

La Farmacogenetica applicata alla clinica

Validità dei biomarcatori genetici

Per definizione un **BIOMARCATORE** è considerato valido quando è misurato attraverso un test analitico che presenti caratteristiche di resa ben note e per il quale esistano evidenze scientifiche che dimostrino il significato fisiologico, tossicologico, farmacologico o clinico dei risultati del test.

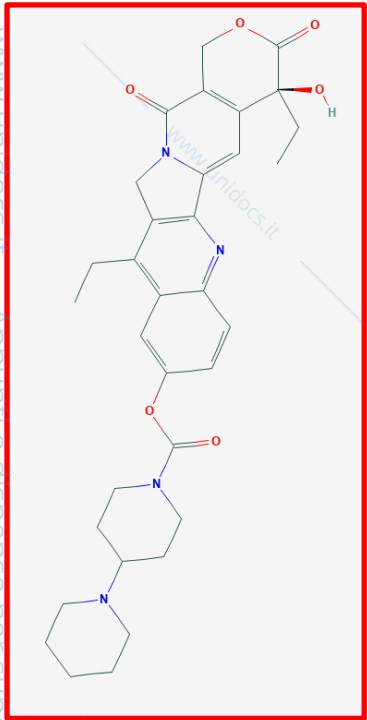
I biomarcatori genetici considerati “validi” sono ritenuti svolgere un ruolo importante nella identificazione di soggetti capaci o incapaci di rispondere ad un determinato trattamento e nell’individuazione della dose ottimale da somministrare, al fine di ottimizzare l’efficacia e la tollerabilità della terapia scelta.

Un **TEST DI FARMACOGENETICA**, ossia il test genetico capace di individuare quelle variazioni nella sequenza di geni codificanti proteine coinvolte nel trasporto, nel metabolismo e nel legame dei farmaci, può essere considerato un **VALIDO BIOMARCATORE** quando produce dati che permettono di stabilire un’associazione significativa tra il risultato del test e la presenza di una differente capacità di risposta ad un farmaco.

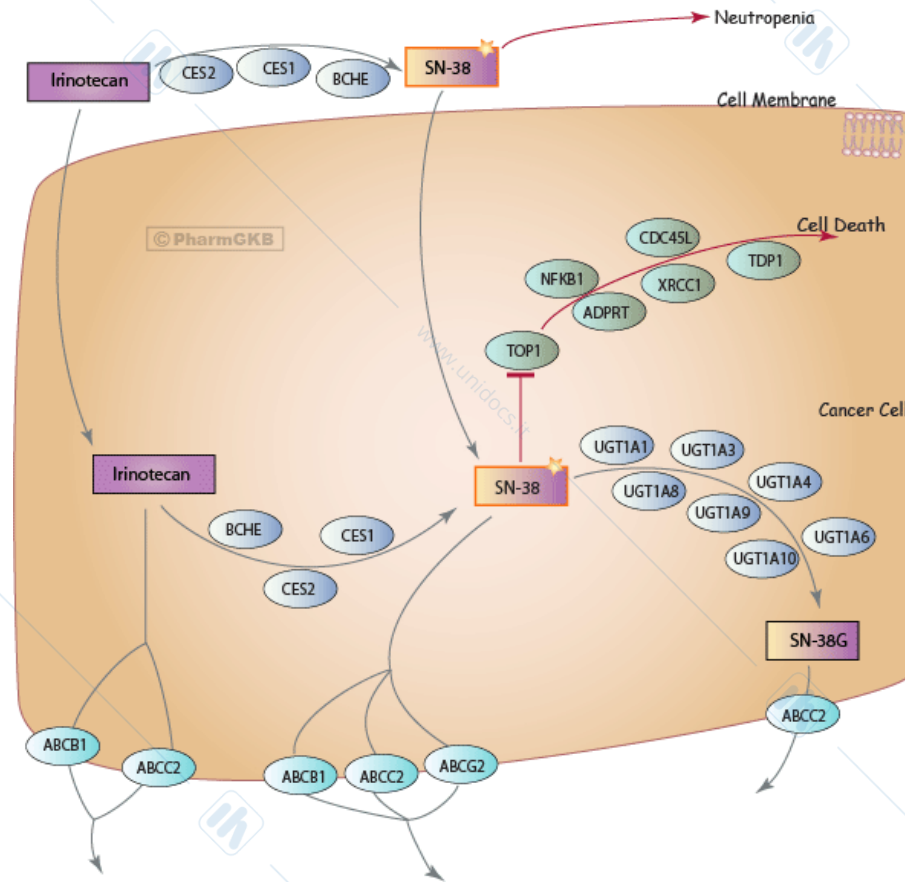
L’FDA ha pubblicato sul suo sito internet una tabella contenente i validi biomarcatori che sono stati individuati fino ad oggi, che viene costantemente aggiornata ogni tre mesi.

Varianti del gene UGT1A1 e Irinotecano

L'**IRINOTECANO** è un inibitore enzimatico impiegato nel trattamento del cancro al colon-retto. Il farmaco è un derivato della camptotecina, composto usato correntemente nella terapia dei carcinomi umani (in particolare del colon-retto e dell'ovaio) e di certi linfomi, che interagisce in maniera selettiva con l'enzima **TOPOISOMERASI I**.



Numerosi dati scientifici suggeriscono che l'efficacia e tollerabilità del trattamento chemioterapico a base di irinotecano possa essere associata alla presenza di varianti genetiche a carico di una specifica regione del gene **UDPglucosil-transferasi A1 (UGT1A1)**.



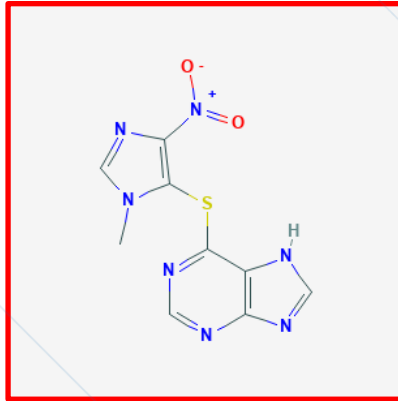
Varianti del gene UGT1A1 e Irinotecano

| Allele UGT1A1 | Numero ripetizioni dinucleotide TA | Capacità metabolica dell'enzima |
|---------------|------------------------------------|---------------------------------|
| *1 | 6 | Normale |
| *28 | 7 | Ridotta |
| *36 | 5 | Aumentata |
| *37 | 8 | Ridotta |

