C19**

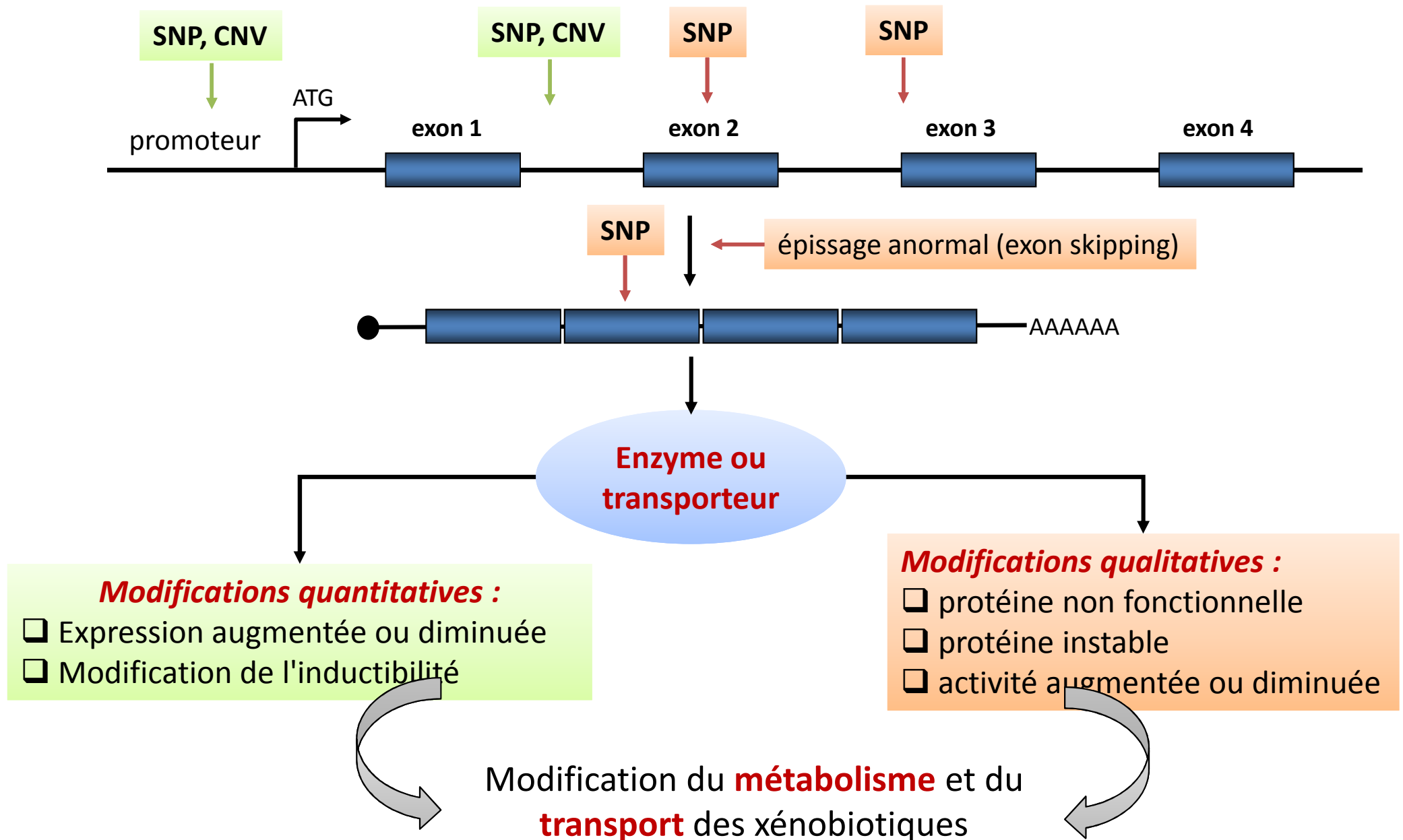
- ❑ SNP c.681G>A = rs4244285 = CYP2C19*2
- ❑ MAF = 0,15 chez les caucasiens

Variations génétiques **héréditaires** et **acquises**



Rq : Certains polymorphismes délétères sont appelés mutations

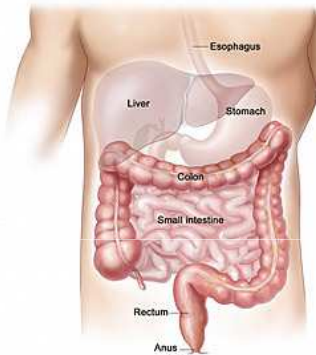
Impact fonctionnel des polymorphismes génétiques



Pharmacogénétique : définition et objectifs

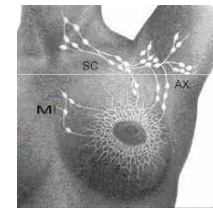
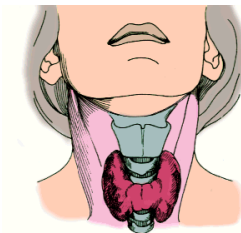
PHARMACOGENETIQUE (PGx)

PHARMACOCINETIQUE (PK)

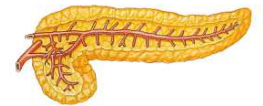


Absorption
Distribution
Métabolisme
Elimination

PHARMACODYNAMIE (PD)



Organes cibles



corrélation
PK/PD/PGx
?

Phase I : fonctionnalisation
(CYPs450, Carboxylestérases...)

Phase II : conjugaison
(GSTs, UGTs...)

Phase III : transports
(ABC transporteurs, MDR1...)

PREVOIR L'EFFICACITE
EVITER LA TOXICITE

Récepteurs
Transduction du signal
Apoptose
Réparation de l'ADN
...



Pharmacogenomics (PGx) is defined as the study of variations of DNA and RNA characteristics as related to drug response

- Pharmacogenomics have the potential to improve the discovery, development and use of medicines
- Where possible, the SmPC should inform on important inter-individual variability in drug pharmacokinetics and pharmacodynamics, and such variability can have a clinical impact
- Therefore, when relevant, genomic data should be included in the SmPC mentioned in the SmPC

ICH Topic E15
Definitions for genomic biomarkers,
pharmacogenomics, pharmacogenetics,
genomic data and sample coding categories

Step 5

**NOTE FOR GUIDANCE ON DEFINITIONS FOR
GENOMIC BIOMARKERS, PHARMACOGENOMICS, PHARMACOGENETICS,
GENOMIC DATA AND SAMPLE CODING CATEGORIES**
(EMA/CHMP/ICH/437986/2006)



« *Table of Pharmacogenomics Biomarkers in Drug Labels* »

117 pharmacogenomics biomarkers
35 in oncology

« Pharmacogenomic can play an important role in identifying responders and non-responders to medications, avoiding adverse events, and optimizing drug dose. Drug labels may contain information on genomic biomarkers and can describe:

- Drug exposure
- Risk for adverse events
- Genotype-specific dosing
- Mechanisms of drug action
- Polymorphic drug target and disposition genes »



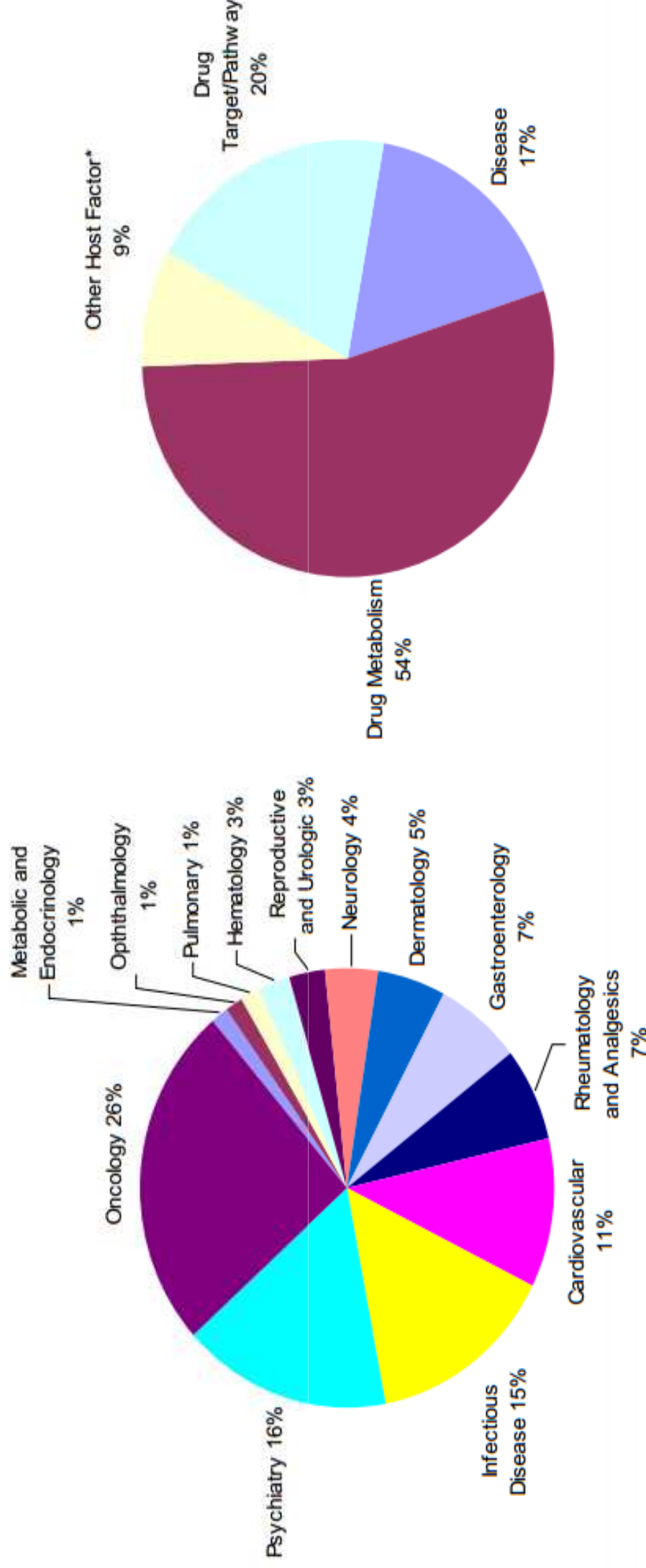
« Table of Pharmacogenomics Biomarkers in Drug Labels »

Capecitabine	Oncology	DPD	Contraindications, Precautions, Patient Information
Carbamazepine	Neurology	HLA-B*1502	Boxed Warning, Warnings and Precautions
Carisoprodol	Musculoskeletal	CYP2C19	Clinical Pharmacology, Special Populations
Carvedilol	Cardiovascular	CYP2D6	Drug Interactions, Clinical Pharmacology
Celecoxib	Analgesics	CYP2C9	Dosage and Administration, Drug Interactions, Use in Specific Populations, Clinical Pharmacology
Cetuximab (1)	Oncology	EGFR	Indications and Usage, Warnings and Precautions, Description, Clinical Pharmacology, Clinical Studies
Cetuximab (2)	Oncology	KRAS	Indications and Usage, Dosage and Administration,
Irinotecan	Oncology	UGT1A1	Dosage and Administration, Warnings, Clinical Pharmacology
Tamoxifen (1)	Oncology	ER	Indications and Usage, Precautions, Medication Guide
Thioguanine	Oncology	TPMT	Dosage and Administration, Precautions, Warnings

(continued ...)



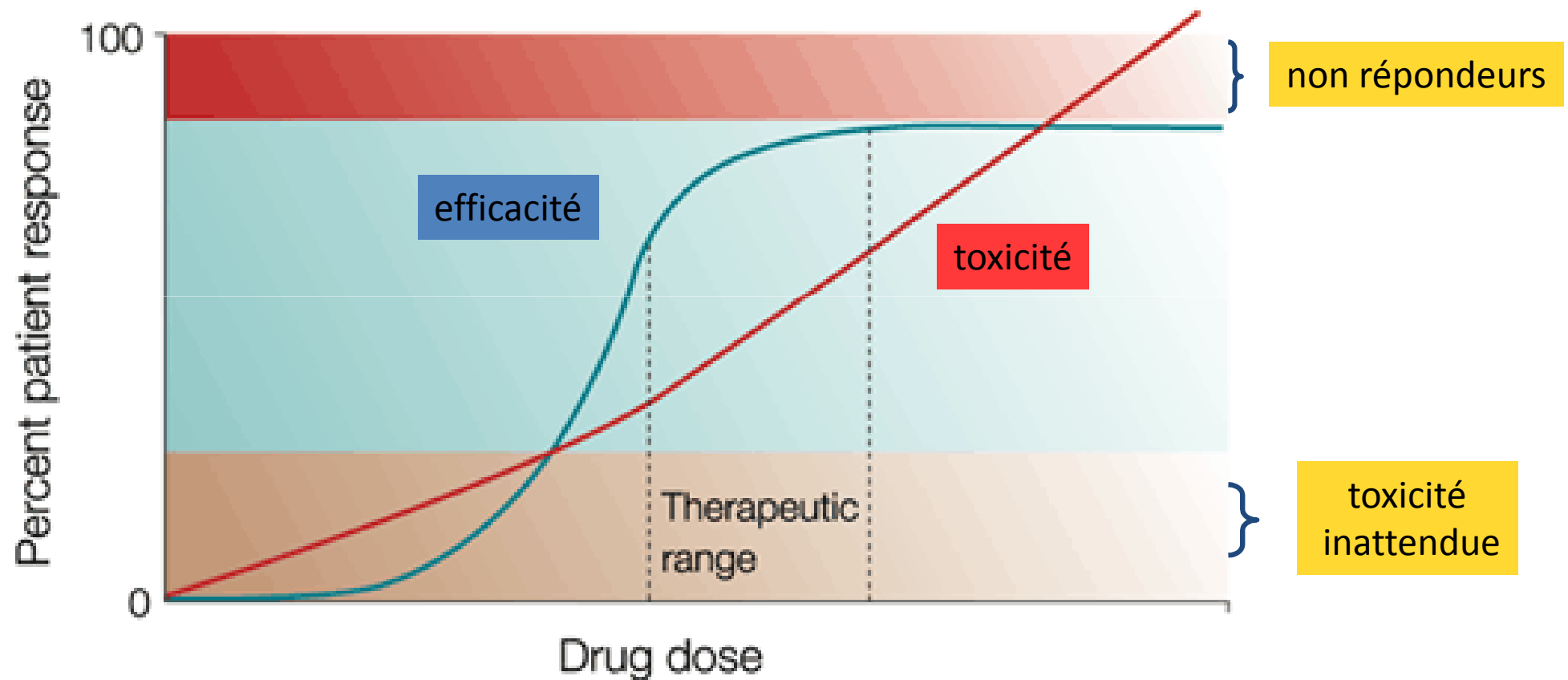
PG in Drug Labels



Cancer, psychiatric, and infectious disease therapeutics make up more than half of the drugs with PG labeling

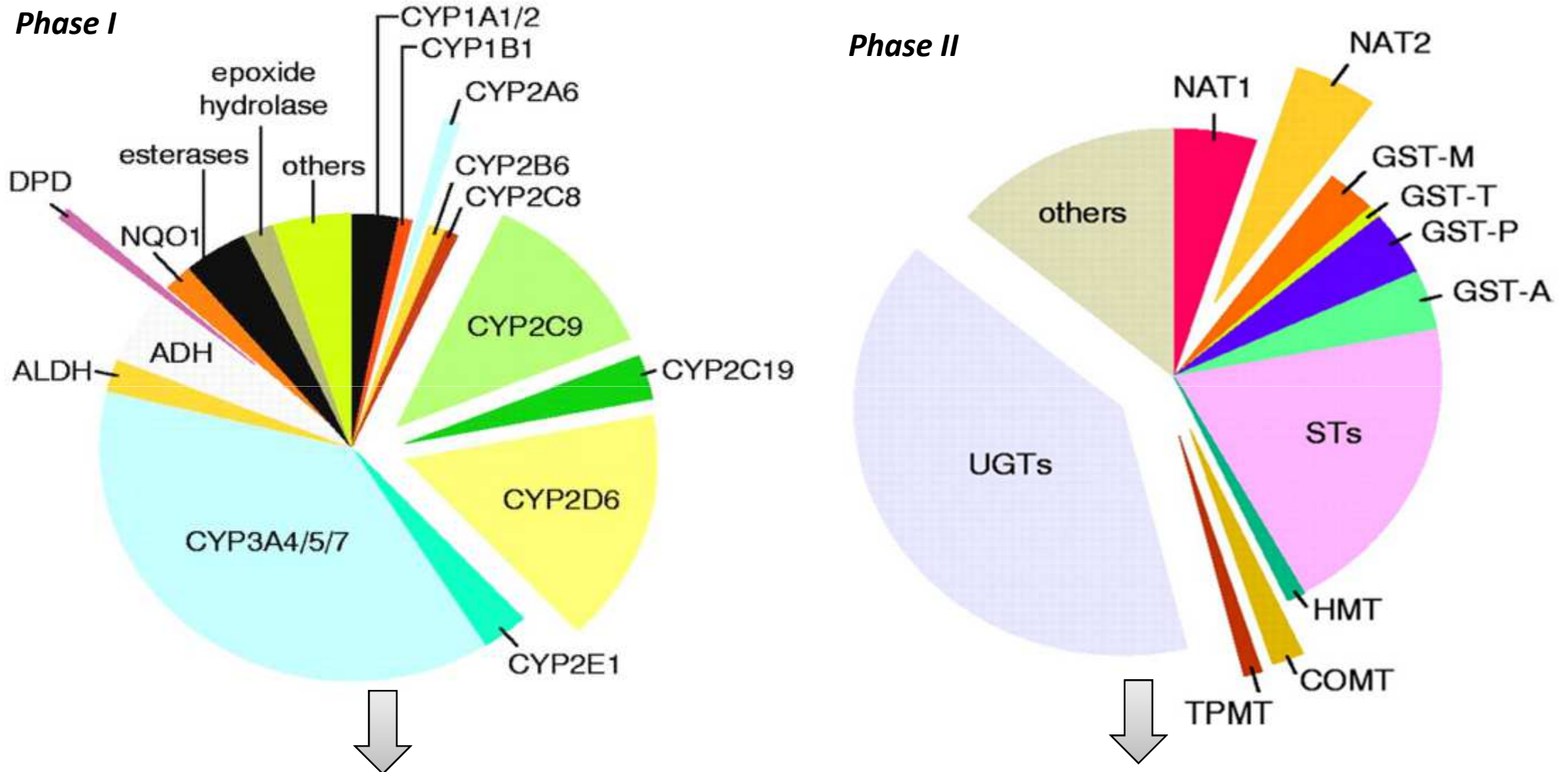
Most PG labeling is related to drug metabolism