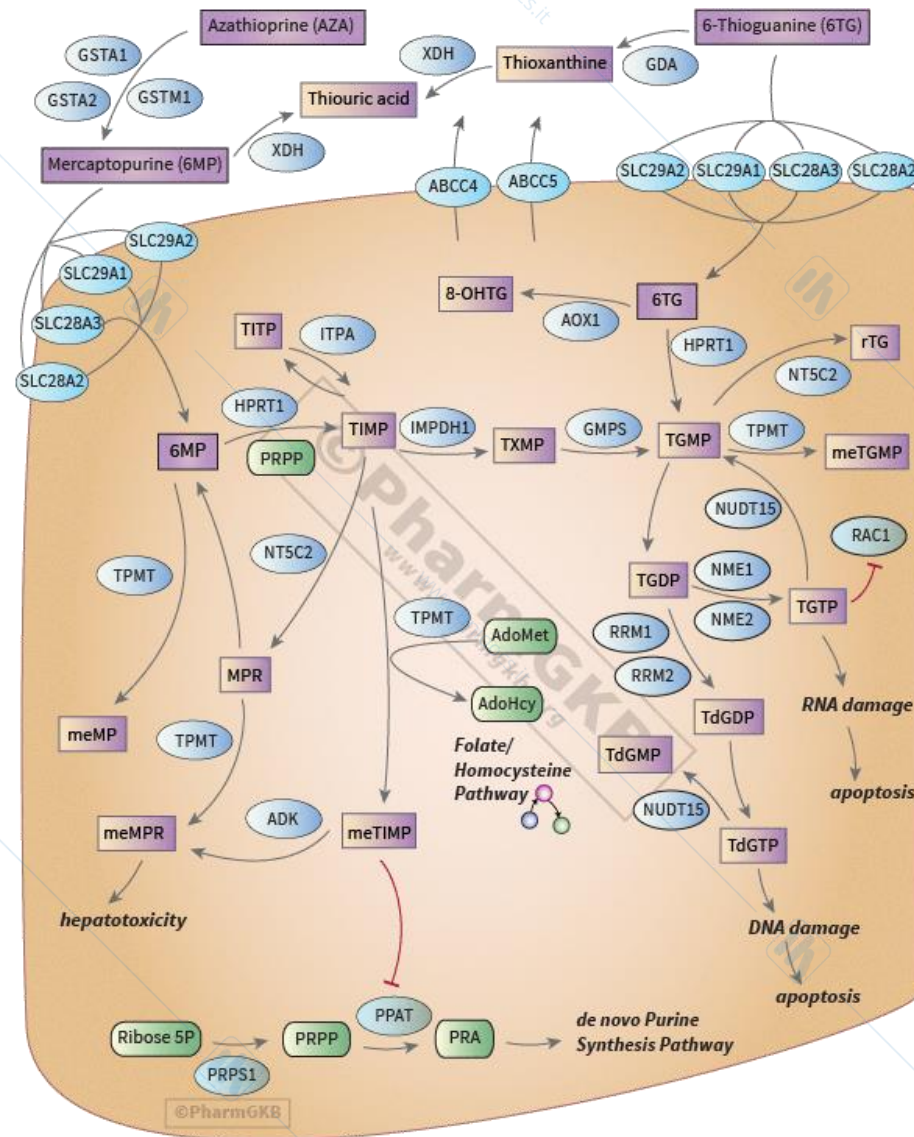
A livello della regione identificata come TATA box di UGT1A1, si osserva, nei diversi individui, un diverso numero di ripetizioni (rispettivamente 5, 6, 7 e 8) del dinucleotide timidina-adenina. La presenza di 7 ripetizioni TA induce una ridotta capacità metabolica a carico dell'enzima e determina la presenza di un aumentato livello del metabolita attivo dell'irinotecano con rischio di insorgenza di gravi effetti collaterali.

*Individui omozigoti per l'allele UGT1A*28 sottoposti a terapia sono esposti ad un aumentato rischio di effetti collaterali (quali ad esempio neutropenia) se trattati a dosi standard di farmaco. Per questi soggetti dovrebbe essere considerata una dose iniziale ridotta rispetto alle dosi normalmente impiegate.*

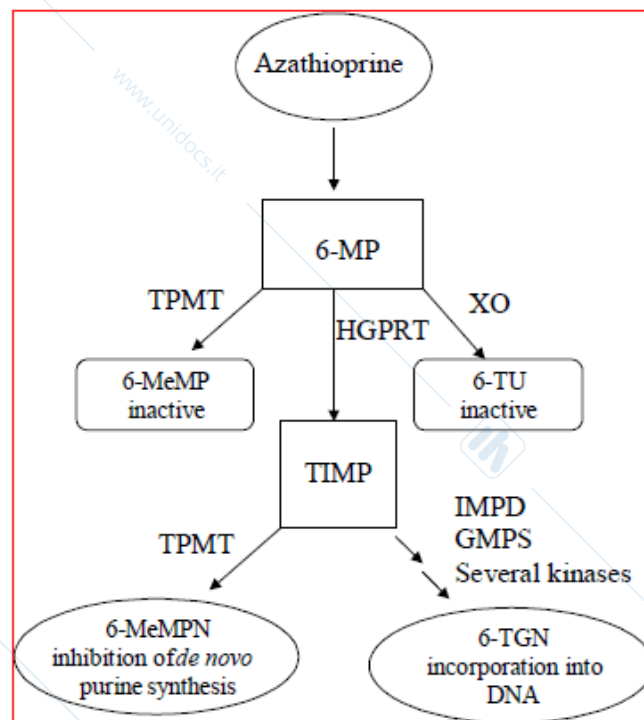
Antimetaboliti Purinici e varianti genetiche del gene TPMT



L'**AZATIOPRINA** è un antimetabolita purinico dotata di marcati effetti soppressivi su tutti i tipi cellulari ad elevato indice mitotico; più specificatamente essa agisce inibendo la biosintesi delle purine necessarie per la proliferazione di diversi tipi cellulari, tra i quali in particolare linfociti e leucociti. Date la sua caratteristiche antinfiammatorie ed immunosoppressive viene utilizzato sia come farmaco antitumorale che nel trattamento delle malattie autoimmuni (es. l'artrite reumatoide, il morbo di Crohn ed il LES). La **TIOGUANINA** possiede le stesse caratteristiche dell'azatioprina sia per i meccanismi di azione che terapeutici.



Antimetaboliti Purinici e varianti genetiche del gene TPMT



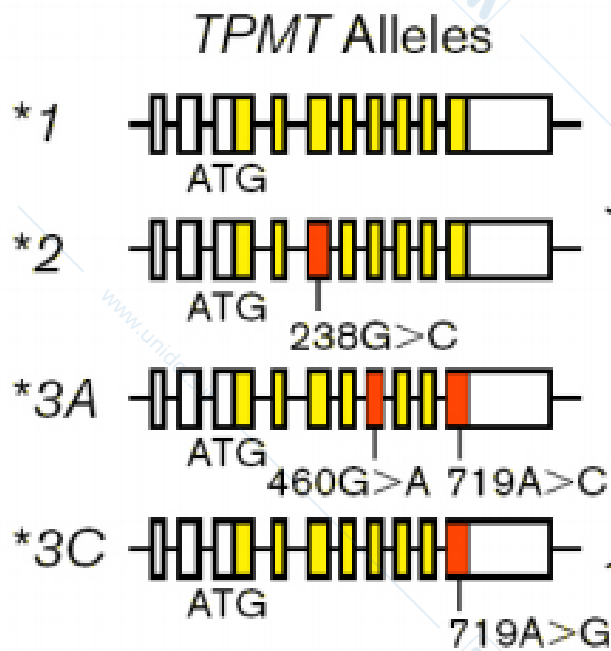
L'**AZATIOPRINA** è un pro-farmaco che viene convertito nel metabolita **6-MERCAPTOPURINA (6-MP)**: l'attivazione della 6-MP avviene attraverso la via dell'ipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasi (HGPRT) e di una serie di processi multi-enzimatici che coinvolgono l'enzima **tiopurina S-metiltransferasi (TPMT)** e alcune chinasi e portano rispettivamente alla formazione del 6 metil-mercaptopurina nucleotide (6MeMPN) e del 6-tioguanina nucleotide (6-TGN).

La 6-MP rilasciata svolge il suo ruolo citotossico principalmente attraverso tre vie:

- inibizione della biosintesi "ex-novo" delle purine dovuta alla formazione di tionucleotidi (6-MeMP);
- formazione di nucleotidi tioguaninici e loro incorporazione negli acidi nucleici (6-TGN);
- interruzione di meccanismi di trasduzione del segnale conseguente alla inibizione di G-proteine, indispensabili per la sopravvivenza cellulare.

Antimetaboliti Purinici e varianti genetiche del gene TPMT

L'attività della **TPMT** è regolata dalla presenza di alcuni polimorfismi genetici. In particolare, per questo gene, sono state identificate 28 varianti alleliche, per lo più correlate alla presenza di SNPs, molte delle quali sono associate ad una diminuita attività. Tra i caucasici e gli afro-americani, circa il 10% della popolazione eredita un allele non-funzionale che conferisce ai portatori (eterozigoti) una capacità enzimatica ridotta rispetto ai soggetti "wild-type". Lo 0.3% della popolazione (omozigoti) eredita due alleli polimorfici non funzionali che caratterizzano una capacità enzimatica per lo più assente.



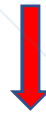
TPMT*2 è caratterizzata dal polimorfismo Ala80Pro.

TPMT*3A è caratterizzato dalla presenza di due polimorfismi a singolo nucleotide, Ala154Thr a carico dell'esone 7 e Tyr240Cys a livello dell'esone 10, è l'allele più comune nella popolazione caucasica con una frequenza del 5% circa.

TPMT*3C è caratterizzato dalla presenza di un unico SNP a livello dell'esone 10 (più comune tra gli afro-americani e gli asiatici; frequenza approssimativa circa 2%).

Antimetaboliti Purinici e varianti genetiche del gene TPMT

È stato dimostrato che in bambini affetti da leucemia linfoblastica acuta (ALL) trattati con 6-MP, i livelli di 6-TGN eritrocitari correlavano in maniera inversamente proporzionale con l'attività enzimatica della TPMT dei globuli rossi



in presenza di una più bassa capacità di S-metilazione, più farmaco risultava disponibile per la formazione di 6-TGN ad effetto citotossico



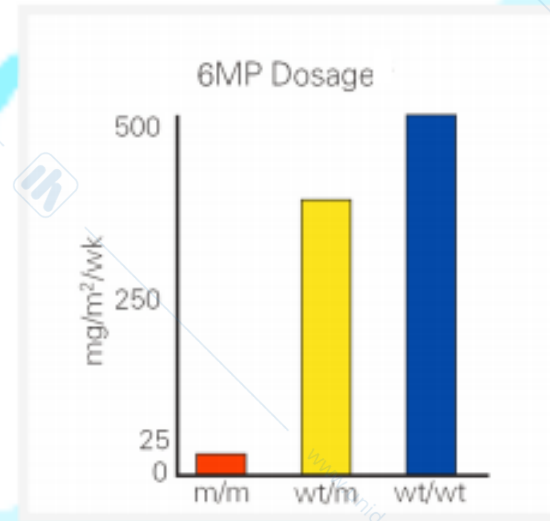
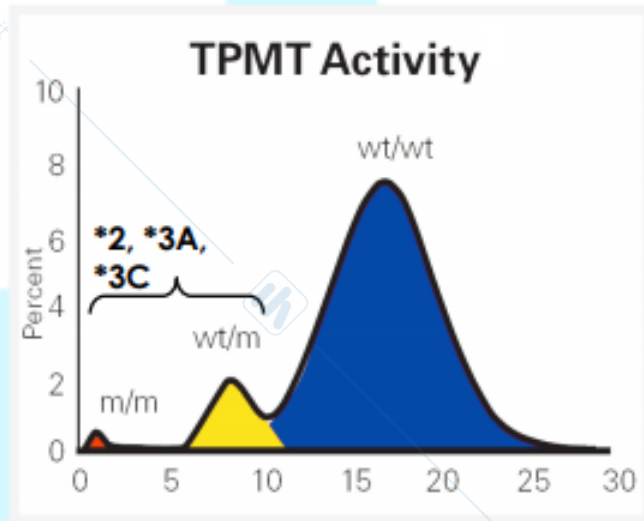
Per questo motivo i polimorfismi genetici del gene TPMT rappresentano dei marcatori validi per stabilire la probabilità di eventi avversi quali la mielosoppressione in pazienti in terapia con tiopurine e potrebbero contribuire in maniera efficace ad individuare la dose ottimale e il miglior farmaco per il trattamento di pazienti affetti da ALL.



Il test di genotipizzazione relativo al gene TPMT rappresenta uno dei pochi esempi di applicazione della farmacogenetica nella pratica clinica.

Antimetaboliti Purinici e varianti genetiche del gene TPMT

L'utilità del test genetico, che identifica pazienti con ridotta attività dell'enzima TPMT, è stata ampiamente documentata in relazione alla gestione clinica di pazienti con leucemia linfoblastica acuta, il più comune tumore dell'infanzia. Grazie al test è possibile scegliere la dose ottimale del farmaco prima di iniziare la terapia, in modo da rendere il trattamento più tollerabile ed efficace.