Pharmacogénétique : intérêt en chimiothérapie anticancéreuse



Importance relative des enzymes de phase I et II dans le métabolisme

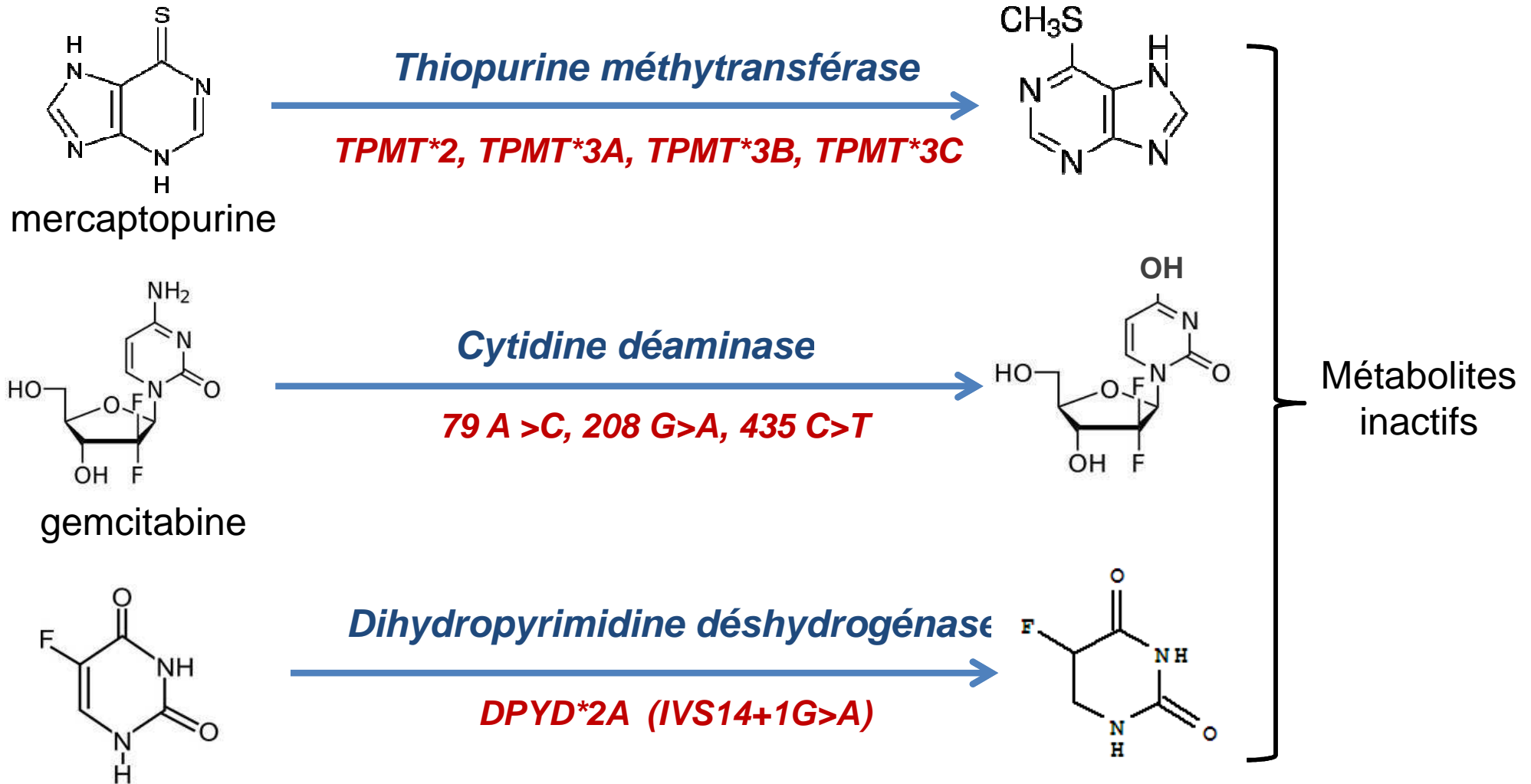
(Rappels du cours sur le métabolisme)



- ❑ Marqueurs associés à **plusieurs classes pharmacologiques** : CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, UGTs...
- ❑ Marqueurs associés à un **nombre restreint de médicaments** : NAT, DPD, TPMT,...

Pharmacogénétique des **anti-métabolites** en oncologie

Voies cataboliques uniques dégradant 60 à 80 % de la dose

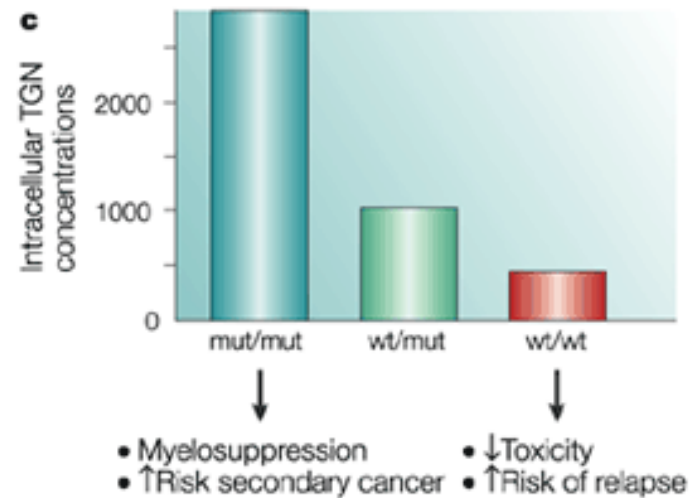
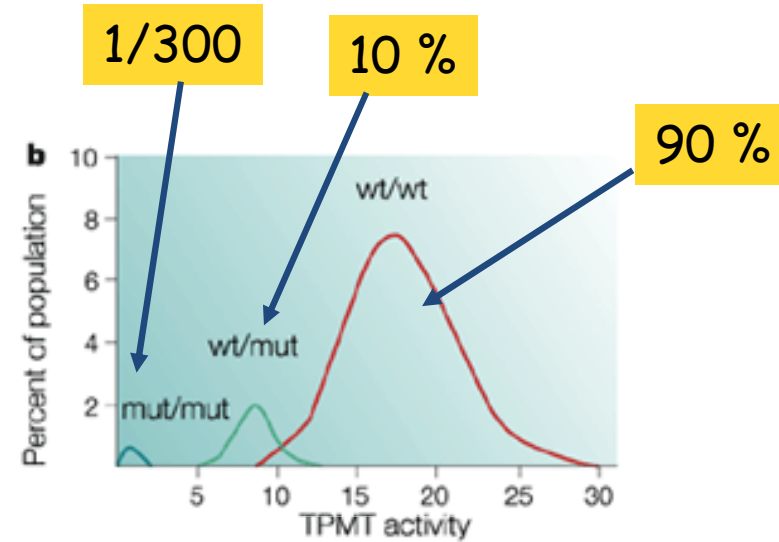
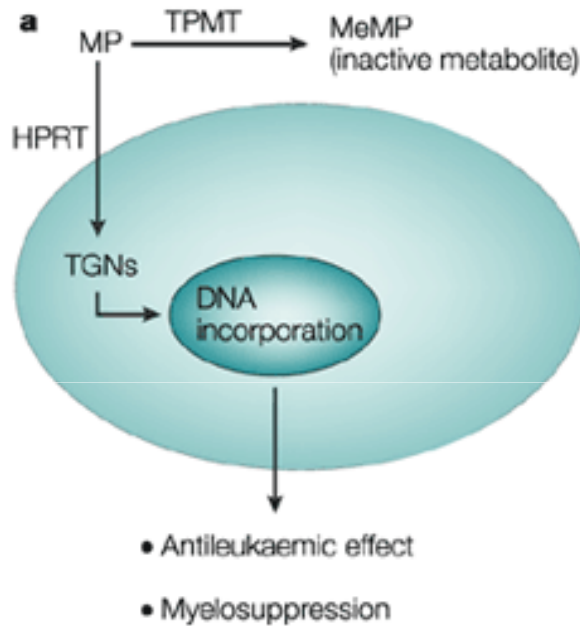
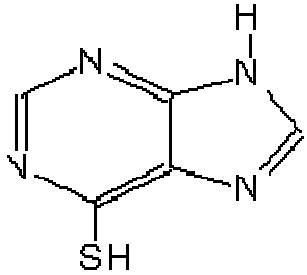


Risque de toxicité gravissime



Adaptation de posologie
Suivi thérapeutique pharmacologique

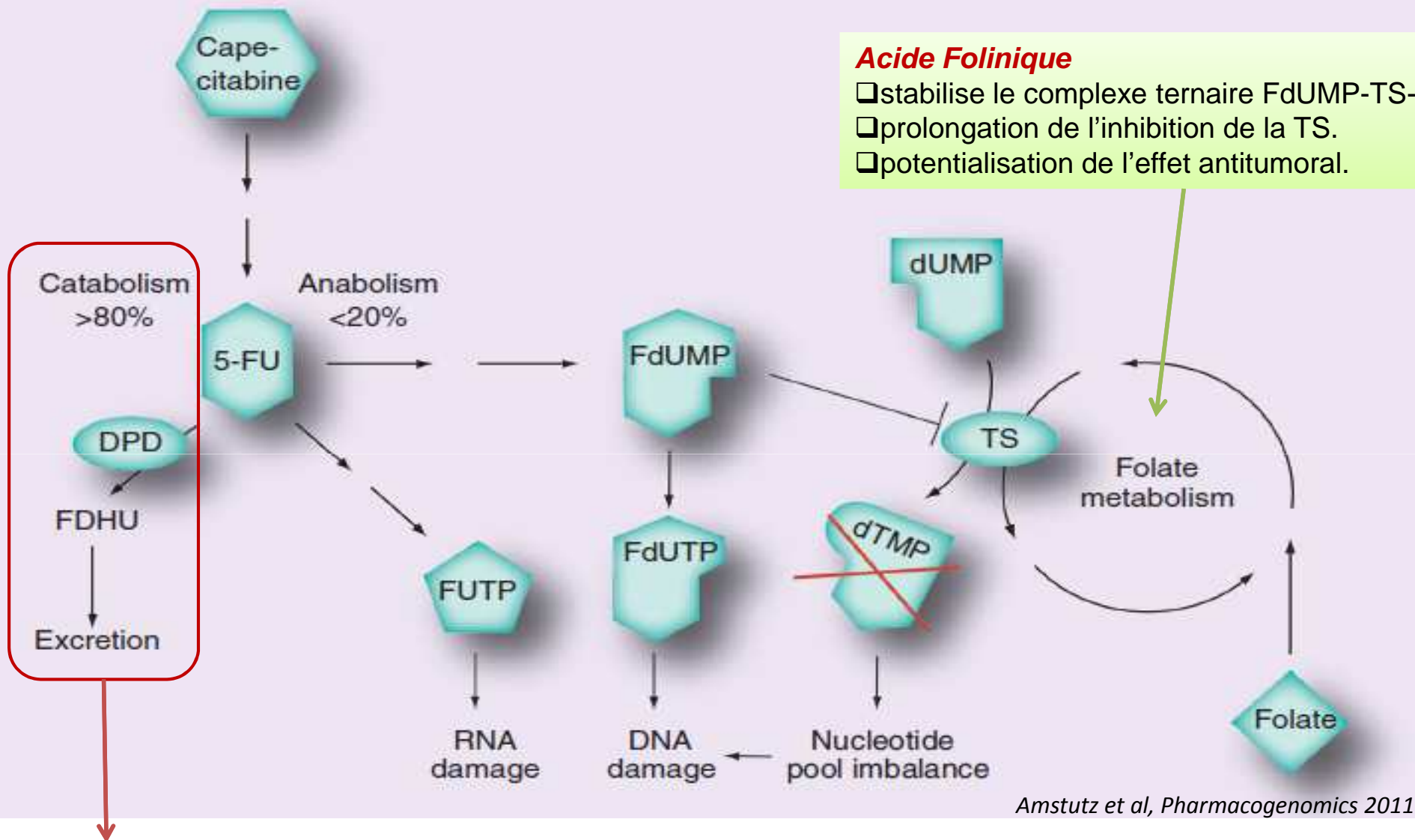
TPMT : the **canonical pharmacogenomic** biomarker in oncology



Standard dose = 75 mg/m²

Reduced to 1/10 in mutated patients !

Pharmacogénétique du 5-fluorouracile



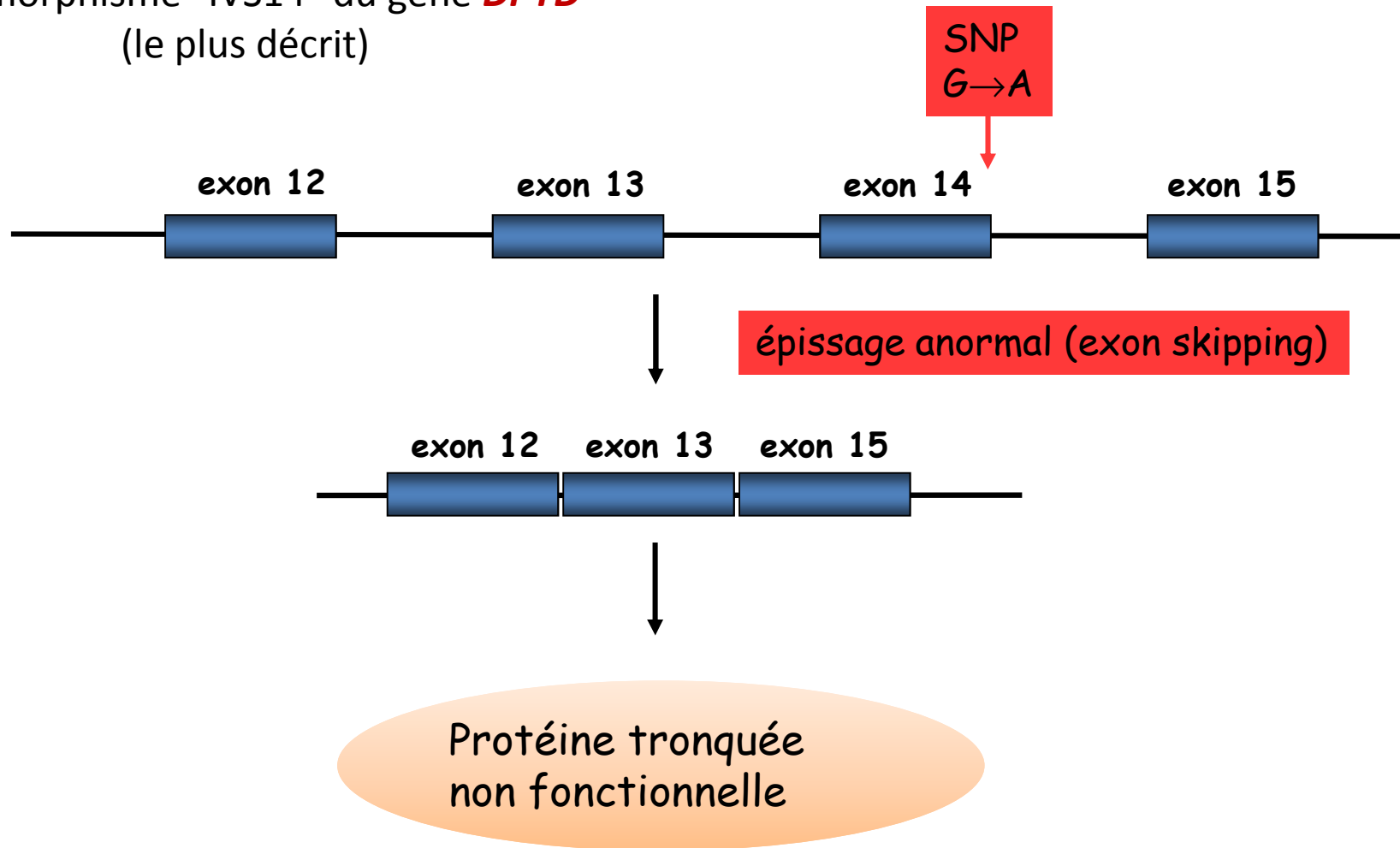
Amstutz et al, Pharmacogenomics 2011

Dihydropyrimidine déshydrogénase (DPD)

- ❑ Rôle clé de la DPD dans le processus de détoxification
- ❑ Activité très variable d'un individu à l'autre

Pharmacogénétique du 5-fluorouracile

Polymorphisme "IVS14" du gène *DPYD*
(le plus décrit)

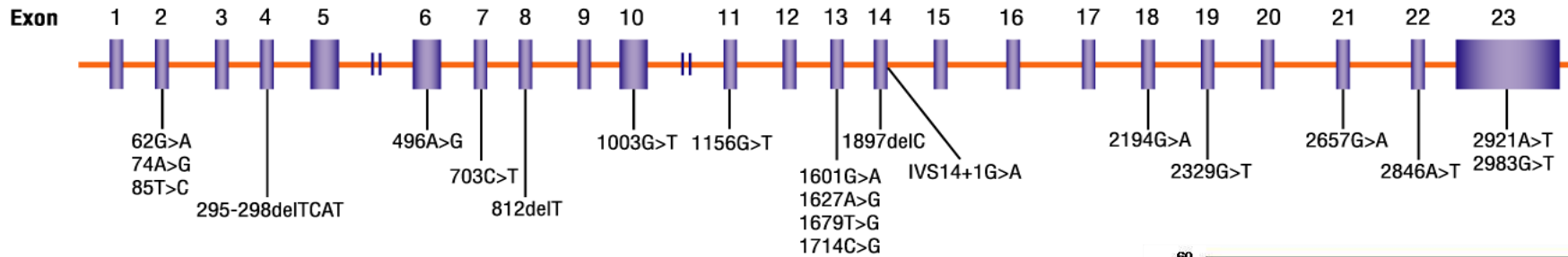


3% d'hétérozygotes → réduction des doses

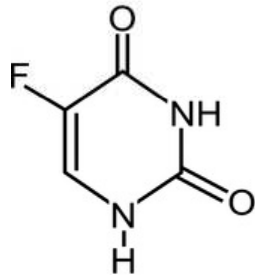
0,1 % d'homozygotes → toxicité létale

Pharmacogénétique du 5-fluorouracile

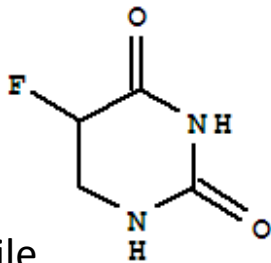
DPYD gene 1p22, 950 Kb, 23 exons (50 – 1550bp)