Bambini con leucemia linfoblastica acuta e genotipo associato a bassa attività dell'enzima TPMT sono stati trattati con successo riducendo al 10%-15% la dose di mercaptopurine (Krynetski et Evans)

INDICAZIONI TEST Pazienti da sottoporre a chemioterapia o a terapia immunosoppressiva con tiopurine

METODO ANALITICO Analisi degli alleli *2, *3A e *3C mediante sequenziamento.

CAMPIONE RICHIESTO Sangue

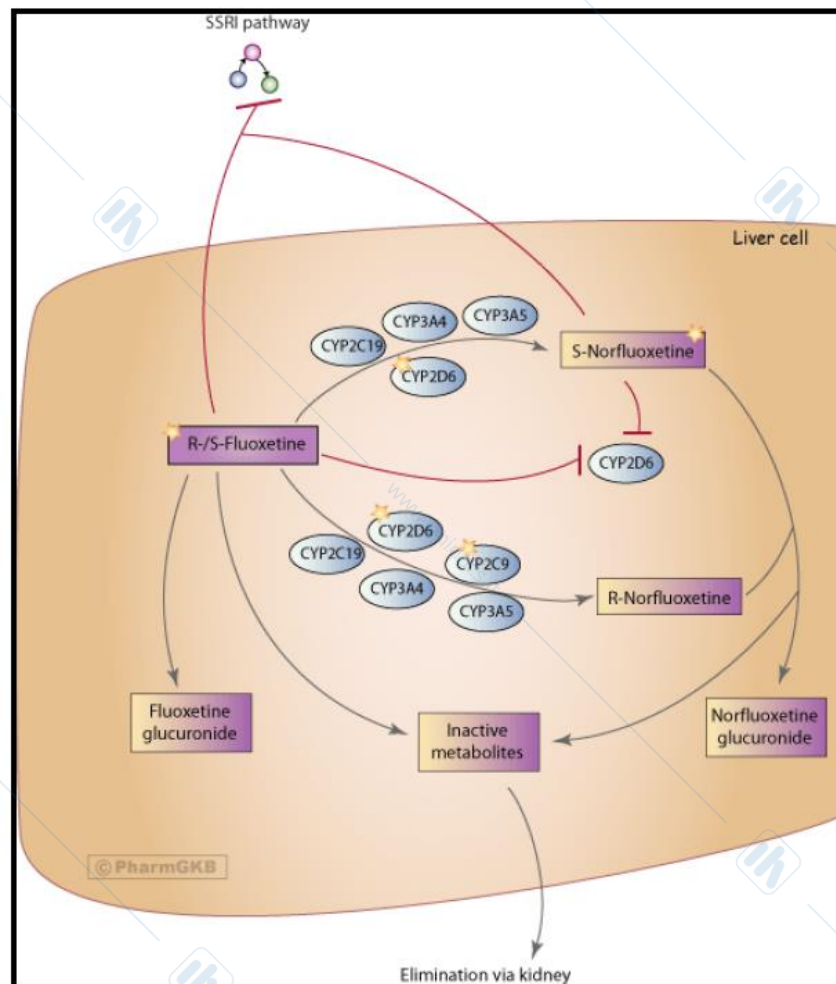
Polimorfismi del CYP2D6 e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)

Gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) sono un gruppo di farmaci costituito da sei molecole principali impiegati come terapia di prima linea per il trattamento degli stati depressivi:

1. Fluoxetina;
2. Fluvoxamina;
3. Paroxetina;
4. Sertralina;
5. Citalopram;
6. Escitalopram.

La maggior parte degli SSRI è metabolizzata a livello epatico dal sistema del CYP450. In particolare, Fluoxetina, fluvoxamina e citalopram sono substrato del CYP2D6.

*Esempio: un soggetto con genotipo CYP2D6*1/CYP2D6*1 (wild-type) che rientra nella categoria degli Extensive Metabolizer (EM), sottoposto a trattamento con fluoxetina potrebbe risultare, dal punto di vista della capacità metabolica, un metabolizzatore "lento" (PM), dato che fluoxetina e norfluoxetina (il suo metabolita attivo), sono potentissimi inibitori del CYP2D6.*



Polimorfismi del CYP2D6 e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)

Nonostante gli SSRI siano ampiamente utilizzati nella pratica, essi risultano associati ad un alto tasso di mancata risposta (50% circa) e di non aderenza alla terapia dovuta ad una scarsa tollerabilità (12% circa). Ad oggi non esistono delle precise strategie terapeutiche atte ad individuare gli SSRI più idonei per specifiche categorie di pazienti, ossia in grado di contribuire al raggiungimento di una completa efficacia, compliance ottimale e un minimo rischio di effetti collaterali.

Nel dicembre 2007, l'EGAPP (Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention) Working Group (EWG) ha pubblicato un documento contenente delle raccomandazioni sull'impiego di test di farmacogenetica in alcuni ambiti, tra i quali quello dei farmaci SSRI.



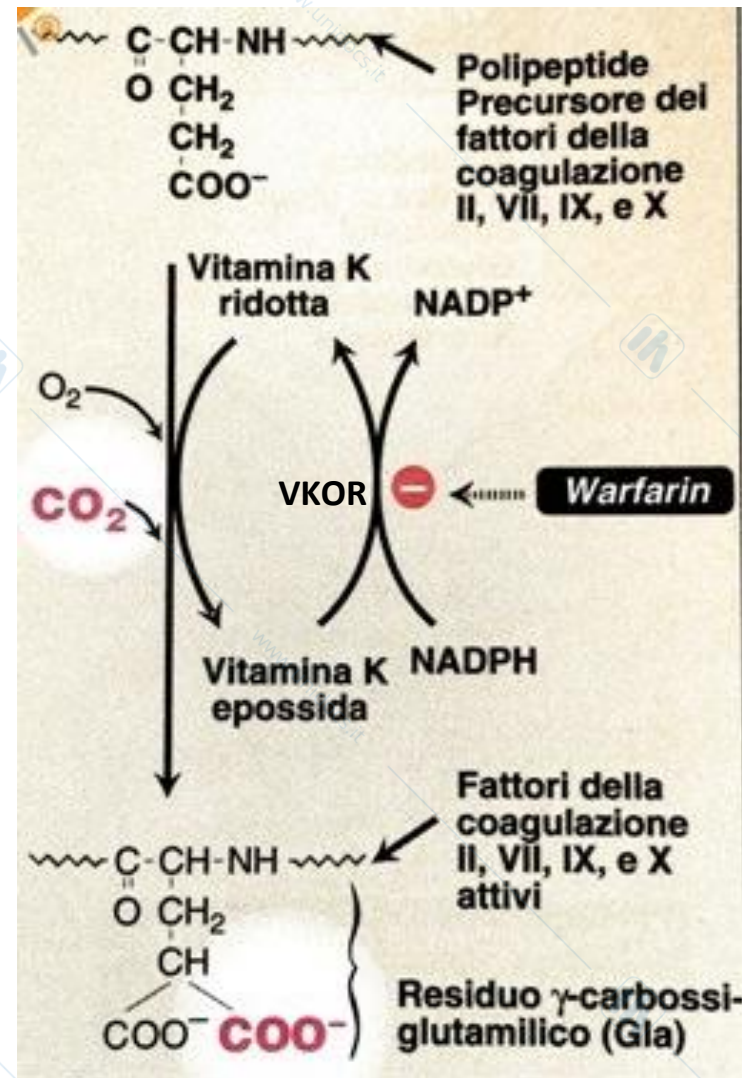
QUESTO ORGANISMO NON HA TROVATO NEL TEST DI GENOTIPIZZAZIONE RELATIVO AI GENI DEL SISTEMA DEL CITOCROMO P450 EPATICO UNO STRUMENTO UTILE PER LA GESTIONE DELLA TERAPIA A BASE DI SSRI IN PAZIENTI AFFETTI DA DEPRESSIONE.