5-fluorouracile



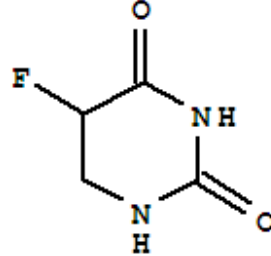
5-dihydrofluorouracile



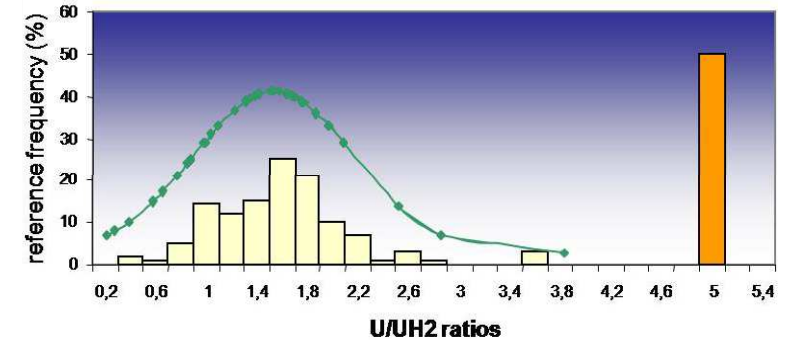
DPD



uracile

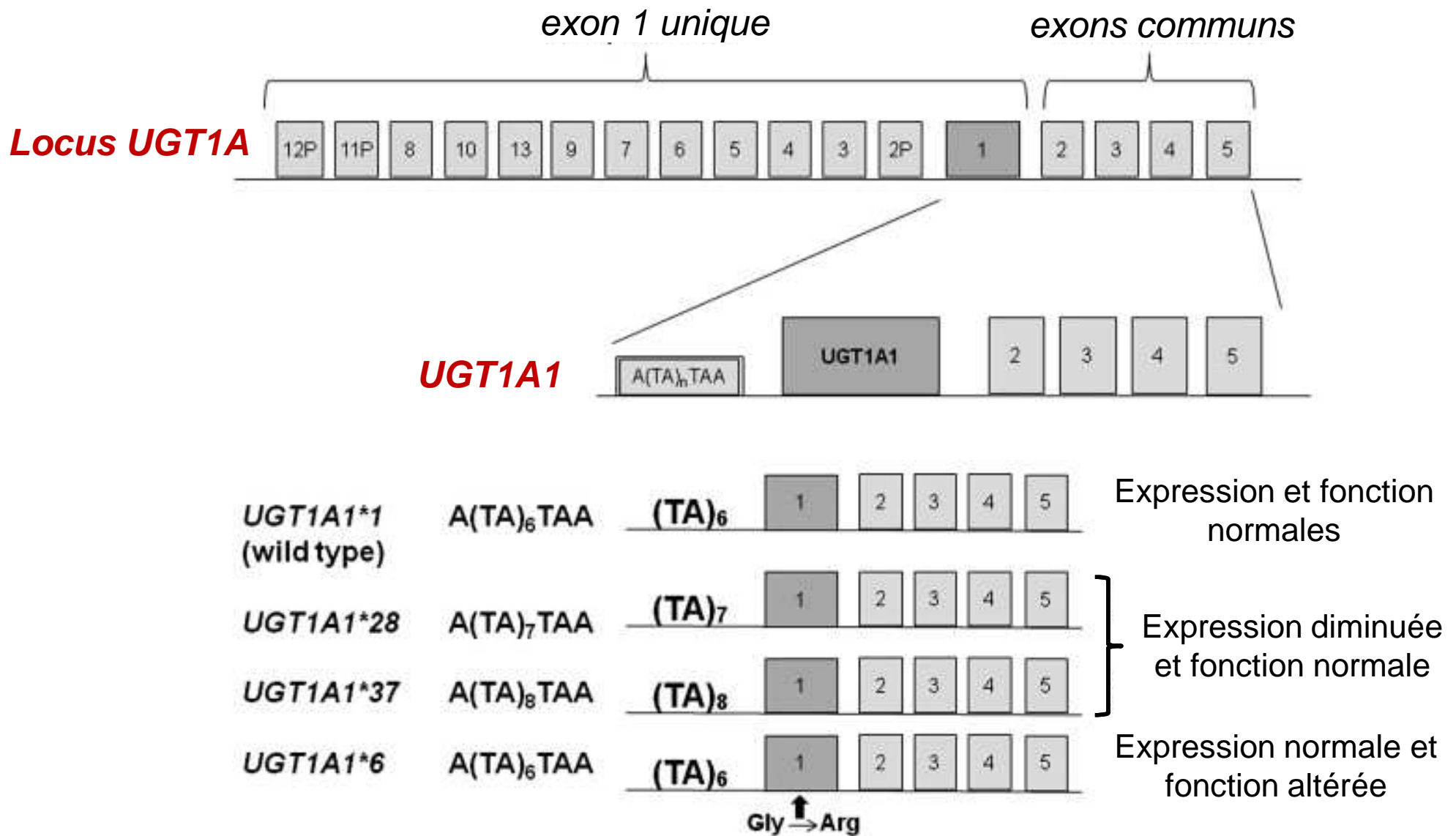


dihydrouracile



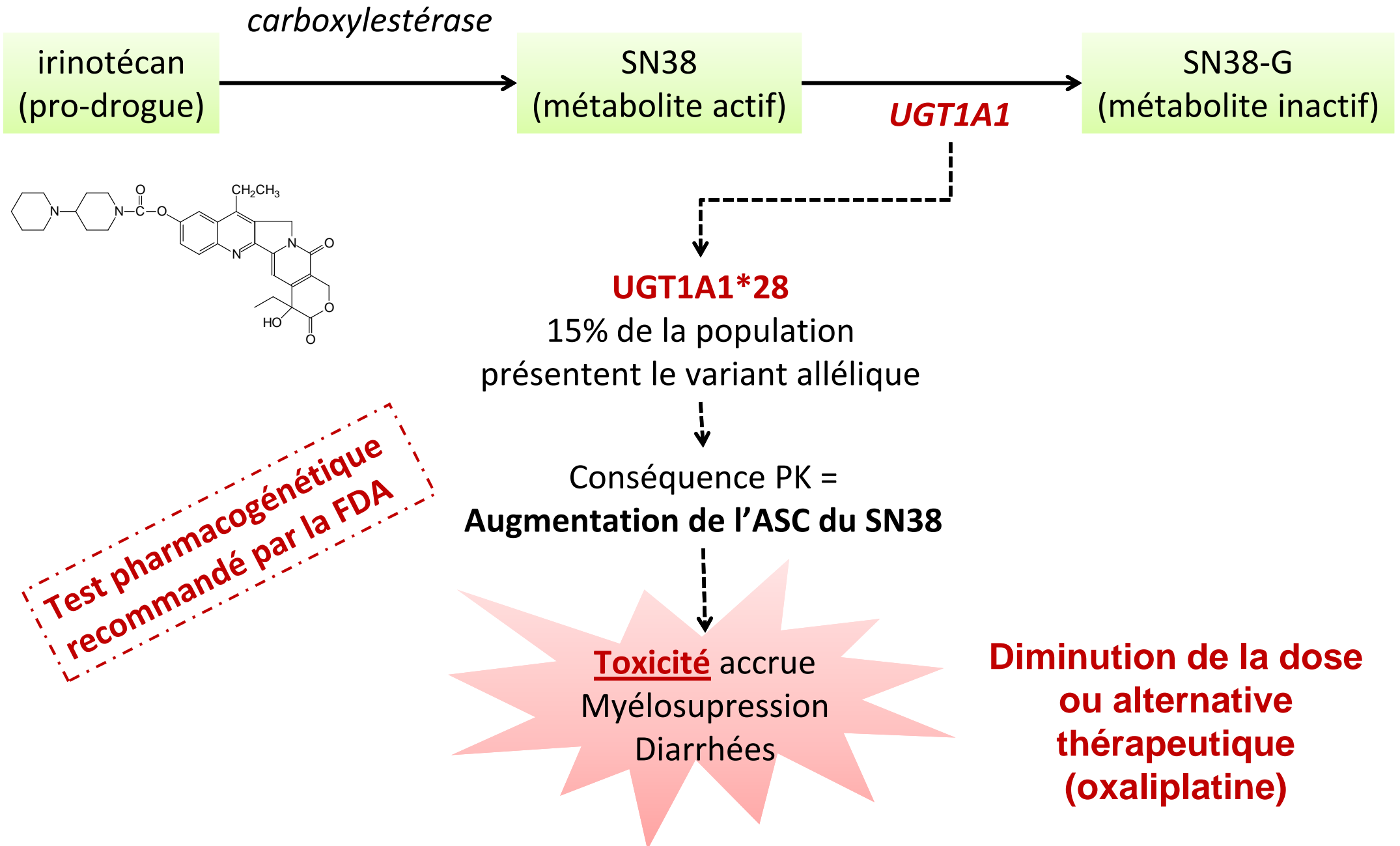
Ratio U/UH2
= marqueur
d'activité DPD

Polymorphisme génétique des Uridine Glucuronosyl Transférases

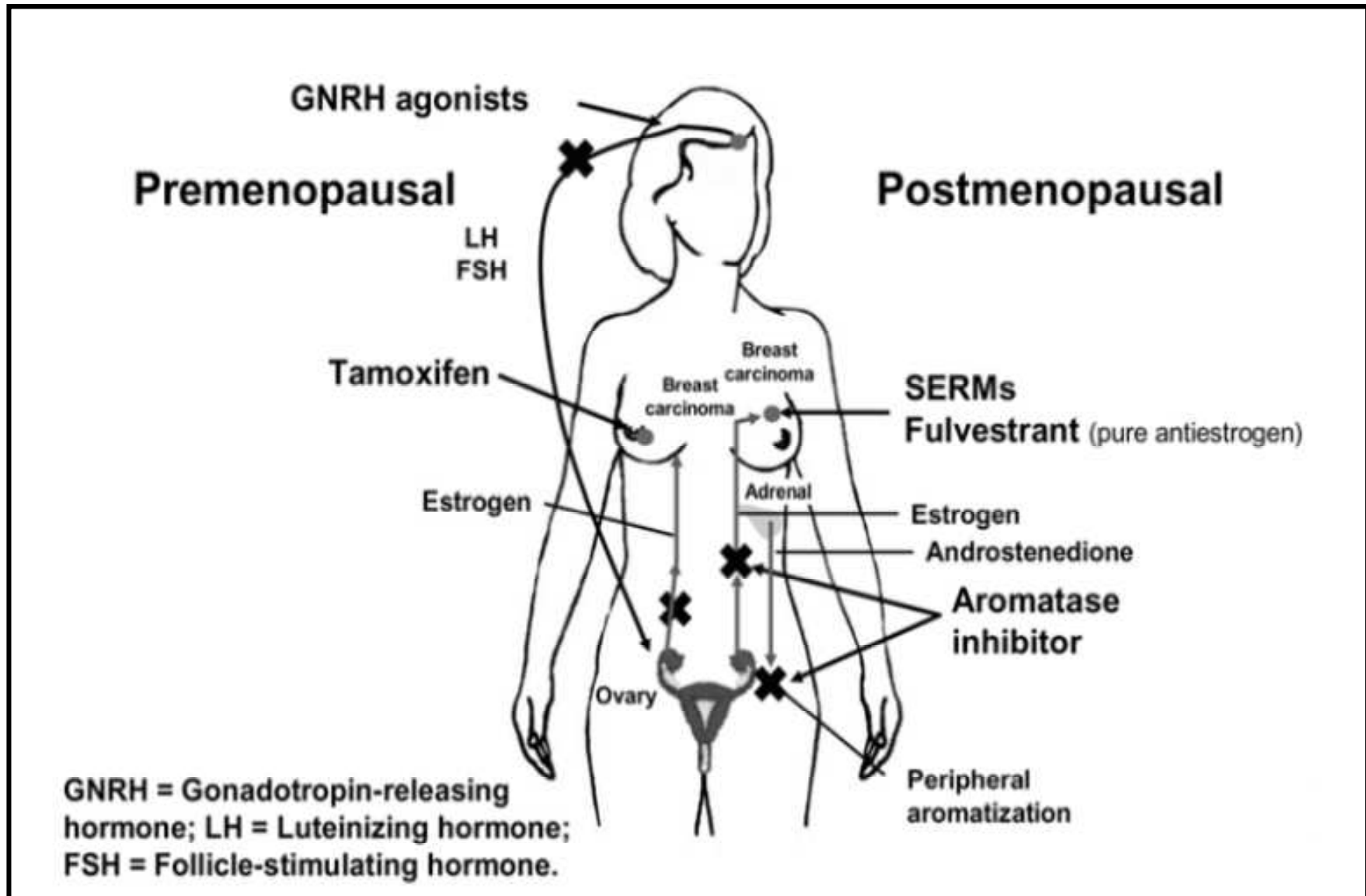


Impact sur la conjugaison de nombreux xénobiotiques et endobiotiques (hyperbilirubinémies, syndrome de Gilbert)

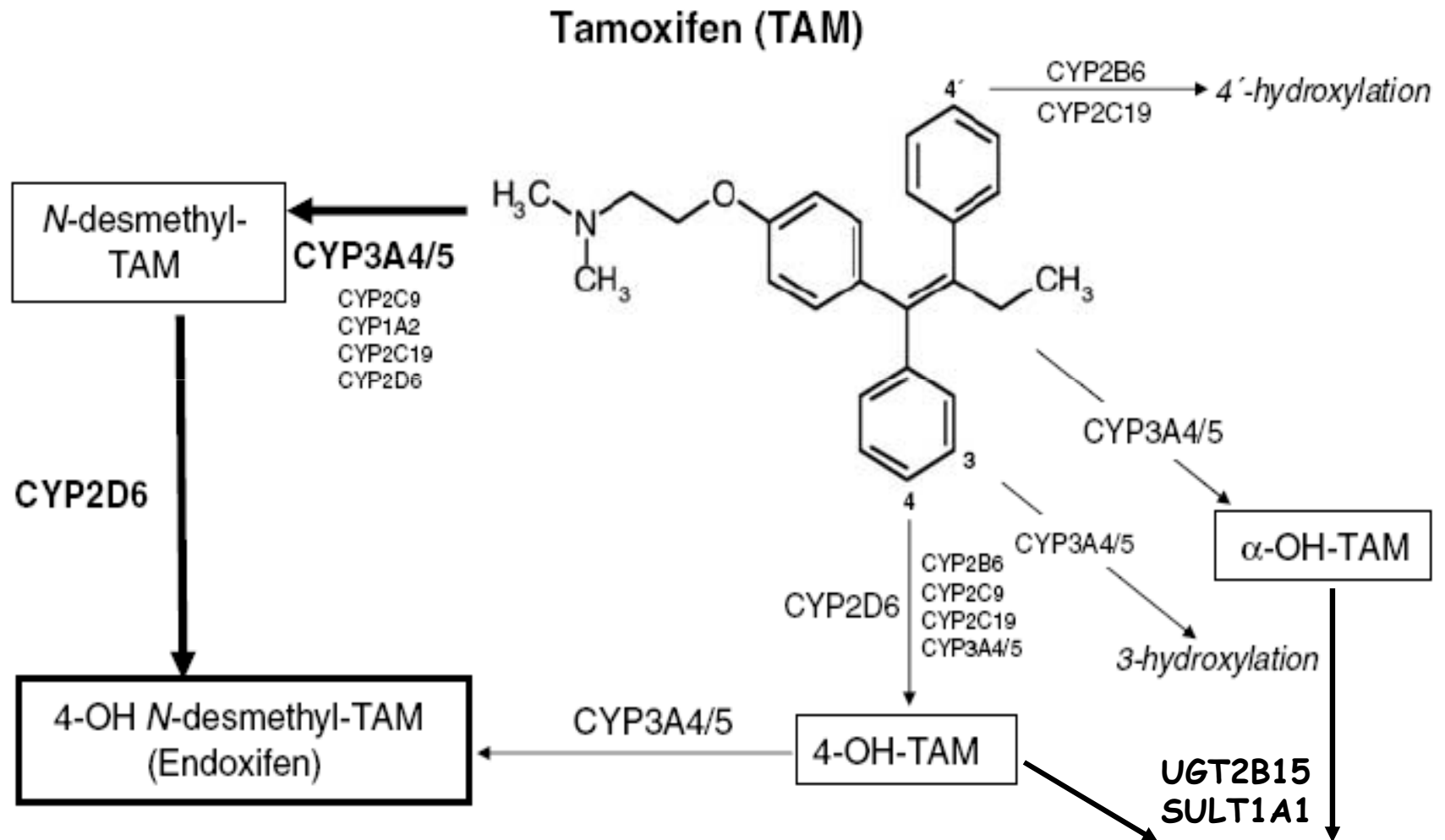
Polymorphisme génétique des **Uridine Glucuronosyl Transférases**



Hormonothérapie des cancers du sein



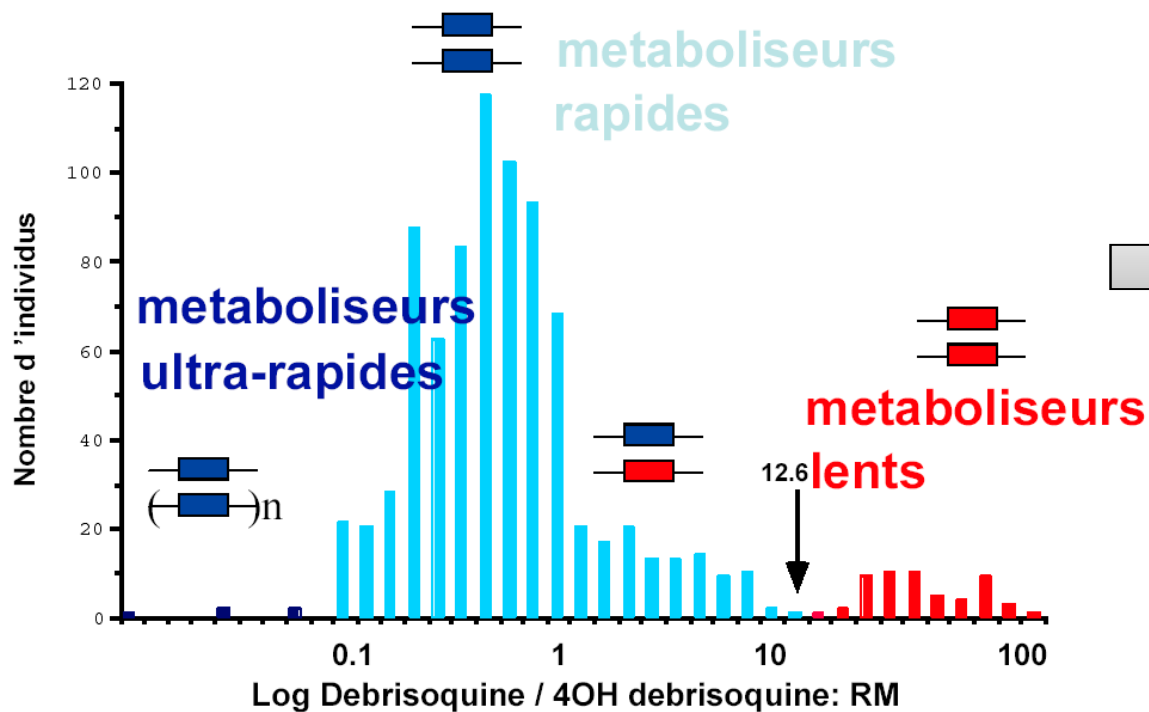
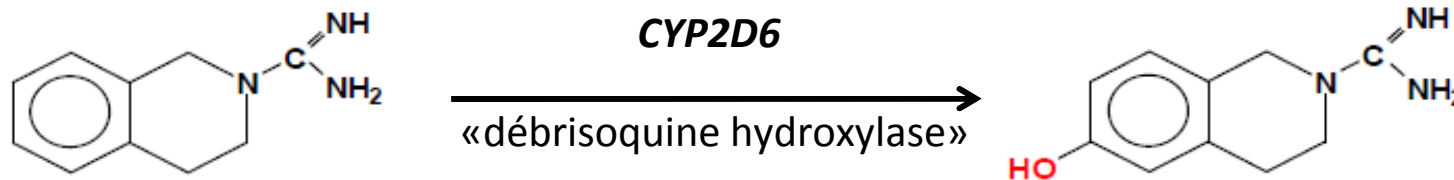
Pharmacogénétique du tamoxifène



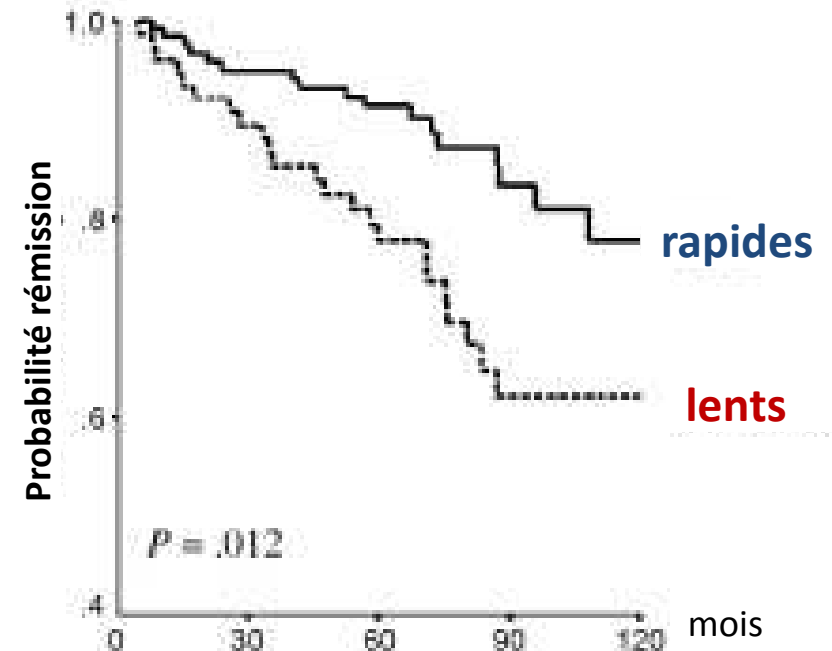
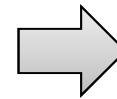
C Rodriguez-Antona and M Ingelman-Sundberg, Oncogene (2006)

Métabolites inactifs

Pharmacogénétique du tamoxifène



Bertilsson and Dahl 1996



Remarque : plus de 75 variants alléliques !!