Varianti del gene CYP2C9 e terapia anticoagulante

Il **WARFARIN** è un farmaco ampiamente utilizzato nella prevenzione primaria e secondaria del tromboembolismo arterioso e venoso.

Il suo effetto anticoagulante si esplica tramite l'inibizione dell'enzima **vitamina K epossido reduttasi (VKOR)**. Vari fattori della coagulazione (la protrombina ed i fattori VII, IX e X) per poter divenire attivi devono subire la carbossilazione di alcuni residui di acido glutammico, al fine di generare l'acido γ -carbossigluttammico.

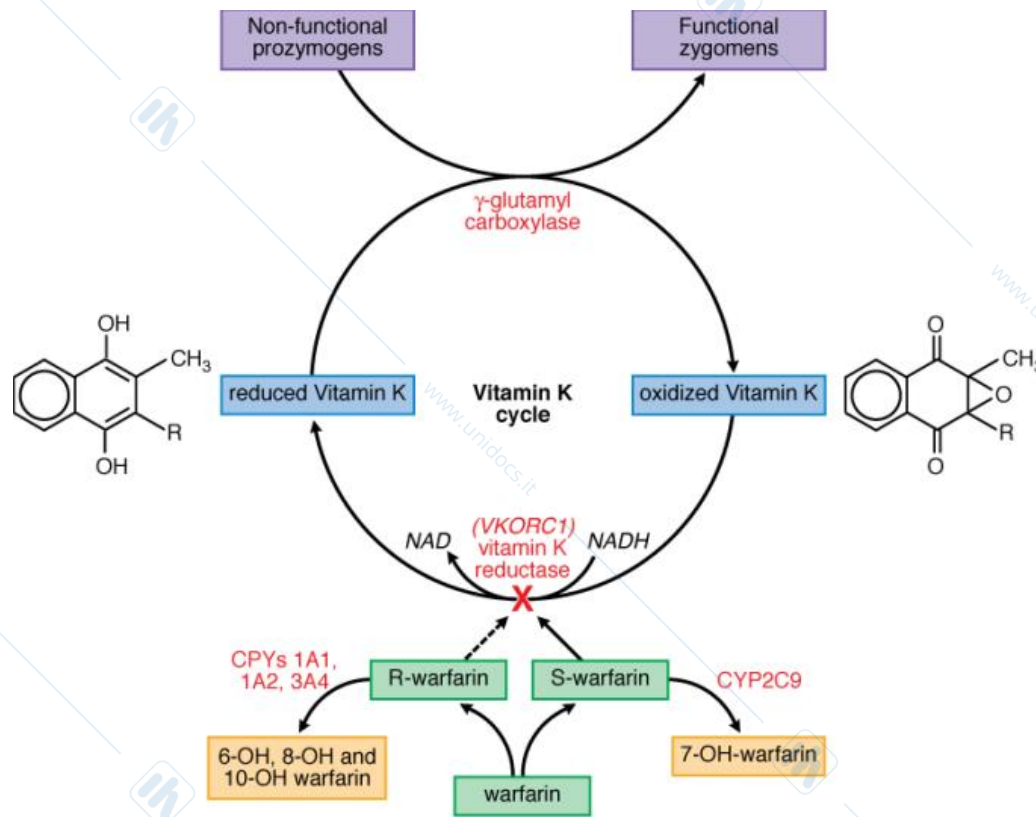
Durante la reazione di carbossilazione la vitamina K, che fissa e poi cede la molecola di CO_2 , viene trasformata in vitamina K epossida che viene successivamente riconvertita nella forma ridotta per intervento dell'enzima VKOR.



Varianti del gene CYP2C9 e terapia anticoagulante

Il warfarin si presenta come due enantiomeri: S-warfarin ed R-warfarin. L'enantiomero S ha un'attività anticoagulante maggiore rispetto all'R-warfarin. Gli enantiomeri vengono metabolizzati da due diversi citocromi: il CYP2C9 ha come substrato l'S-warfarin, il CYP3A4 il racemo R.

Tali isoenzimi determinano la produzione di metaboliti inattivi che vengono coniugati con acido glucuronico a livello epatico ed eliminati attraverso feci ed urine.



Varianti del gene CYP2C9 e terapia anticoagulante

La terapia anticoagulante a base di warfarin presenta alcune problematiche legate alla ridotta finestra terapeutica e all'ampia variabilità del rapporto dose/risposta nei diversi soggetti. Il monitoraggio del tempo di protrombina (PT) e dell'International Normalized Ratio (INR) come indice di risposta terapeutica risulta fondamentale:

- valori di INR <2 sono associati ad un aumento del rischio di tromboembolismo
- valori >4 ad un aumento del rischio di sanguinamento.

Recentemente, anche il ruolo della genetica nella variabilità del rapporto dose/risposta del warfarin è stato oggetto di numerose valutazioni.