Passage des médicaments dans le lait maternel



Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother

Gideon Koren, James Cairns, David Chitayat, Andrea Gaedigk, Steven J Leeder

www.thelancet.com Vol 368 August 19, 2006

Mère traitée pour douleur sur épisiotomie par codeine 60 mg plus paracétamol 1000 mg 2x/jour pdt 2 sem

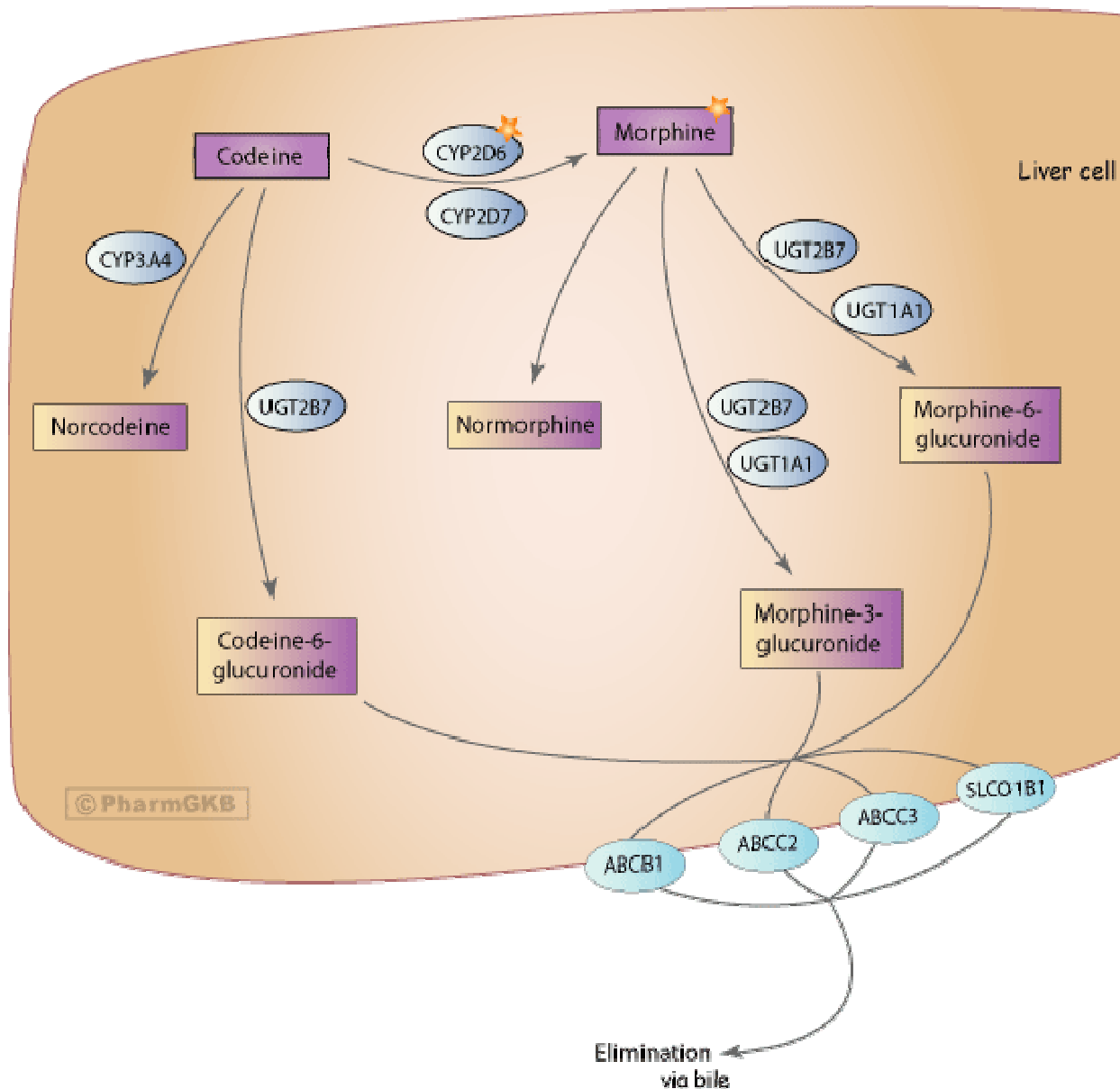
↓
Bébé né à terme, sain
J7: difficulté à téter
J11: poids de naissance retrouvé
J12: peau grise, ne tète plus
J13: décès

Autopsie:

- ❑ Concentration sanguine en morphine (métabolite de la codéine): **70 ng/mL** (valeurs usuelles 0-2.2 ng/mL)
- ❑ Concentration morphine dans le lait: **87 ng/mL**

Passage des médicaments dans le lait maternel

Métabolisme de la codéine



Génotype de la mère:

- ❑ *CYP2D6*2x2* gene duplication (UM)
- ❑ *UGT2B7*2* (-161TT, 802TT)

Passage des médicaments dans le lait maternel



Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother

Gideon Koren, James Cairns, David Chitayat, Andrea Gaedigk, Steven J Leeder

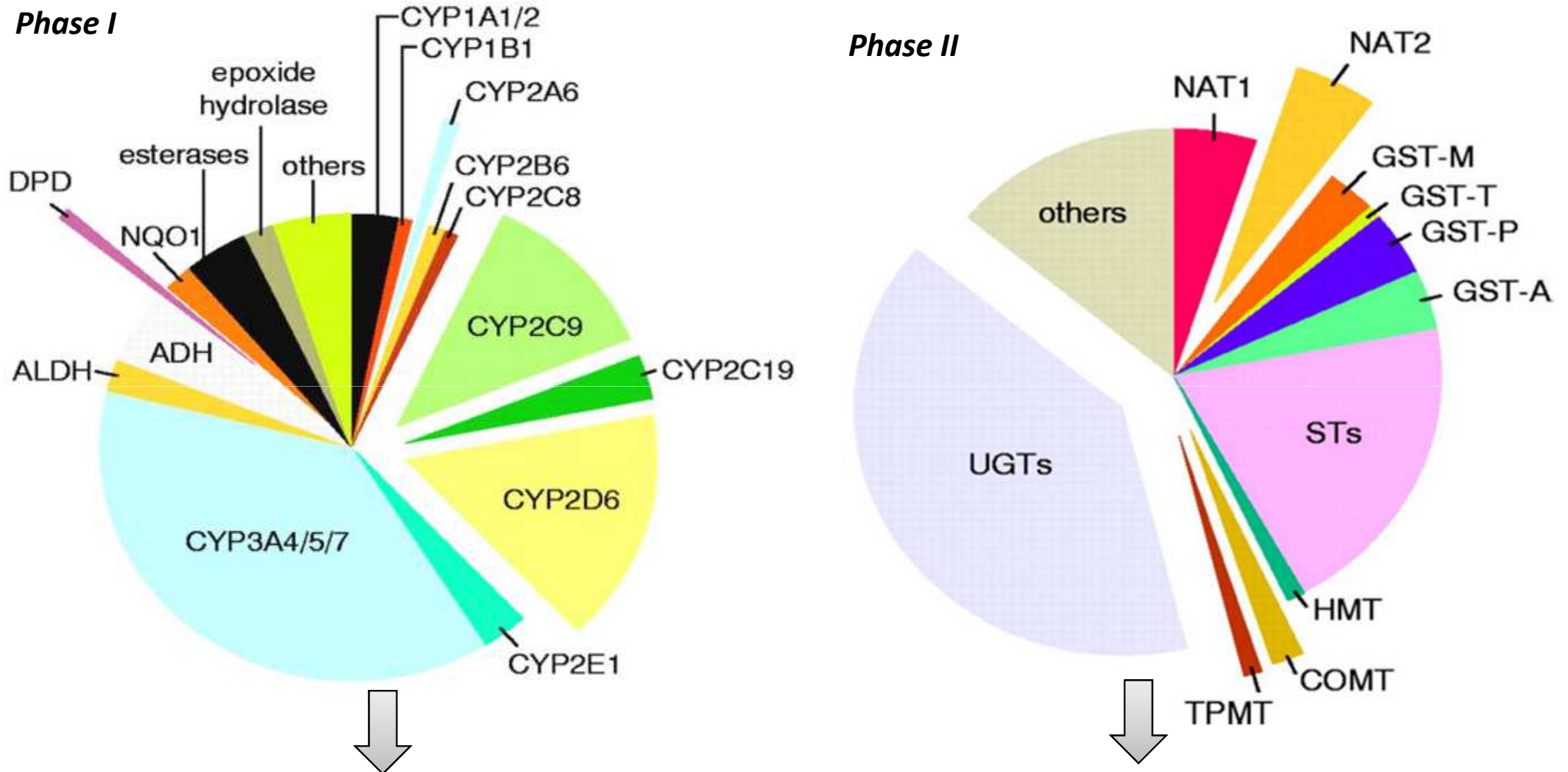
www.thelancet.com Vol 368 August 19, 2006

Action	Advantages	Disadvantages
Avoid codeine when breastfeeding; use paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs	Avoids potential neonatal toxicity	Potential uncontrolled maternal pain
Avoid high-dose codeine (240 mg daily) for more than a few days	Minimises potential neonatal toxicity	Suboptimal maternal pain control Dose may still be too high a dose for ultra-rapid metabolisers
Avoid breastfeeding when taking codeine	Avoids potential neonatal toxicity	Loss of the benefits of breastfeeding
Inform and monitor mother and baby for signs of opioid toxicity	Ability to intervene early and prevent serious toxicity	Parental anxiety and false positive identification of toxicity
Genotype mother for CYP2D6	Predicts mothers at risk of producing excess of morphine	Expensive Not presently routine

Table: Clinical strategies to manage breastfeeding while on codeine

Importance relative des enzymes de phase I et II dans le métabolisme

(Rappels du cours sur le métabolisme)



- ❑ Marqueurs associés à **plusieurs classes pharmacologiques** : CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, UGTs...
- ❑ Marqueurs associés à un **nombre restreint de médicaments** : NAT, DPD, TPMT,...

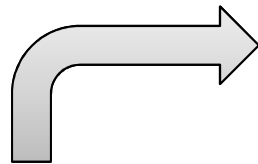
Polymorphismes génétiques du cytochrome P450 2C9

18% du pool de cytochromes hépatiques

CYP2C9 (10q24)

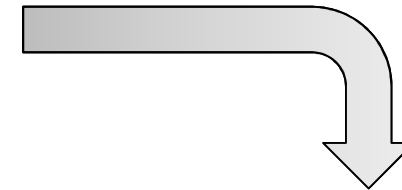


*Inactivation
métabolique*



Cyp2C9*1: 79-86% pop, activité 100%
Cyp2C9*2: 8 -19% pop, activité 12%
Cyp2C9*3: 6-10% pop, activité 5%

*Variabilité
de l'effet*



- Antidiabétiques oraux (glipizide, glimepiride) -----> **Glycémie**
- Anti-angiotensine II (-sartans) -----> **Tension**
- Anticoagulants coumariniques (warfarine, acénocoumarol) -----> **Coagulation**
- AINS (diclofénac, oxicams...) -----> Peu d'impact car index thérapeutique large

Iatrogénie des anticoagulants oraux



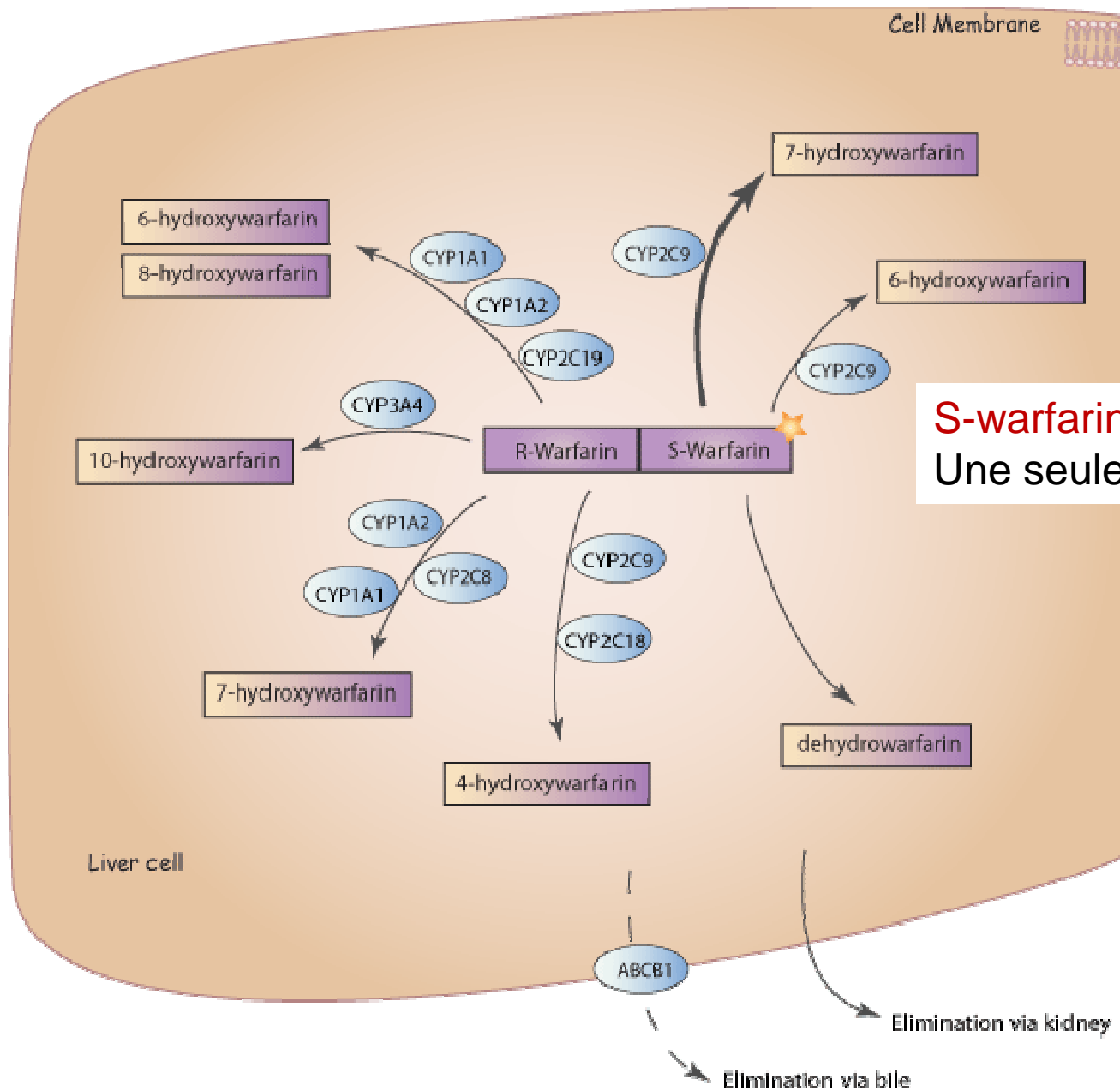
Le saviez-vous ?

Comme vous le savez, le traitement par AVK est la première cause d'accident médicamenteux en France. On estime qu'un patient passe moins de **70% du temps dans la fenêtre thérapeutique** ! En vous impliquant et en optimisant la coordination de vos soins, de nombreux accidents pourraient être évités et la qualité de vie améliorée.



= INR !!!!

Métabolisme de la warfarine

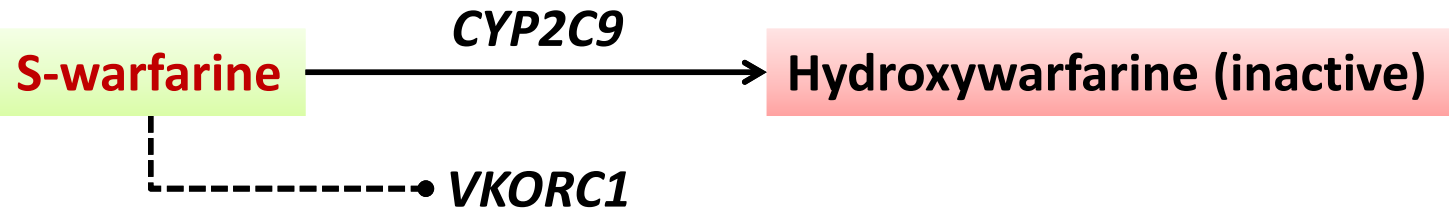


S-warfarine = énantiomères le plus actif
Une seule voie catabolique **limitante**

Polymorphismes génétiques du cytochrome P450 2C9

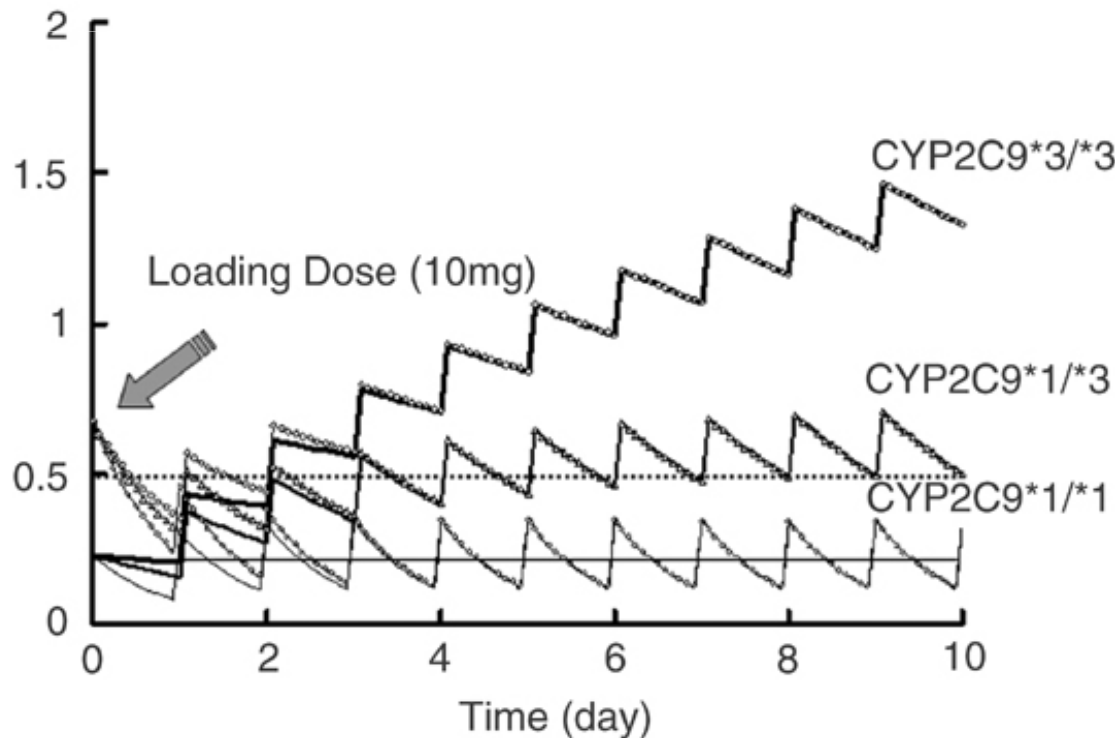


- ❑ 1^{ère} cause d'accidents médicamenteux
- ❑ Doses pour maintenir $2 < \text{INR} < 3$ extrêmement variables