Per il gene CYP2C9 sono state identificate due varianti alleliche prevalenti:

l'allele **CYP2C9*2** e l'allele **CYP2C9*3**



*I soggetti portatori di uno o entrambi gli alleli CYP2C9*2 e CYP2C9*3 richiedono un dosaggio di warfarin più basso per ottenere lo stesso effetto anticoagulante dei soggetti a genotipo CYP2C9*1 (wild-type), necessitano di un tempo più lungo per raggiungere l'INR target e risultano maggiormente esposti (rischio da 2 a 3 volte maggiore rispetto ad individui wild-type) ad eventi emorragici.*

Varianti del gene CYP2C9 e terapia anticoagulante

Numerose varianti del gene VKORC1 descritte sembrano influenzare la suscettibilità agli effetti collaterali legati alla somministrazione del warfarin.

I polimorfismi di VKORC1 sono responsabili del 30% della variabilità del dosaggio tra pazienti. Dal punto di vista dell'effetto fenotipico sembra che questi polimorfismi rendano l'enzima meno suscettibile alla soppressione da parte del farmaco.

In particolare il polimorfismo 1173C>T a livello dell'introne 1 è molto comune in pazienti che necessitano di dosi più elevate di warfarin.

Dalla combinazione dei diversi polimorfismi a carico di VKORC1 sono stati descritti due aplotipi prevalenti:

- aplotipo A, che raggruppa i pazienti richiedenti un basso dosaggio di warfarin;
- aplotipo B (o non-A) in cui rientrano i soggetti che necessitano di alte dosi del farmaco.

Pazienti con aplotipo A raggiungono l'INR terapeutico velocemente ma altrettanto velocemente possono arrivare ad un INR>4 che risulta associato a un maggior rischio di sanguinamento.

Varianti del gene CYP2C9 e terapia anticoagulante

Le differenze interindividuali di risposta attribuite a polimorfismi genetici dell'enzima CYP2C9 e dell'enzima VKORC1 ha indotto la FDA a modificare la scheda tecnica del warfarin (Coumadin) riportando che **“per i pazienti che presentano alcune varianti degli enzimi CYP2C9 e VKORC1 dovrebbero essere considerate dosi iniziali inferiori”**.

La stessa FDA sottolinea **“l'importanza per i medici prescrittori di impiegare il test genetico per migliorare la loro iniziale stima relativa alla dose ottimale da somministrare ad ogni individuo.”**

L'AMA (American Medical Association) ha pubblicato una brochure intitolata **“Personalized health care: Warfarin and genetic testing”** pensata per i medici che comunemente prescrivono la terapia anticoagulante a base di warfarin ma che non necessariamente sono esperti di concetti di farmacogenetica e di test di farmacogenetica. La brochure riporta che le varianti dei geni CYP2C9 and VKORC1 possono rendere conto del 45-60% della variabilità interindividuale nella risposta al warfarin ma che **“[...] la stragrande maggioranza dei fattori che influenzano tale variabilità è ancora ignota”**. Per questa ragione la genotipizzazione dei pazienti non deve essere considerata la **“panacea”** per la variabilità nella dose in soggetti sottoposti a terapia anticoagulante. L'AMA conclude che **“[...] Il cambiamento del foglietto illustrativo ha il solo scopo di informare i medici che una significativa percentuale dei loro pazienti potrebbe possedere varianti genetiche capaci di esporli ad un aumentato rischio di effetti collaterali se trattati con dosi standard di warfarin.[...]”**.

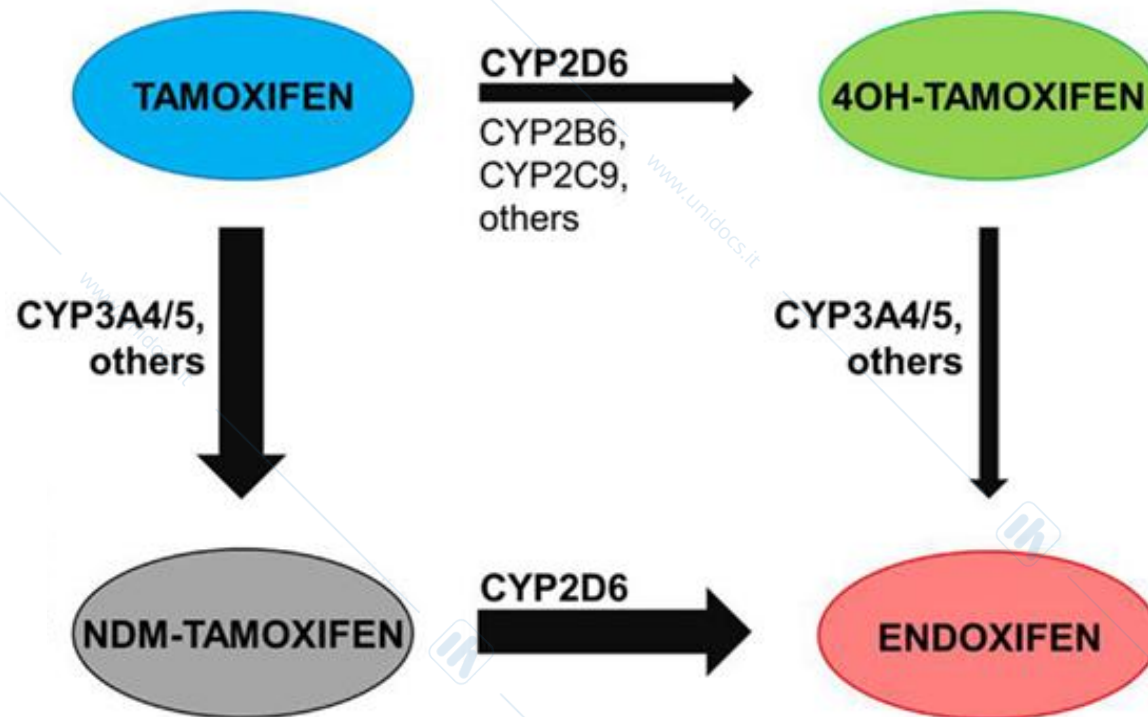
Tamoxifene e test genetico CYP2D6

Il tamoxifene è un agente antiestrogeno non steroideo, appartenente alla famiglia dei modulatori selettivi del recettore degli estrogeni, che viene impiegato nel trattamento del carcinoma mammario.

Il farmaco inibisce gli effetti degli estrogeni a livello del tessuto mammario deacetilando gli istoni, e quindi annullando gli effetti del legame estrogeno-recettore al DNA.

Il tamoxifene è un pro-farmaco metabolizzato e convertito nei suoi metaboliti endoxifene e 4-idrossitamoxifene farmacologicamente molto più attivi del tamoxifene stesso. Gli enzimi del citocromo epatico P450 che catalizzano le reazioni di biotrasformazione sono prevalentemente il CYP3A4 e CYP3A5 ed il CYP2D6.