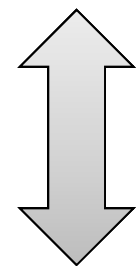


Test pharmacogénétique recommandé par la FDA

Plasma (S)-Warfarin Conc. ($\mu\text{g/mL}$)



Risque hémorragique

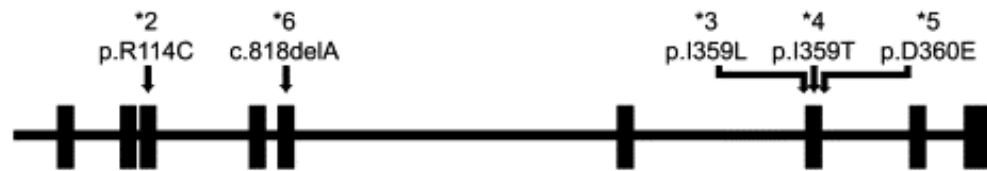


Risque thrombotique

Pharmacogénétique de la **warfarine**

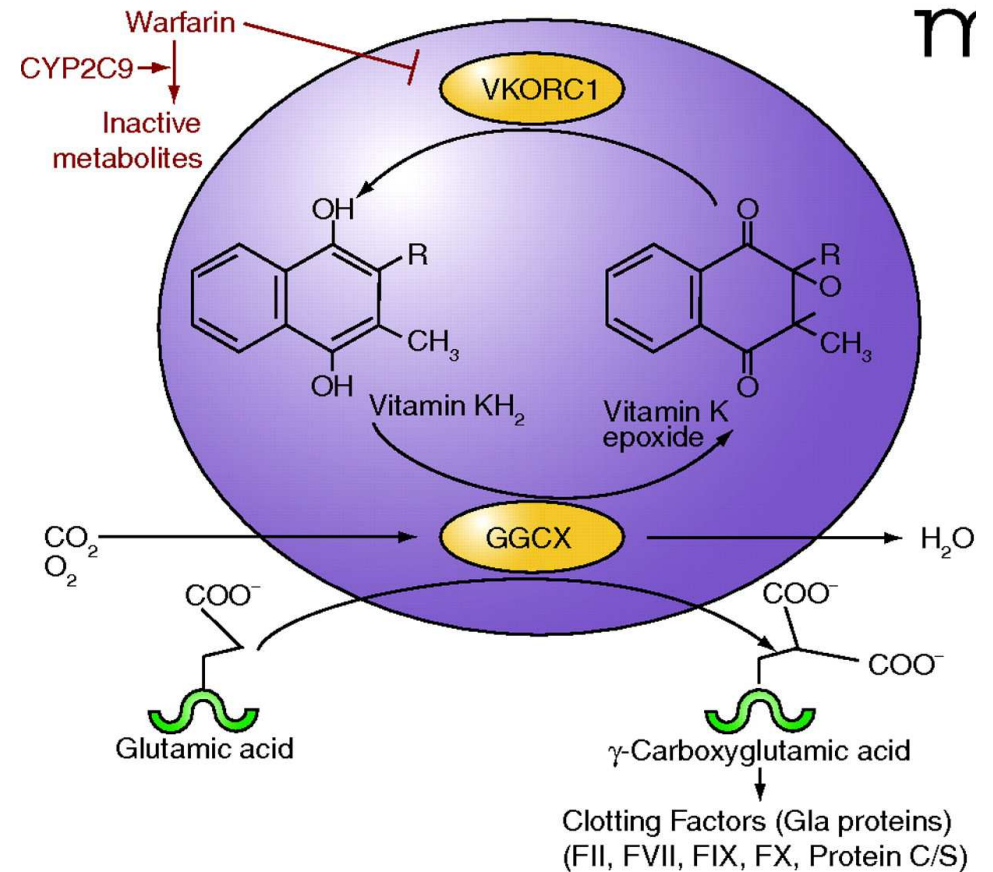
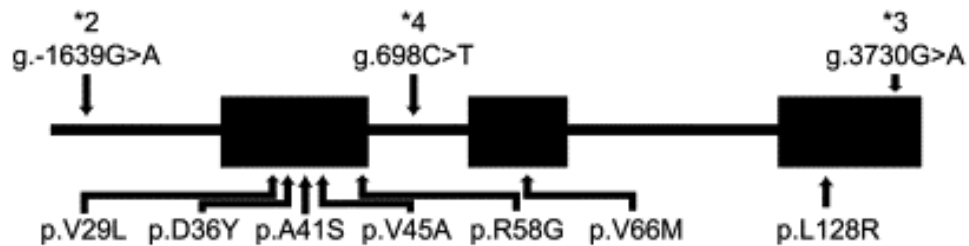
PK !

CYP2C9 (10q24)



PD !

VKORC1 (16p11)



π

WARFARIN DOSING

www.WarfarinDosing.org

Required Patient Information

Age: Sex: Ethnicity:

Race:

Weight: lbs or kgs

Height: (feet and inches) or (cms)

Smokes: Liver Disease:

Indication:

Baseline INR: Target INR:

CYP2C9 Genotype: Randomize & Blind

VKORC1 - 1639/3673 Genotype:

Amiodarone/Cordarone® Dose: mg/day

Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor:

Any azole (eg. Fluconazole):

Sulfamethoxazole/Septtra/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim:

[Accept Terms of Use](#)

> ESTIMATE WARFARIN DOSE

> [Warfarin Dosing](#)

> [Hemorrhage Risk](#)

> [Patient Education](#)

> [Contact Us](#)

> [References](#)

> [Glossary](#)

> [Admin](#)

User:
Patient:
Version: 6.5
Build : 31 July 2007

Polymorphismes génétiques du cytochrome P450 2C19

4% du pool de cytochromes hépatiques.

CYP2C19*2 : SNP non synonyme, MAF~ 0,15 , phénotype **métaboliseur lent (PM)**

CYP2C19*3 : SNP d'épissage alternatif uniquement chez les sujets d'origine Asiatique

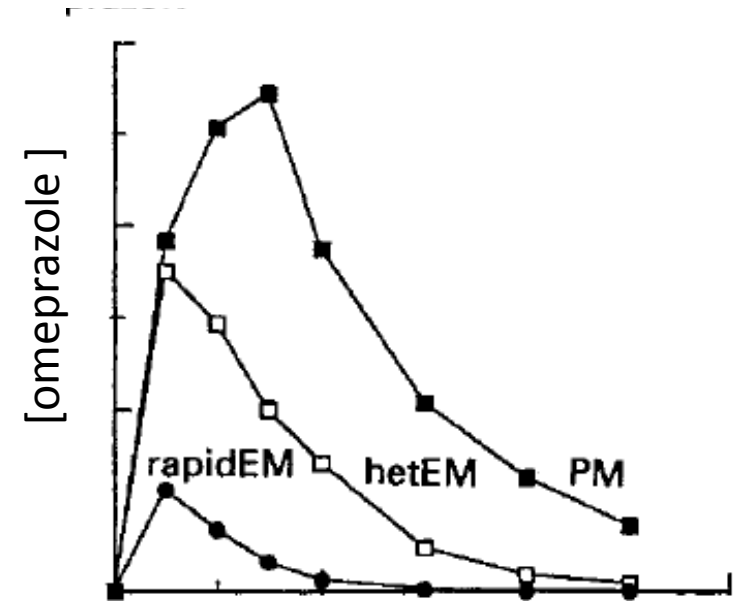
CYP2C19*17 : SNP dans le promoteur, MAF~ 0,23, phénotype de **métaboliseur ultra-rapide (EM)**

Inactivation de métabolites actifs

- Benzodiazépines
- Phénytoïne
- Antidépresseurs tricycliques
- Oméprazole : échappement thérapeutique chez EM
- Voriconazole : risque d'hépatotoxicité 4 fois plus élevé chez PM

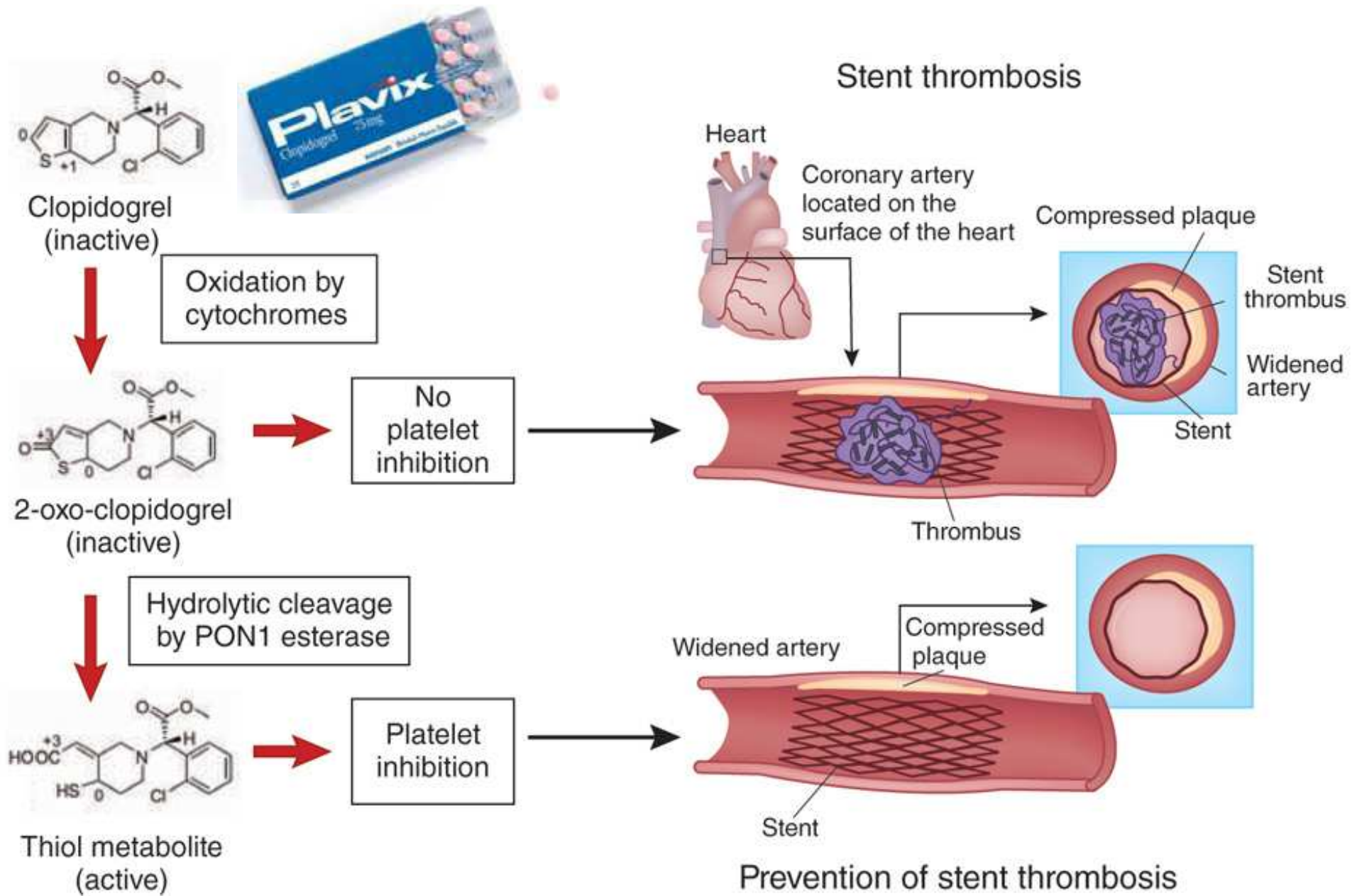
Activation de prodrogues

- Proguanil
- Clopidrogrel

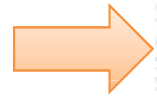
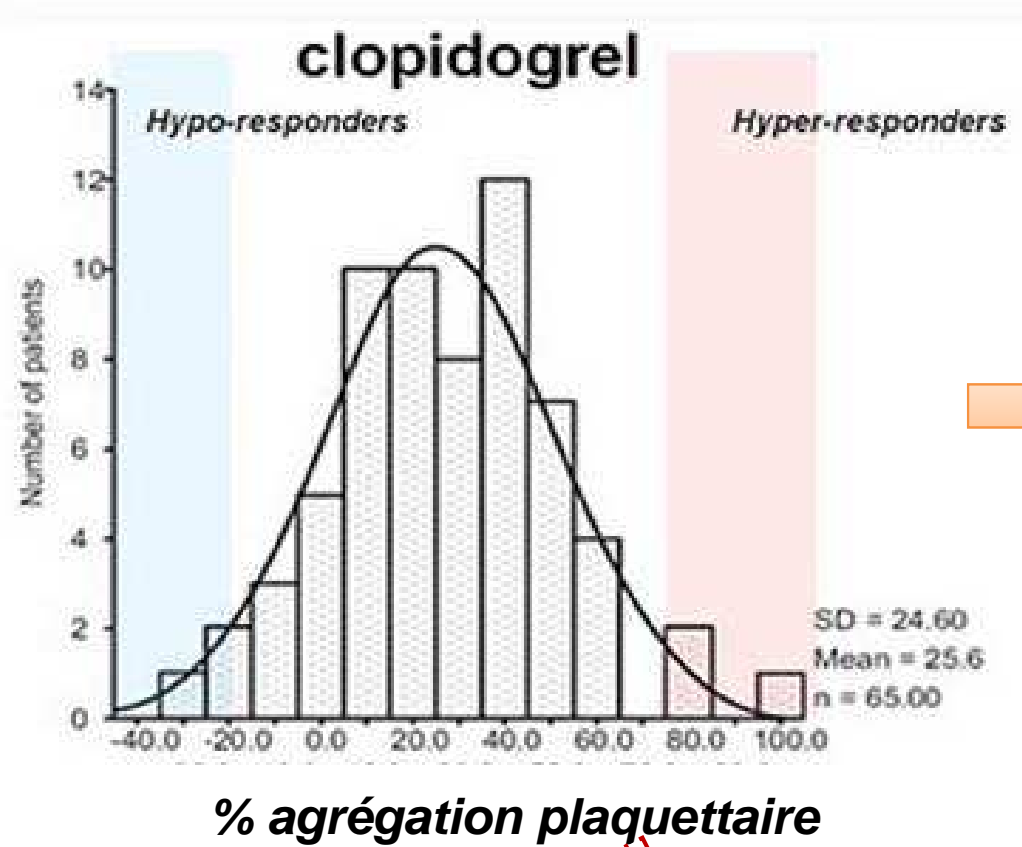


Chang et al., 1995

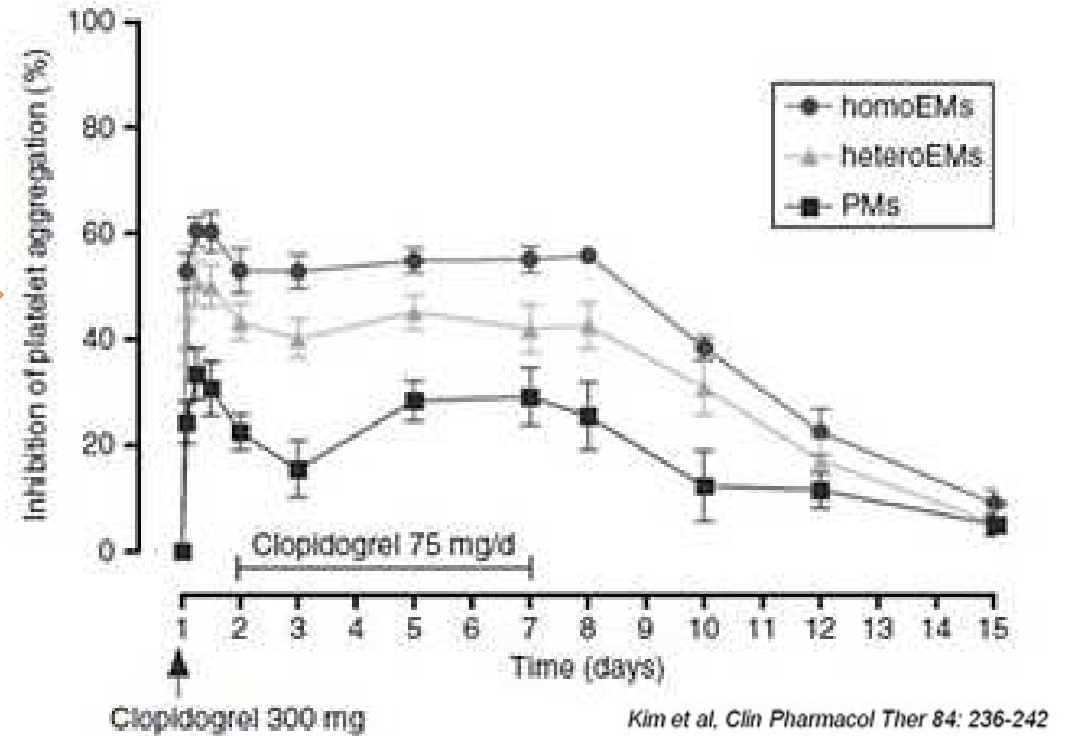
Métabolisme du clopidogrel



Pharmacogénétique des antiagrégants plaquettaires



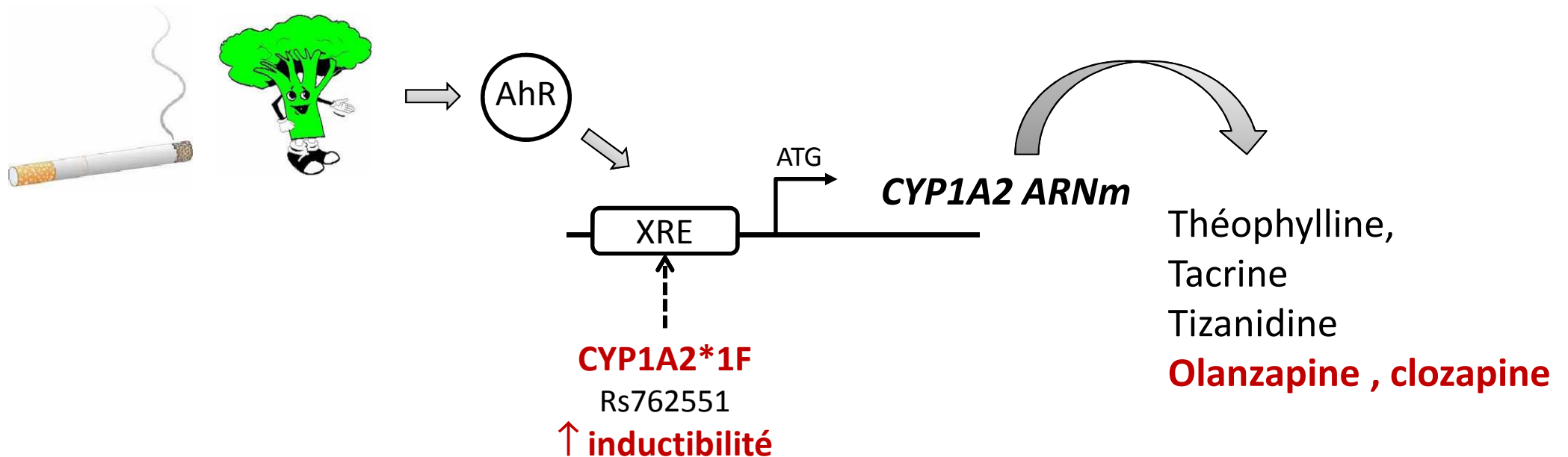
CYP2C19 genotype



Test pharmacogénétique
recommandé par la FDA

prescrire une autre molécule (prasugrel) pour laquelle
la voie CYP2C19 n'intervient pas si PMs

Polymorphisme d'inductibilité du cytochrome P450 1A2



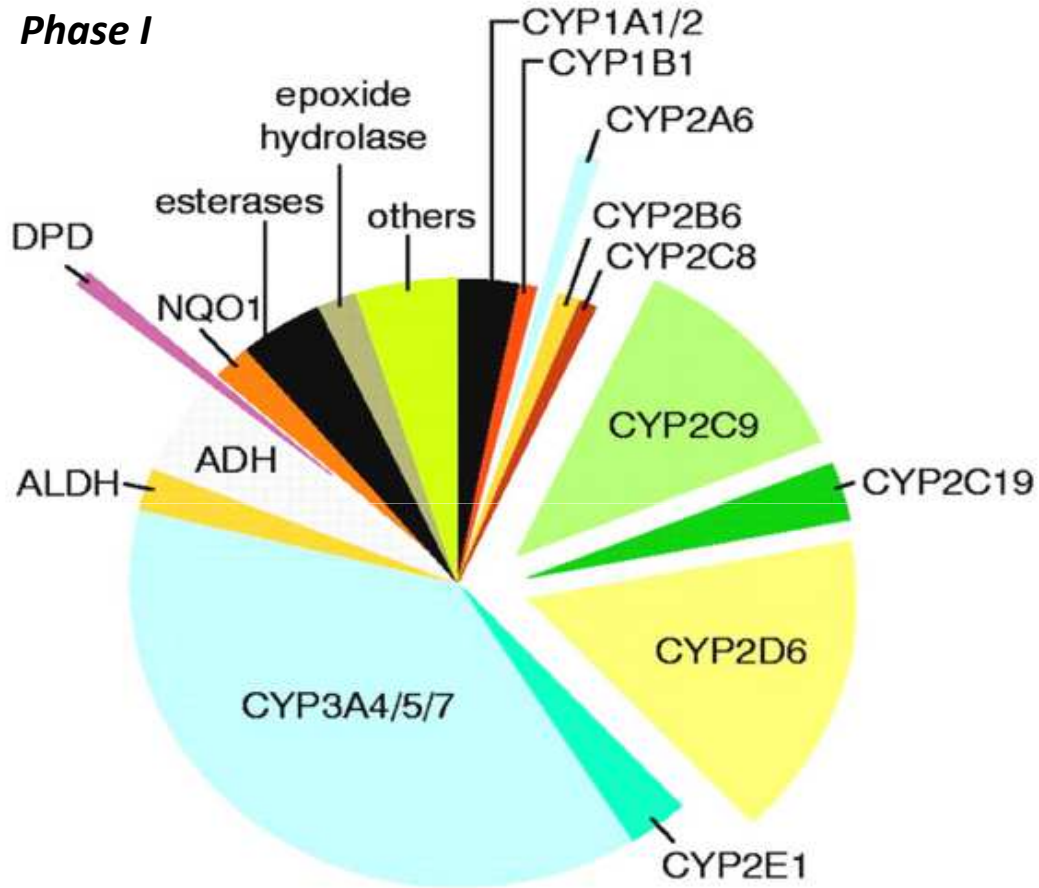
Chez les fumeurs, les porteurs à l'état homozygotes ont une activité du CYP1A2 environ 40% plus élevée que chez les autres fumeurs.

résistance à la clozapine chez les psychotiques fumeurs en présence de concentrations plasmatiques basses

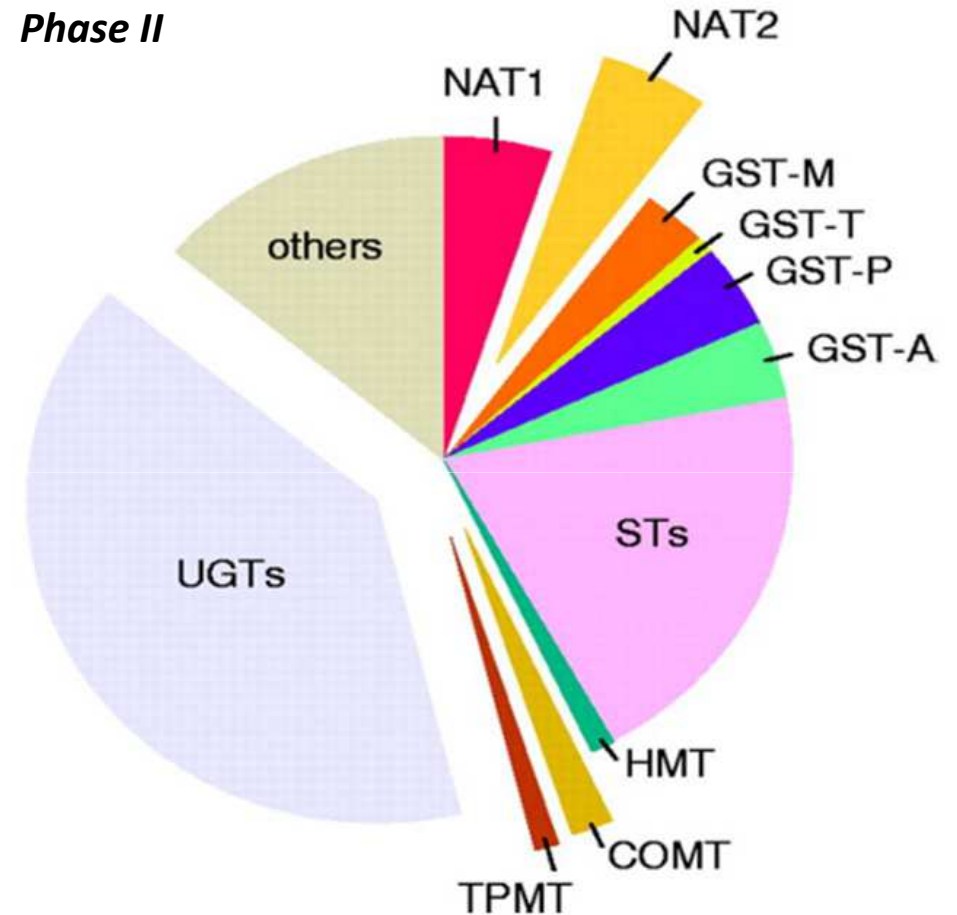
Importance relative des enzymes de phase I et II dans le métabolisme

(Rappels du cours sur le métabolisme)

Phase I

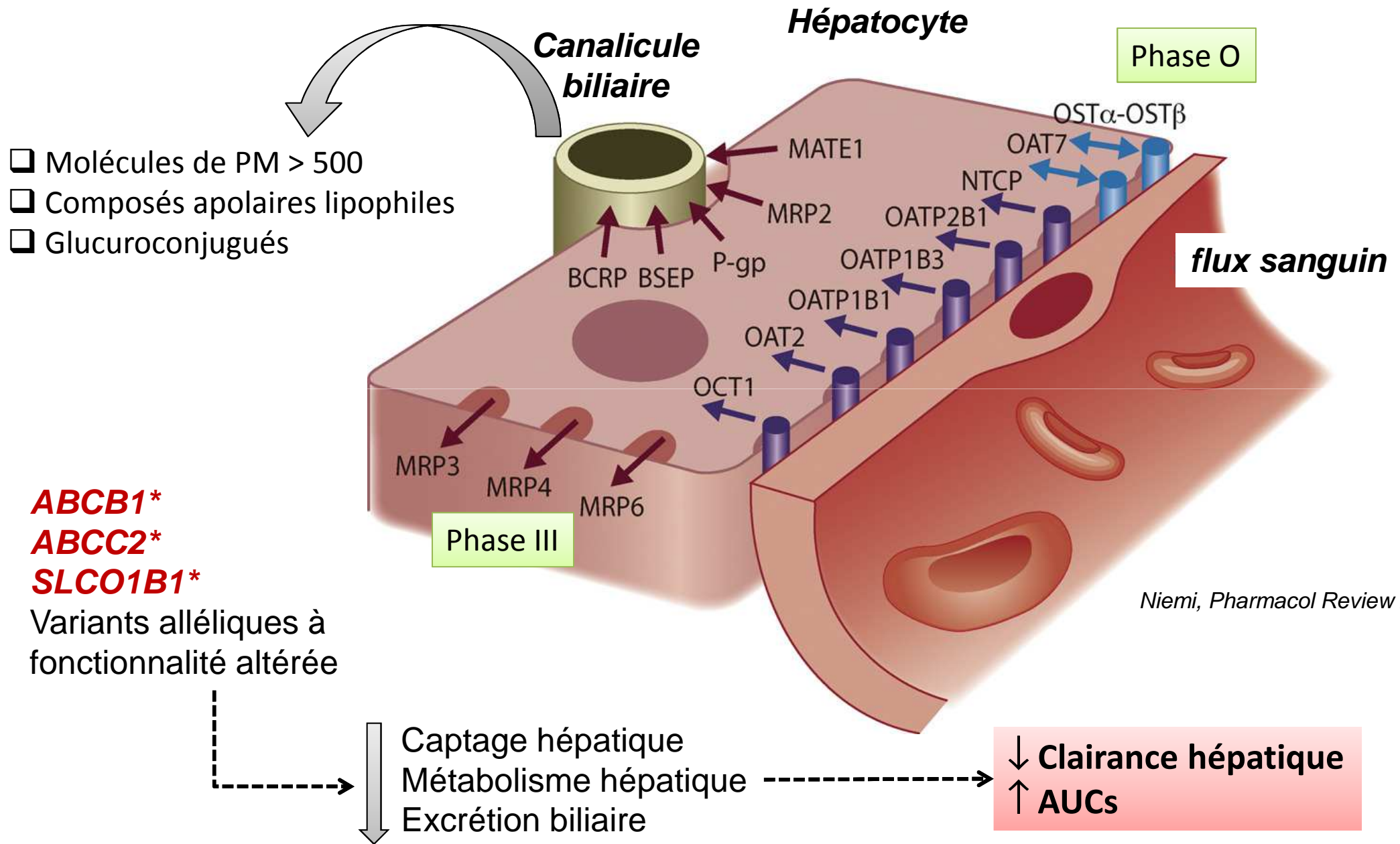


Phase II



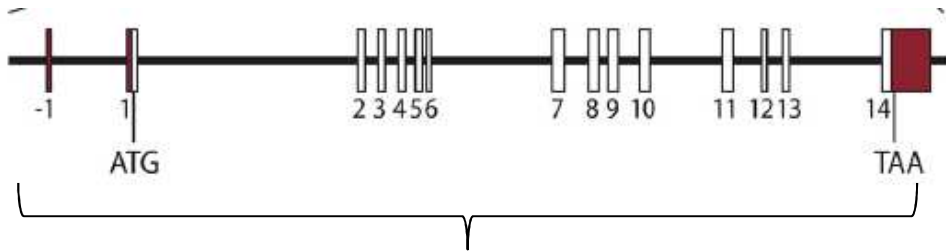
Ne pas oublier les transporteurs !!!

Rôle majeur des transporteurs dans la **clairance hépatique**

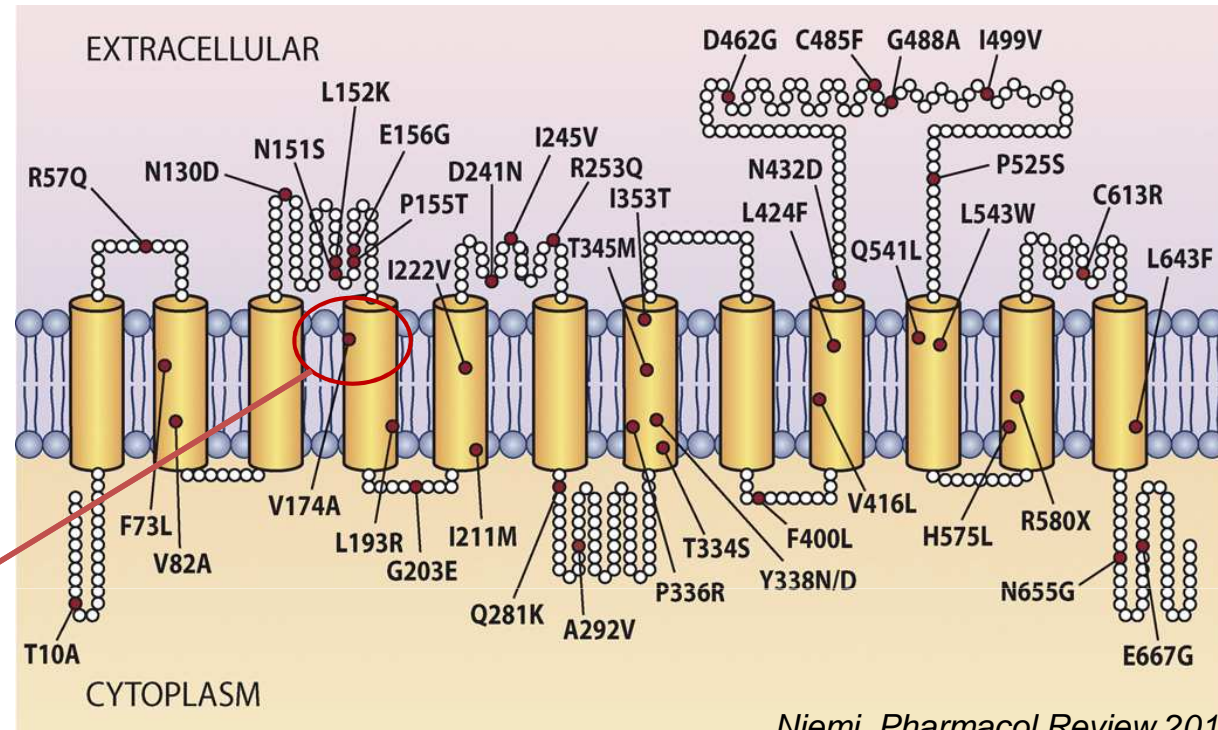


Polymorphismes génétiques de *SLCO1B1*

SLCO1B1 gene



Plus de **40 SNPs non synonymes** à fonctionnalité \pm altérée



Niemi, *Pharmacol Review* 2011

*SLCO1B1**5

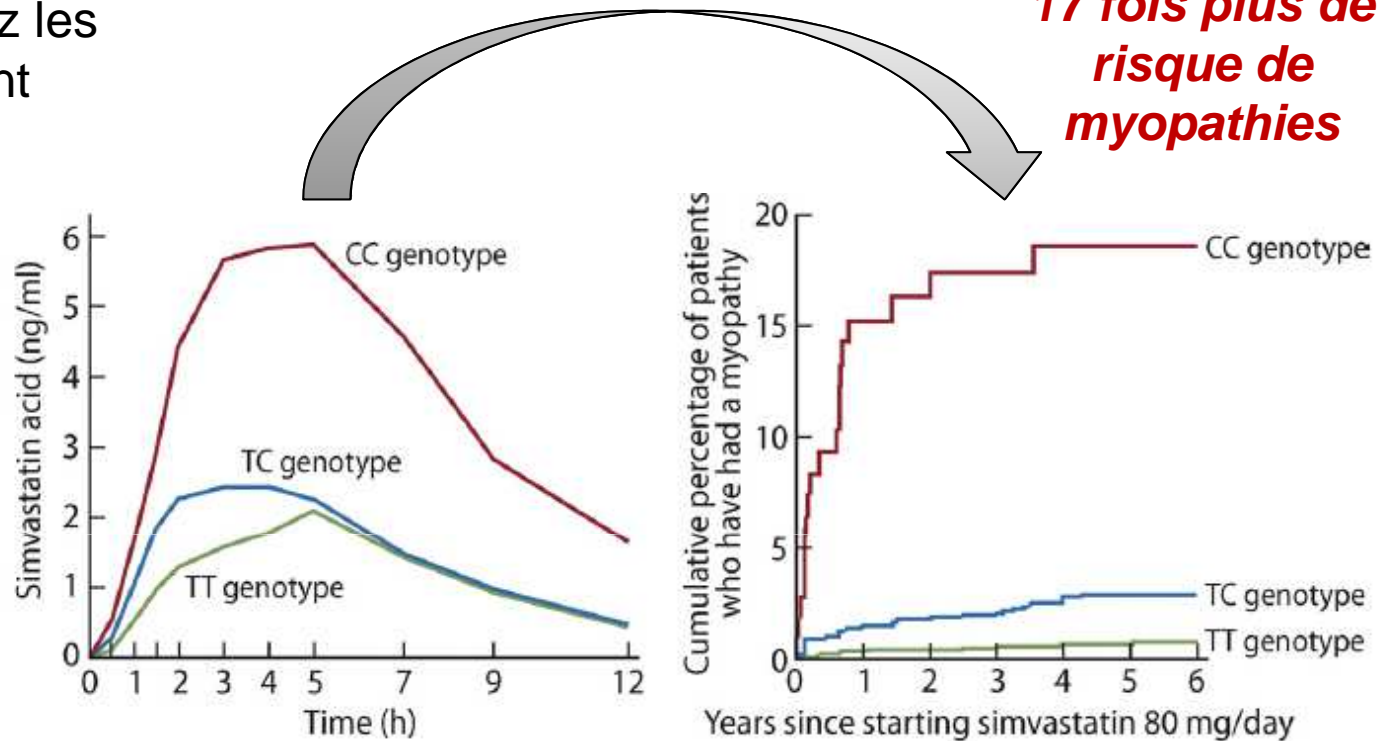
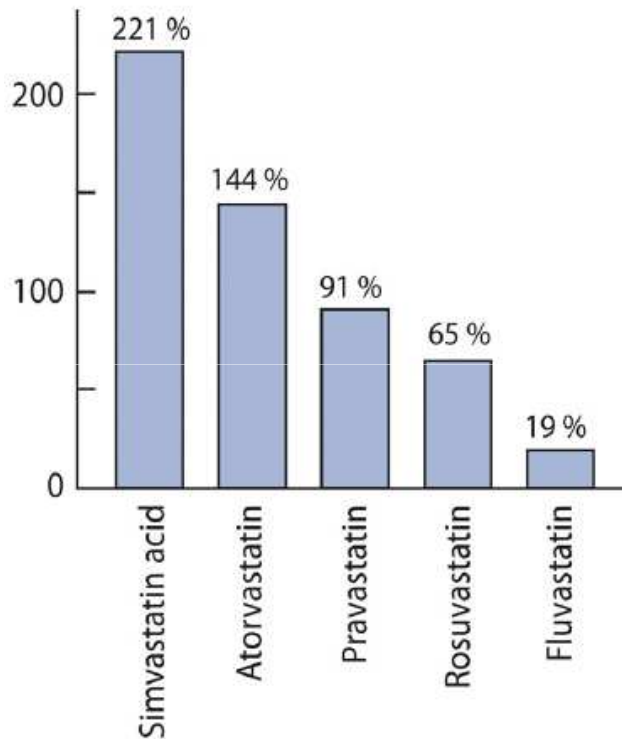
c.521T<C
p. V174A
MAF = 0,16

Associé à une diminution
significative de la clairance
métabolique

Ciclosporine
Irinotécan
Methotrexate
Lopinavir
Acide mycophénolique
Natéglinide, répaglinide
Statines