È stato rilevato che le varianti alleliche *3, *4, *5 e *6 del CYP2D6 che costituiscono oltre il 90% di tutte le varianti alleliche della popolazione caucasica, se presenti in omozigosi o eterozigosi, rendono il soggetto un «poor metabolizer» del tamoxifene.



Tamoxifene e test genetico CYP2D6

Nell'ottobre del 2006 l'“Advisory Committee For Pharmaceutical Science Clinical Pharmacology Subcommittee” comitato consultivo interno all'FDA, si è riunito allo scopo di discutere e commentare i risultati ottenuti dalla ricerca farmacogenetica concernenti il tamoxifene e di dare delle raccomandazioni sull'aggiornamento del foglietto illustrativo del farmaco. In seguito alla revisione delle evidenze scientifiche ottenute fino ad allora, i membri del comitato giunsero alle seguenti conclusioni:

- l'endoxifene è un potente metabolita attivo del tamoxifene con un'esposizione allo steady-state da 5 a 10 volte superiore rispetto al suo metabolita 4-drossitamoxifene;
- studi *in vitro* dimostrano un ruolo fondamentale del CYP2D6 nella formazione dell'endoxifene;
- il genotipo relativo al gene CYP2D6 è associato in maniera significativa alle concentrazioni plasmatiche dell'endoxifene rilevate allo steady-state e, da parte del CYP2D6, si osserva un'effetto gene-dose;
- pazienti affette da carcinoma mammario ER+ in trattamento adiuvante con tamoxifene con genotipo CYP2D6 *4/*4 (CYP2D6 Poor Metabolizer, attività metabolica deficitaria) o in trattamento con potenti inibitori del CYP2D6 hanno un significativo decremento della sopravvivenza libera da recidive (relapse-free survival) e della sopravvivenza libera da malattia (disease-free survival) rispetto alle pazienti con genotipo CYP2D6 *1/*4 (eterozigoti per un allele non funzionale) o CYP2D6*1/*1 (omozigoti wild-type);
- pazienti in trattamento con potenti inibitori del CYP2D6 (paroxetina o fluoxetina) e tamoxifene mostrano una significativa riduzione delle concentrazioni plasmatiche dell'endoxifene rispetto a pazienti in solo trattamento a base di tamoxifene.

Allele HLA-B*5701 ed Abacavir

La terapia HAART (highly active antiretroviral therapy, terapia antiretrovirale altamente attiva) contro l'infezione da HIV nei pazienti affetti da AIDS è oggi sempre più frequentemente utilizzata.

Questo tipo di terapia prevede l'utilizzo di diverse combinazioni di farmaci antiretrovirali che bloccando la proliferazione del virus HIV, consentono la riduzione della viremia e di conseguenza della morbilità e mortalità degli affetti.

La terapia antiretrovirale utilizza farmaci appartenenti a tre classi:

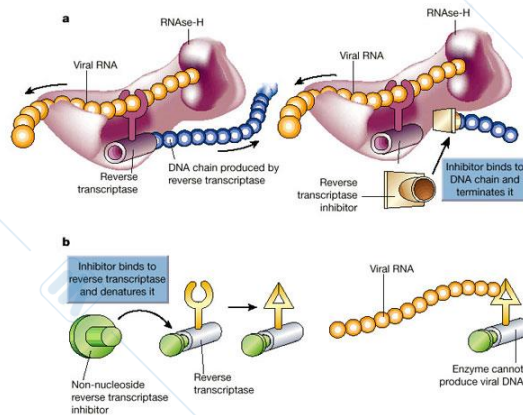
- inibitori della trascrittasi inversa, comprendente inibitori nucleosidici (NRTI), nucleotidici (NtRTI) e non nucleosidici (NNRTI),
- inibitori della proteasi,
- inibitori della fusione.



Allele HLA-B*5701 ed Abacavir

Gli **INIBITORI NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA**, una volta sottoposti a fosforilazione da parte di chinasi intracellulari, competono con i desossinucleotidi necessari per la retrotrascrizione virale e, mancando di un gruppo 3-idrossilico, inducono una interruzione del meccanismo di allungamento della catena di DNA. Tra queste molecole ricordiamo:

- Abacavir
- Didanosina
- Zalcitabina
- Stavudina
- Lamivudina
- Zidovudina



Anche gli **INIBITORI NUCLEOTIDICI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA** si comportano come inibitori competitivi della trascrittasi inversa, ma differiscono chimicamente dagli inibitori nucleosidici per la presenza di un gruppo fosfato legato ad una purina od una pirimidina che non rendono necessario, per la loro attivazione, il meccanismo di fosforilazione. L'unico NtRTI registrato in Italia è il Tenofovir.

Gli **INIBITORI NON NUCLEOSIDICI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA** legandosi direttamente al sito attivo dell'enzima impediscono la replicazione dell'HIV in maniera diretta. Tra questi farmaci ricordiamo:

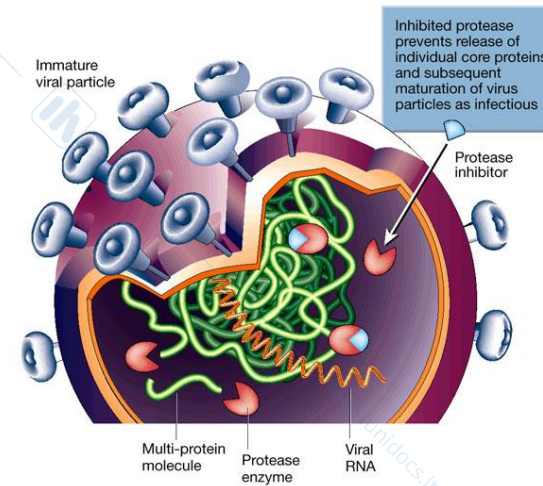
- Delavirdina
- Nevirapina
- Efavirenz

Allele HLA-B*5701 ed Abacavir

Gli **INIBITORI DELLA PROTEASI** interferiscono con l'ultima parte del ciclo replicativo di HIV in quanto, inibendo la proteasi, impediscono la maturazione delle proteine virali ed inducono un blocco dell'assemblaggio e del rilascio di nuovi virioni.

Tra questi:

- Saquinavir
- Indinavir
- Nelfinavir
- Ritonavir
- Amprenavir
- Lopinavir
- Atazanavir
- Emtricitabina
- Fosamprenavir



Tra gli **INIBITORI DELLA FUSIONE** ricordiamo l'Enfuvirtide: queste molecole agiscono bloccando l'ingresso dell'HIV-1 nelle cellule immunitarie bersaglio del virus e impedendo la fusione delle membrane virali e cellulari.