Polymorphismes génétiques de *SLCO1B1*

Augmentation des AUCs chez les patients porteurs du variant *SLCO1B1*5*



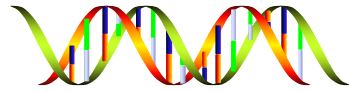
Niemi, Pharmacol Review 2011

*patients SLCO1B1*5/*5*

- utiliser la dose minimale de statine recommandée
- arrêter le traitement en cas de douleurs musculaires, surveillance régulière des CPK
- ne pas associer à des médicaments inhibiteurs de *SLCO1B1*

Dépistage des déficiences du métabolisme et du transport

génotypage



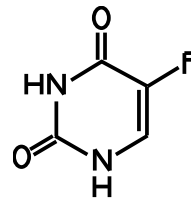
- Si bonne corrélation génotype/phénotype
- Nécessite des agréments spécifiques

phénotypage



- Activité enzymatique, détection protéine
- Substrats test (CYP2D6 dextrométhorphan)
- Rapport métabolique (U/UH2)
- Nécessite un support analytique performant

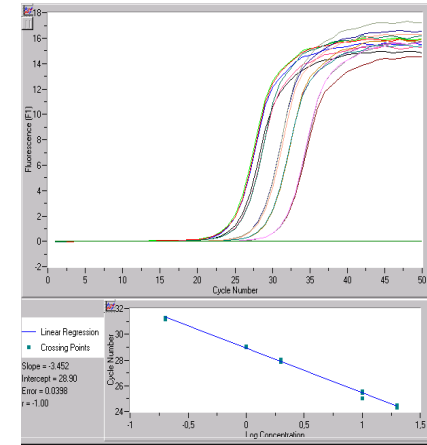
Médicament à faible dose



- On donne le médicament !
- Quelle dose ?
- Nécessite une PK linéaire

Suivi Thérapeutique Pharmacologique chez les patients porteurs d'un variant à risque

Evolution de la PCR



Les pionniers du séquençage



W. Gilbert
Prix Nobel de Chimie

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 74, No. 2, pp. 560–564, February 1977
Biochemistry

A new method for sequencing DNA

(DNA chemistry/dimethyl sulfate cleavage/hydrazine/piperidine)

ALLAN M. MAXAM AND WALTER GILBERT

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Harvard University, Cambridge, Massachusetts 02138

Contributed by Walter Gilbert, December 9, 1976



Séquençage par modification chimique de l'ADN : clivage spécifique entre les nucléotides



F. Sanger
Prix Nobel de Chimie 1958
et 1980

Proc. Natl. Acad. Sci. USA
Vol. 74, No. 12, pp. 5463–5467, December 1977
Biochemistry

DNA sequencing with chain-terminating inhibitors

(DNA polymerase/nucleotide sequences/bacteriophage ϕ X174)

F. SANGER, S. NICKLEN, AND A. R. COULSON

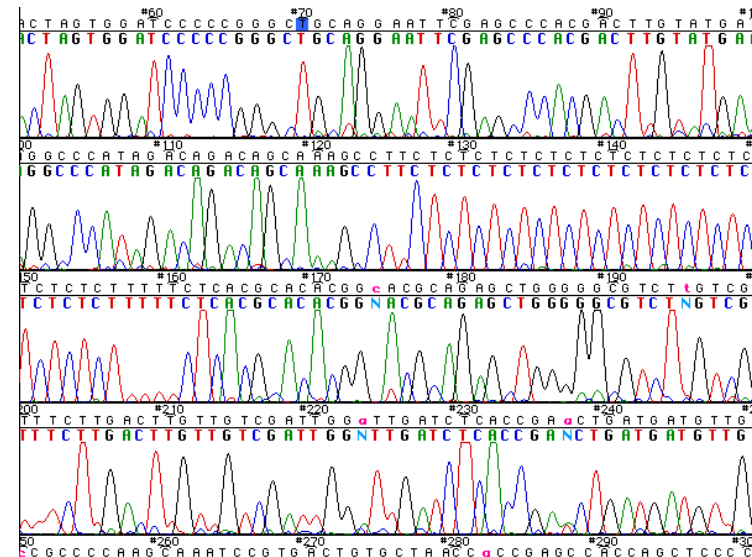
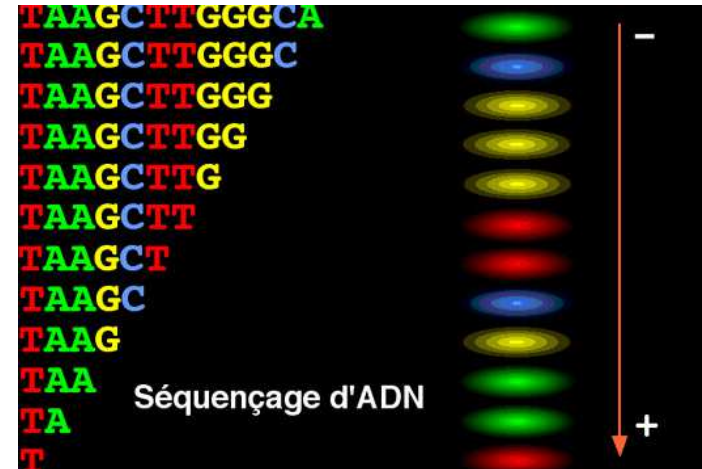
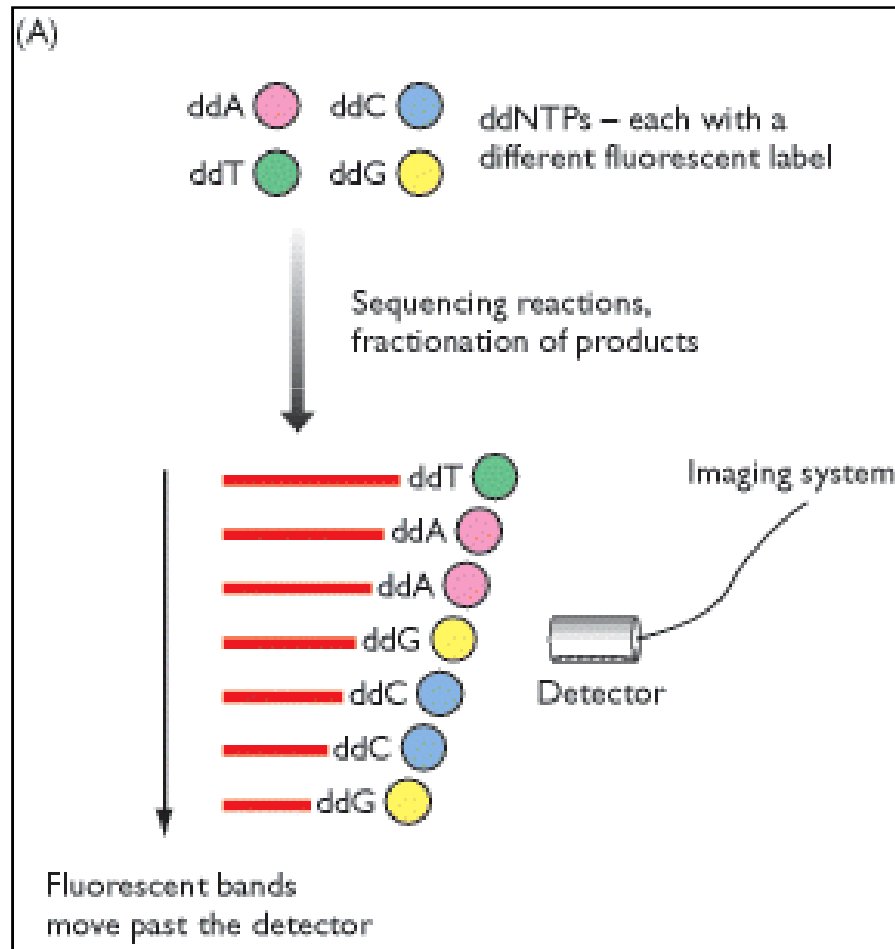
Medical Research Council Laboratory of Molecular Biology, Cambridge CB2 2QH, England

Contributed by F. Sanger, October 3, 1977



Méthode des didéoxynucléotides

Séquençage avec didéoxynucléotides marqués



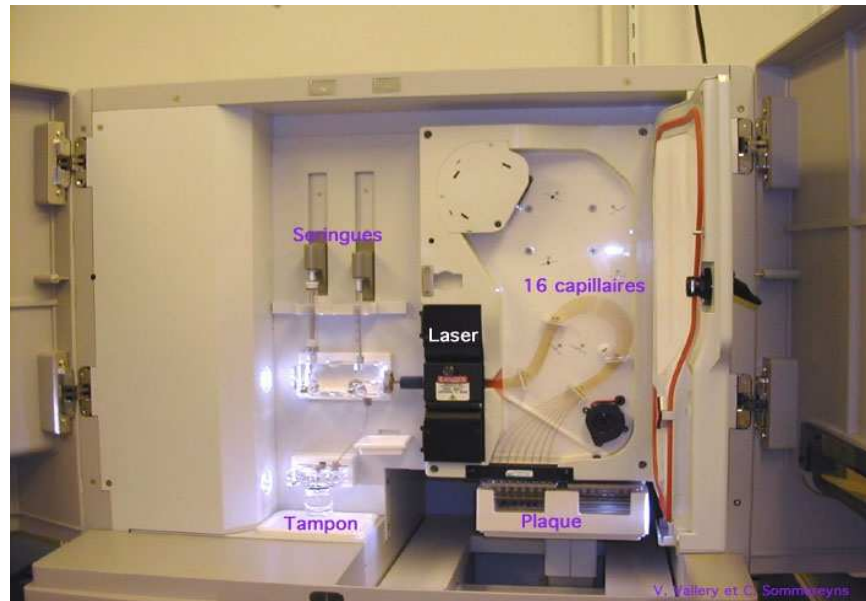
Séquenceur capillaire



- Taille des amplicons : 650-800 pb
- Capacité maximale de lecture / run

24 plaques 96 puits = 440 kB (~0,5 MB)

(Génome humain = 3GB)



« Next-generation » or « massively parallel » sequencers : technological leap

Roche GSflex



Illumina genome analyzer



Applied SOLiD sequencer



Table 1. Comparing metrics and performance of next-generation DNA sequencers

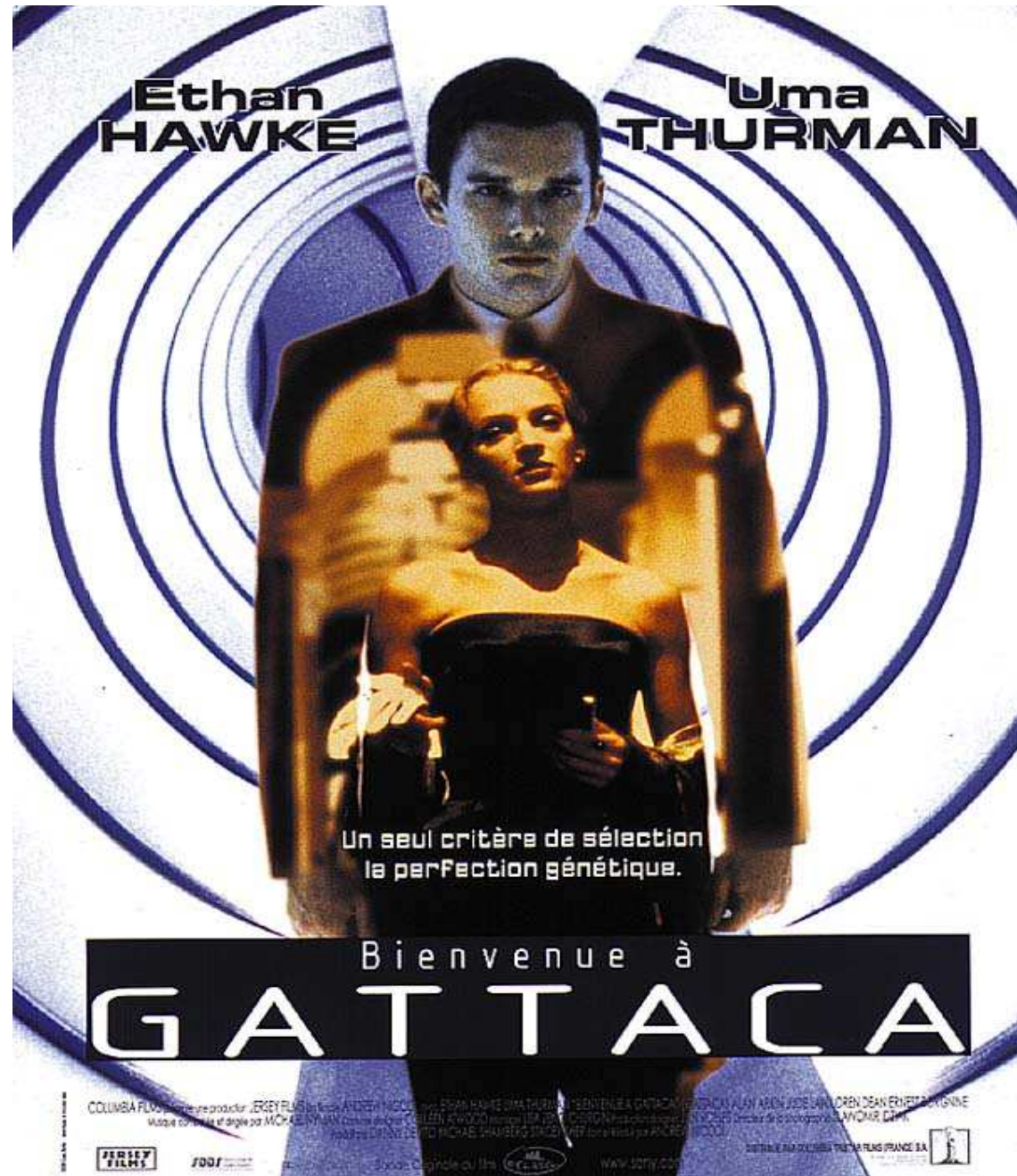
	Platform		
	Roche(454)	Illumina	SOLiD
Sequencing chemistry	Pyrosequencing	Polymerase-based sequencing-by-synthesis	Ligation-based sequencing
Amplification approach	Emulsion PCR	Bridge amplification	Emulsion PCR
Paired ends/separation	Yes/3 kb	yes/200 bp	Yes/3 kb
Mb/run	100 Mb	1300 Mb	3000 Mb !
Time/run (paired ends)	7 h	4 days	5 days
Read length	250 bp	32-40 bp	35 bp
Cost per run (total direct ^a)	\$8439	\$8950	\$17 447 !
Cost per Mb	\$84.39	\$5.97	\$5.81

^aTotal direct costs include the

Human genome for 1000 dollars !

cost and the disc storage space required for data storage/access.

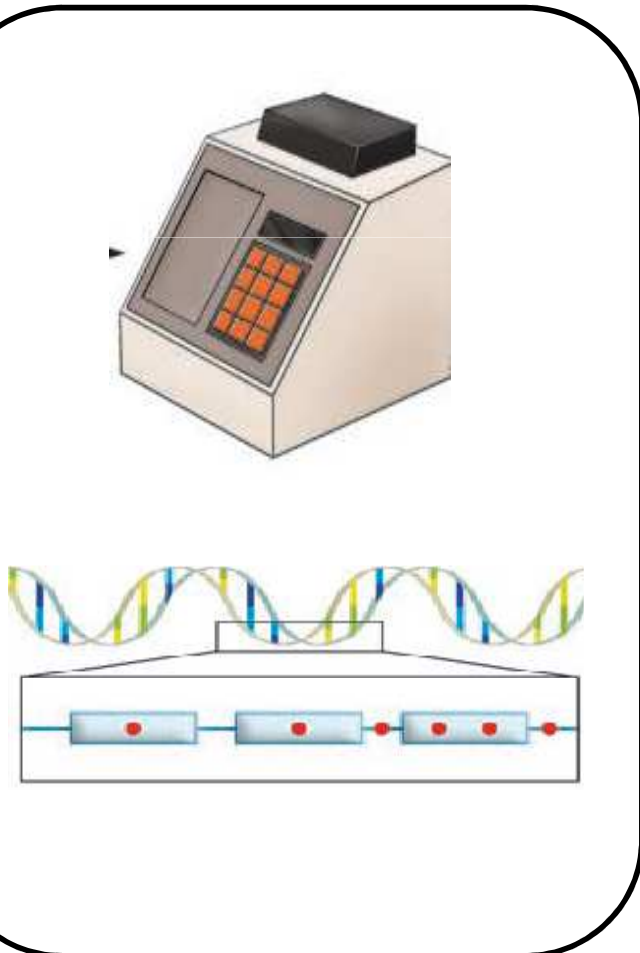
1997 !



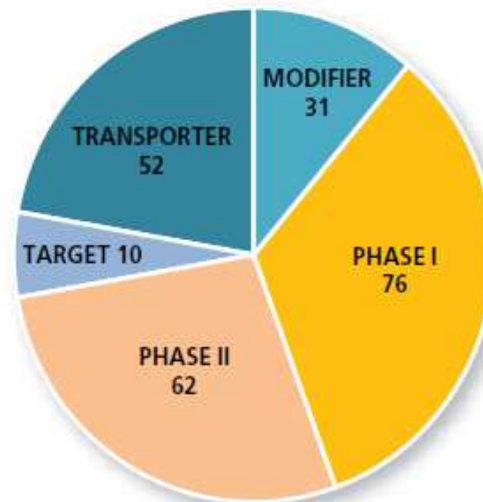
Perspectives en pharmacogénétique

Découvrir de nouveaux marqueurs génétiques prédictifs de la pharmacocinétique

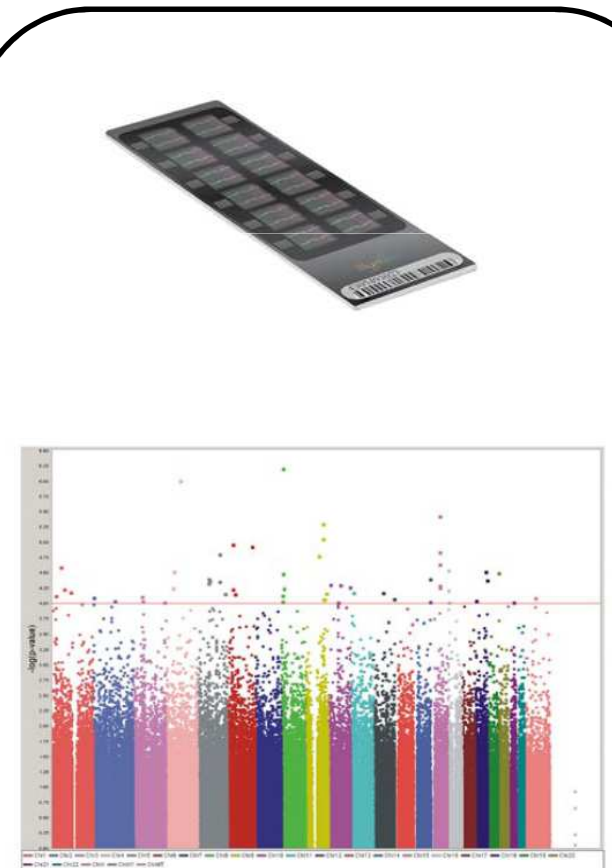
Analyse locus isolé



Panel "ADME"



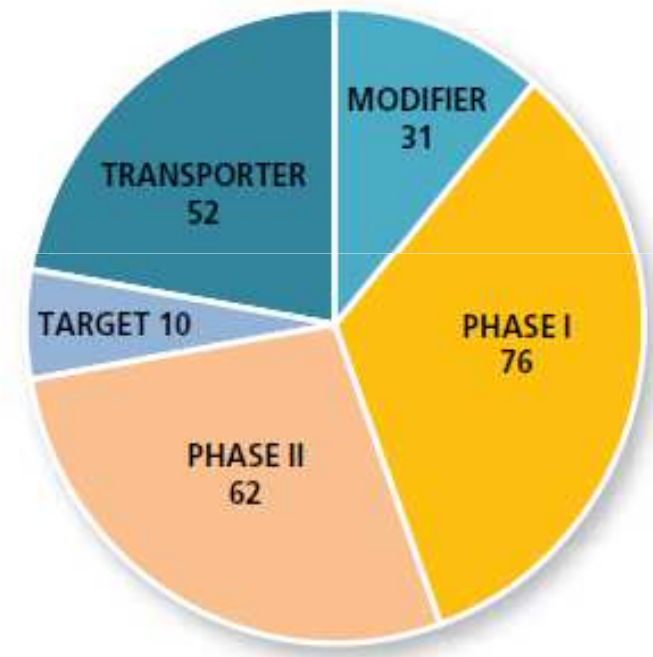
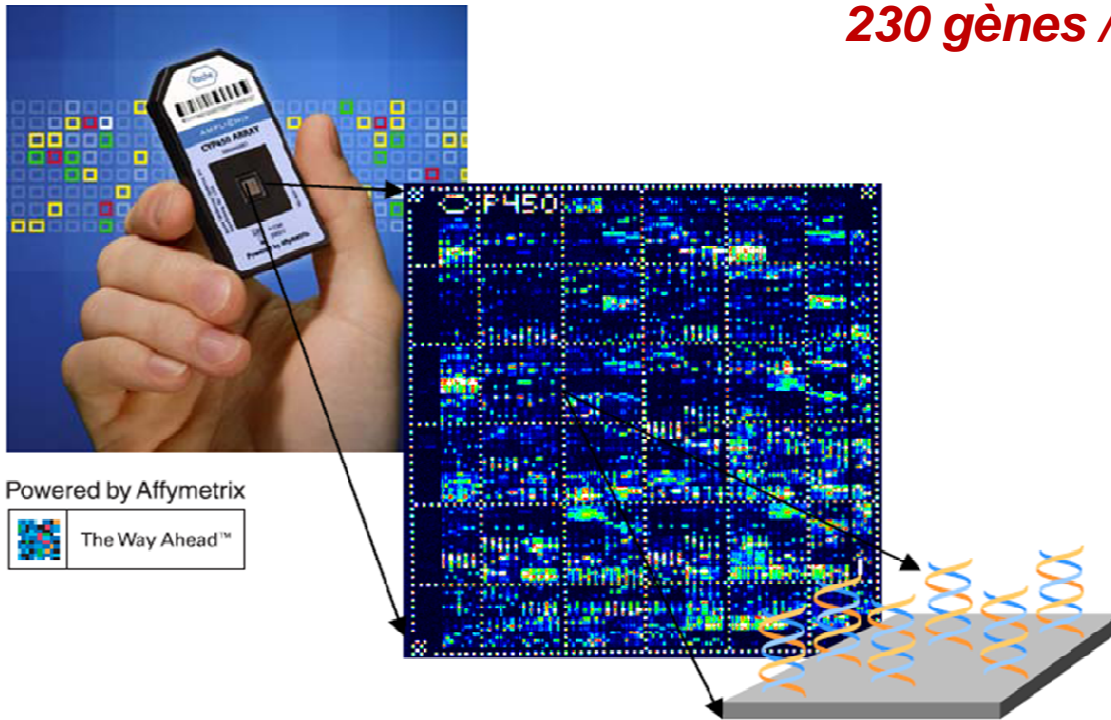
"Genome Wide"



Perspectives en pharmacogénétique

DMET (**D**rug **M**etabolizing **E**nzymes and **T**ransporters)

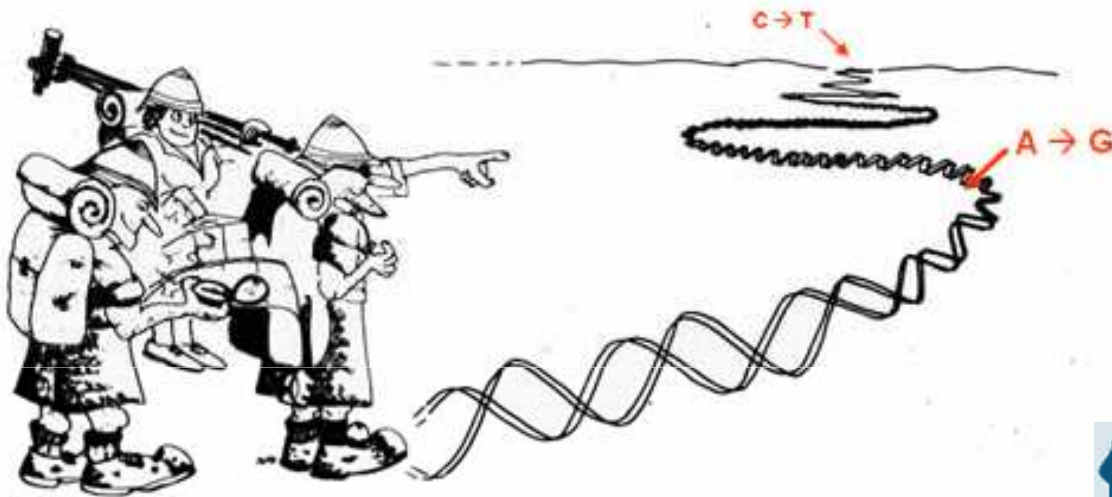
230 gènes / 2000 SNPs



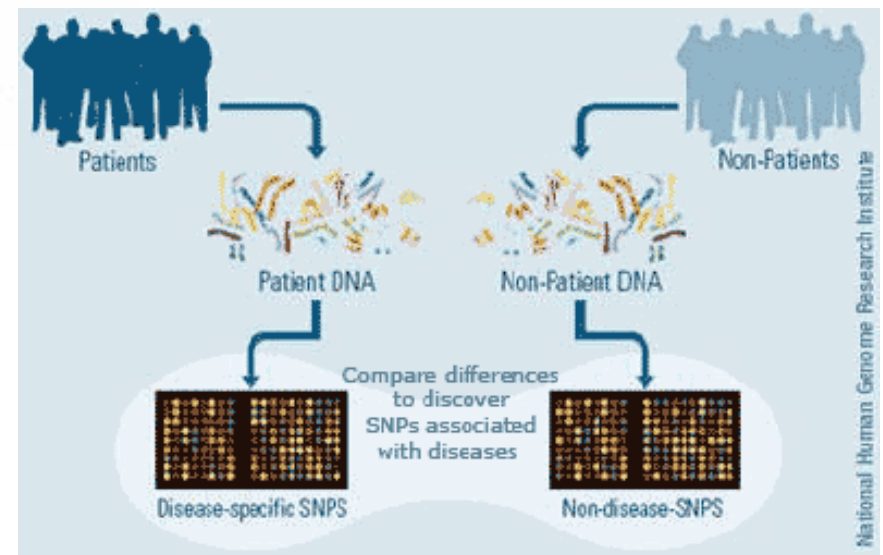
ADME gene list from : PharmaADME.org

GWAS (Genome Wide Association Studies)

3 Billion Basepairs: Finding the Nuggets



Identifier et/ou confirmer les variants associés à un « risque pharmacogénétique »



Gemcitabine and Arabinosylcytosin Pharmacogenomics: Genome-Wide Association and Drug Response Biomarkers

Liang Li¹, Brooke L. Fridley², Krishna Kalari², Gregory Jenkins², Anthony Batzler², Richard M. Weinshilboum¹, Liewei Wang^{1*}



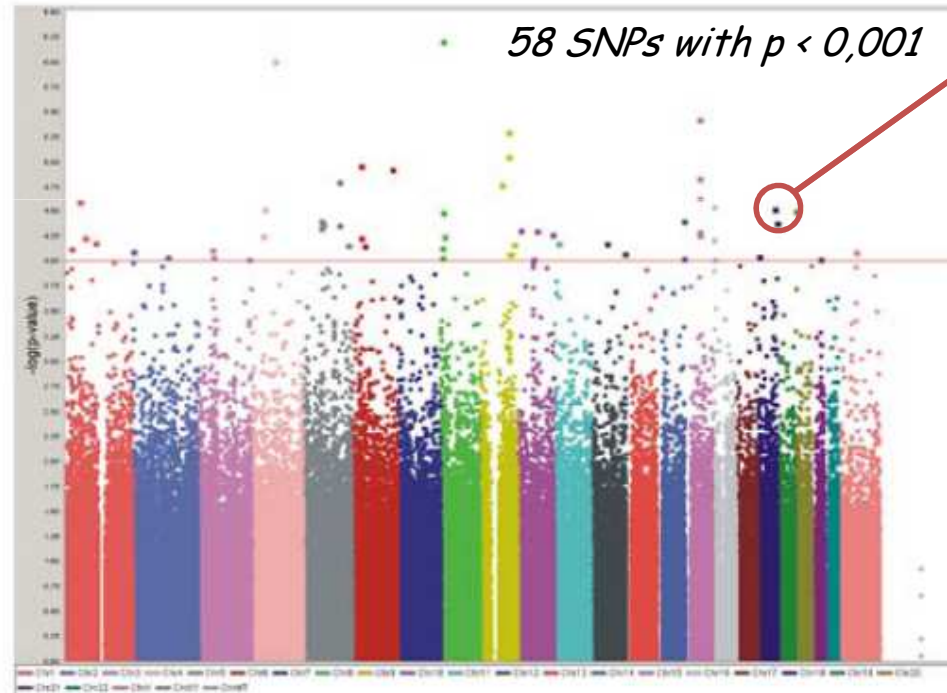
Human Variation Panel

171 lignées lymphoblastoïdes



Illumina 550K Beadchip

561 278 SNPs



rs 6082527
5' UTR TGM3

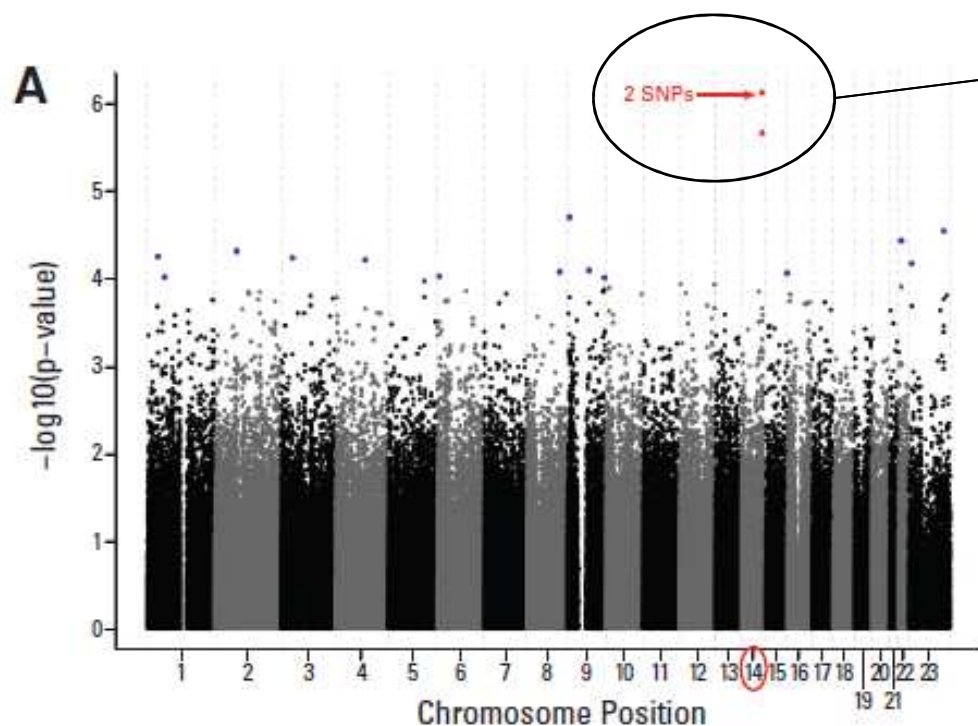


MGMT
GPM6A
FZD8
AICDA
KIAA1166

Genome-Wide Associations and Functional Genomic Studies of Musculoskeletal Adverse Events in Women Receiving Aromatase Inhibitors

293 cases / 585 controls

James N. Ingle, Daniel J. Schaid, Paul E. Goss, Mohan Liu, Taisei Mushiroda, Judy-Anne W. Chapman, Michiaki Kubo, Gregory D. Jenkins, Anthony Batzler, Lois Shepherd, Joseph Pater, Liewei Wang, Matthew J. Ellis, Vered Stearns, Daniel C. Rohrer, Matthew P. Goetz, Kathleen I. Pritchard, David A. Flockhart, Yusuke Nakamura, and Richard M. Weinshilboum



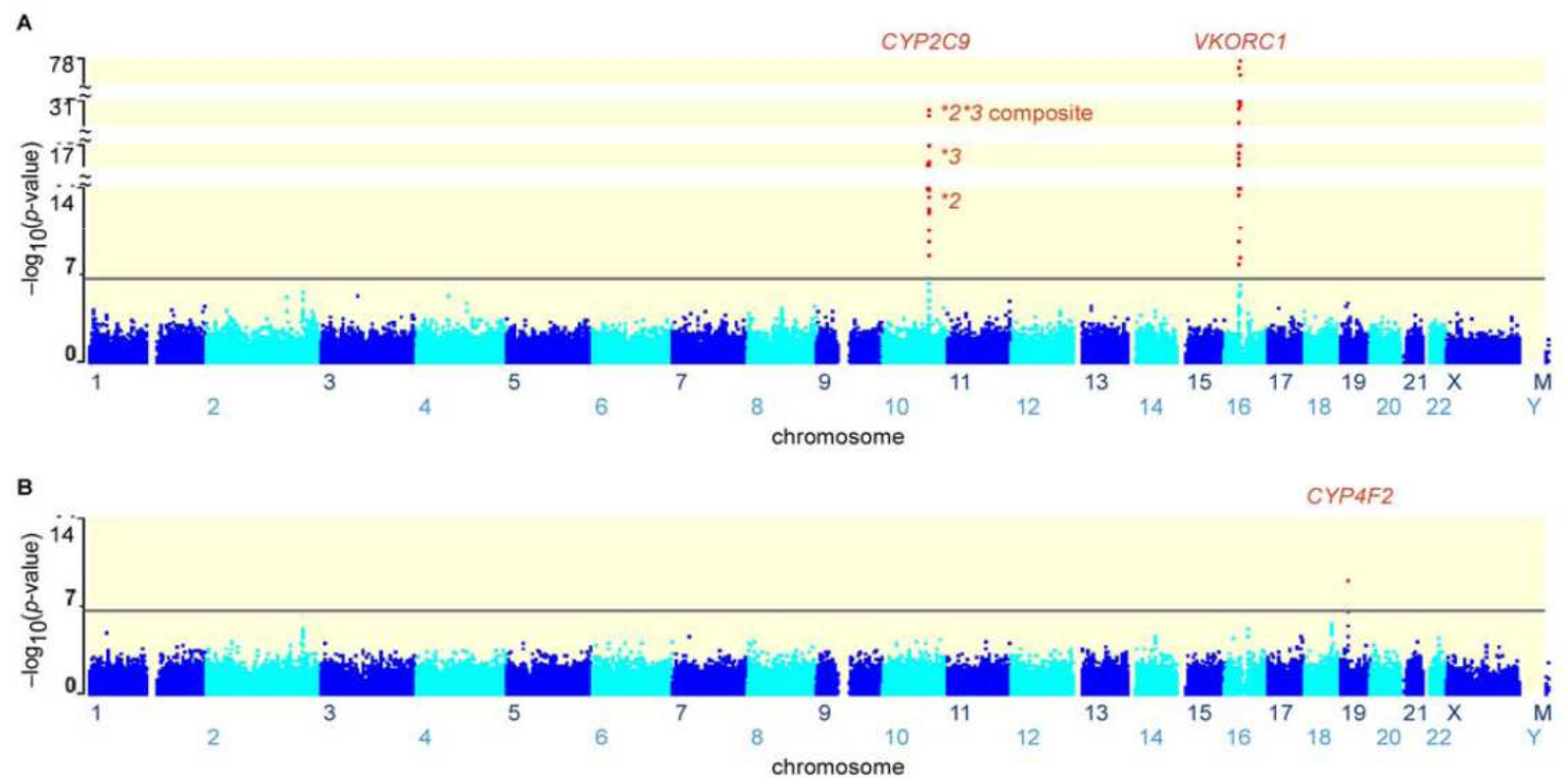
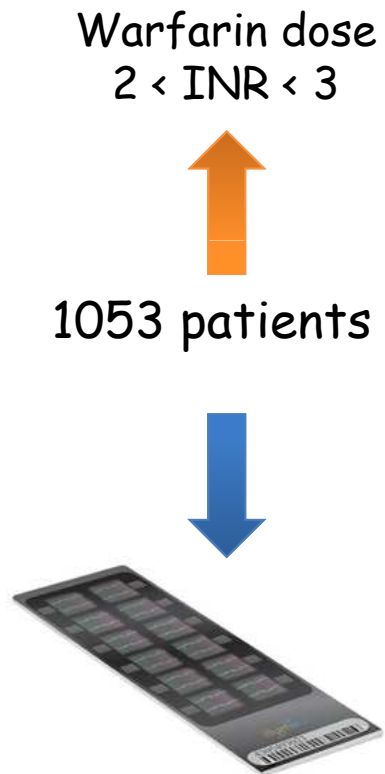
rs11849538

T-cell leukemia 1A (*TCL1A*)
Création ERE
(oestrogen response element)

IL17RA

A Genome-Wide Association Study Confirms *VKORC1*, *CYP2C9*, and *CYP4F2* as Principal Genetic Determinants of Warfarin Dose

Fumihiko Takeuchi^{1,9}, Ralph McGinnis^{1,9*}, Stephane Bourgeois¹, Chris Barnes¹, Niclas Eriksson², Nicole Soranzo¹, Pamela Whittaker¹, Venkatesh Ranganath¹, Vasudev Kumanduri¹, William McLaren¹, Lennart Holm³, Jonatan Lindh³, Anders Rane³, Mia Wadelius⁴, Panos Deloukas^{1*}



- DG Dosing Guideline information is available
- DL Drug Label information is available
- CA High-level Clinical Annotation is available
- VA Variant Annotation is available
- VIP VIP information is available
- PW Pathway is available

[close]

Drug	Gene	Types of data
abacavir	HLA-B	DG DL CA VA
acenocoumarol	CYP2C9	DG CA VA
acenocoumarol	VKORC1	DG CA VA VIP
acetaminophen	CYP2D6	DL PW
allopurinol	HLA-B	DG CA VA
amitriptyline	CYP2C19	DG VA VIP
amitriptyline	CYP2D6	DG DL VA VIP
aripiprazole	CYP2D6	DG DL
aripiprazole	CYP3A4	DL VIP
arsenic trioxide	PML	DL
arsenic trioxide	RARA	DL
atomoxetine	CYP2D6	DG DL VIP
atorvastatin	LDLR	DL
azathioprine	TPMT	DG DL CA VA VIP
boceprevir	IL28B	DL VA
brentuximab vedotin	TNFRSF8	DL
capecitabine	DPYD	DG DL CA VA VIP

Here is my
sequence...