Allele HLA-B*5701 ed Abacavir

La prescrizione di **ABACAVIR** è limitata a causa dell'insorgenza di reazioni di ipersensibilità che si manifestano entro le prime sei settimane di trattamento nel 5% circa dei pazienti sottoposti a terapia. Tale reazione consiste nell'insorgenza di una sindrome clinica multiorgano caratterizzata da febbre, rash cutaneo, cefalea e disturbi gastrointestinali.

In linea generale i sintomi si risolvono con l'interruzione del farmaco, ma nel caso in cui il soggetto in futuro venga nuovamente esposto ad abacavir esiste il rischio di manifestazioni sistemiche talmente severe da risultare persino fatali.

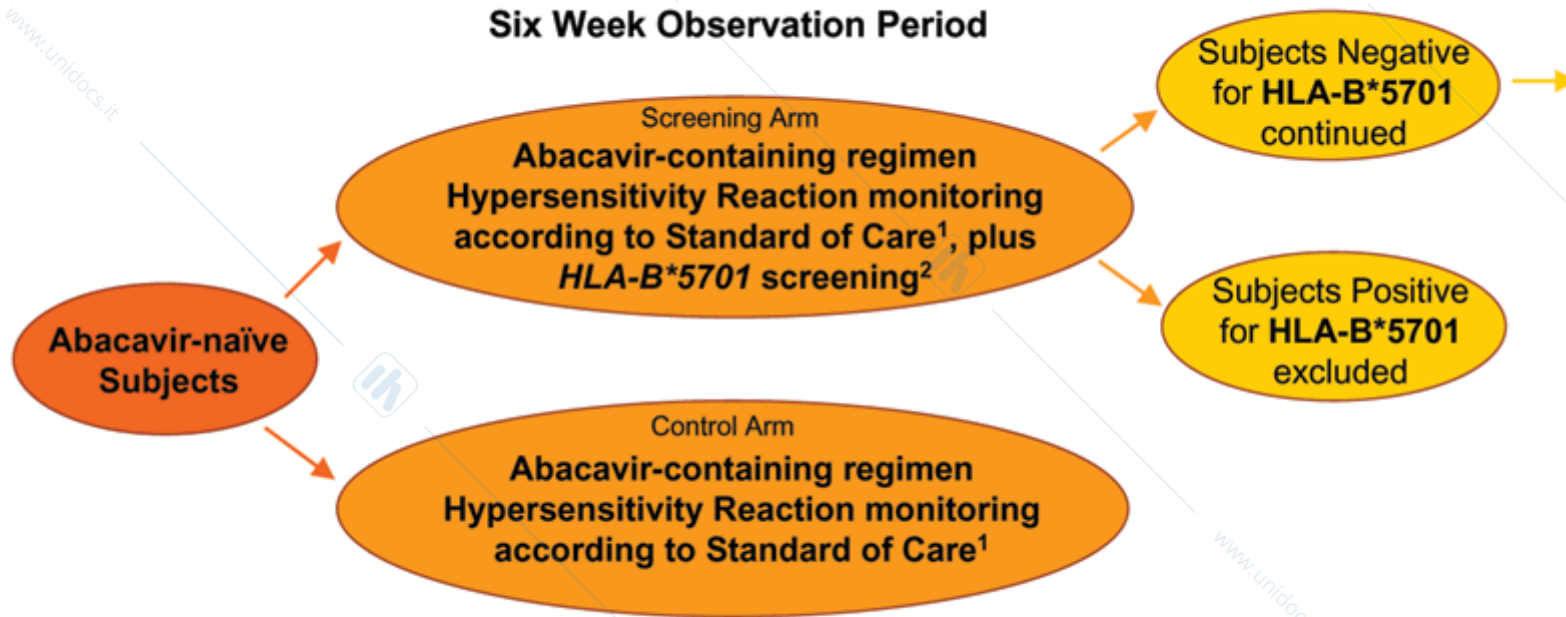


*E' stato dimostrata una forte associazione tra reazioni di ipersensibilità ad abacavir e la presenza dell'allele MHC di classe I HLA-B*5701 negli individui che manifestano tali reazioni.*

Allele HLA-B*5701 ed Abacavir

PREDICT-1: Study Design

Six Week Observation Period



¹ Retrospective high resolution typing

² Prospective high resolution typing

Per tale studio sono stati reclutati 1956 soggetti “naive” all’abacavir. I 1956 soggetti sono stati randomizzati in due bracci: in uno i pazienti iniziavano la terapia con abacavir dopo essere stati sottoposti a screening prospettico per la presenza dell’allele HLA-B*5701, nell’altro (gruppo di controllo) i pazienti erano sottoposti a trattamento standard con una verifica retrospettiva sulla presenza dell’allele HLA-B*5701.

Allele HLA-B*5701 ed Abacavir

- ✓ I risultati di questo studio dimostrano che lo screening per la presenza dell'allele HLA-B*5701 prima della somministrazione della terapia e la non somministrazione di abacavir in pazienti risultati positivi all'allele HLA-B*5701, ha ridotto in maniera significativa l'incidenza delle reazioni di ipersensibilità ad abacavir.
- ✓ E' stato stimato che dal 48% al 61% dei pazienti con allele HLA-B*5701, trattati con abacavir, è predisposto all'insorgenza di una reazione di ipersensibilità al farmaco entro 6 settimane dall'inizio della terapia.
- ✓ Sebbene la popolazione dello studio PREDICT-1 fosse per la maggior parte di razza bianca, l'associazione tra la presenza dell'allele HLA-B*5701 e la reazione di ipersensibilità ad abacavir sembra essere generalizzata indipendentemente dall'etnia di appartenenza dei soggetti trattati.
- ✓ Il risultato del test HLA-B*5701 ha mostrato un valore predittivo negativo del 100% in quanto nessun paziente con un test negativo ha sviluppato la reazione di ipersensibilità.

SULLA BASE DI QUESTI RISULTATI, È ATTUALMENTE CONTROINDICATO L'IMPIEGO DI ABACAVIR IN PAZIENTI PORTATORI DELL'ALLELE HLA-B*5701. L'ASSOCIAZIONE TRA L'IPERSENSIBILITÀ AD ABACAVIR E HLA-B*5701 È STATA GIÀ TRASFERITA NELLA PRATICA CLINICA, E IL TEST PER L'IDENTIFICAZIONE DELL'ALLELE È UNO DEI TEST VALIDATI IN CAMPO DELLA FARMACOGENETICA DALLA FOOD AND DRUG ADMINISTRATION.