

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 720 999**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/6883 (2008.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.08.2014 PCT/KR2014/007685**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.02.2015 WO15026135**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.08.2014 E 14838351 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2019 EP 3037548**

54 Título: **Método y sistema para seleccionar un fármaco sobre la base de la información del daño de proteína individual para prevenir los efectos secundarios de un fármaco**

30 Prioridad:

19.08.2013 KR 20130097651

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.07.2019

73 Titular/es:

**CIPHEROME, INC. (100.0%)
19925 Stevens Creek Blvd, Suite 100
Cupertino CA 95014, US**

72 Inventor/es:

**KIM, JU HAN;
BAIK, SU YEON y
LEE, SOO YOUN**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 720 999 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método y sistema para seleccionar un fármaco sobre la base de la información del daño de proteína individual para prevenir los efectos secundarios de un fármaco

5

[Campo técnico]

La presente invención se refiere a un método y a un sistema para personalizar la selección de fármacos sobre la base de la variación de secuencia proteínica perjudicial individual mediante el uso del análisis de secuencia genómica individual.

10

[Técnica anterior]

Con el avance de la biotecnología, en la actualidad, es posible predecir una enfermedad en un individuo y proporcionar prevención y tratamiento personalizados de la enfermedad mediante el análisis de la secuencia del genoma completo del ser humano.

15

Recientemente, como resultado de la comparación de secuencias genómicas individuales, se descubrió que puede haber presentes diferentes bases en la misma posición en los cromosomas. En consecuencia, se ha usado una diferencia de este tipo en una secuencia para predecir una diferencia individual en la respuesta del fármaco. Por ejemplo, el metabolismo del fármaco puede ser lento o rápido dependiendo de la información específica de la secuencia genómica individual y, por tanto, cada individuo puede obtener diferentes efectos terapéuticos o efectos secundarios de un fármaco.

20

En consecuencia, ha habido un aumento en la demanda de una personalización de la selección de fármacos que sea capaz de seleccionar un fármaco y una dosis adecuada para un paciente mediante el uso de una diferencia de la secuencia genómica individual. Además, ha surgido la farmacogenética o farmacogenómica, que usa información genómica, por ejemplo, polimorfismo de nucleótido único (SNP, por sus siglas en inglés), como marcador y correlación entre el marcador y la respuesta al fármaco/el efecto secundario del fármaco.

25

30

La farmacogenética es el estudio de la predicción de las diferencias en el metabolismo de los fármacos o productos químicos y la respuesta a los mismos en una población general o entre individuos mediante análisis genético. Algunos individuos pueden mostrar respuestas inesperadas a los fármacos. Dichos efectos secundarios de los fármacos pueden deberse a la gravedad de una enfermedad en tratamiento, a las interacciones del fármaco, a la edad, a las condiciones nutritivas, a las funciones hepática y renal de los pacientes, y a factores ambientales tales como el clima o la nutrición. Sin embargo, también pueden estar provocados por diferencias genéticas relacionadas con el metabolismo de los fármacos, por ejemplo, el polimorfismo del gen de la enzima metabolizadora de fármacos. Por tanto, se ha realizado el estudio de los mismos.

35

Por ejemplo, la Publicación de Patente Coreana abierta a inspección pública número 2007-0111475 desvela una tecnología relacionada con biomarcadores para identificar la eficacia del tegaserod en pacientes con estreñimiento crónico y usa la farmacogenética para evaluar el efecto de los polimorfismos en la selección de genes candidatos sobre la respuesta de pacientes con estreñimiento crónico a tegaserod (Zelmac®/Zelnorm®).

40

Mientras tanto, no es fácil encontrar un marcador de predicción de la enfermedad mediante el uso de estadísticas en la investigación de la correlación entre una variación de secuencia genómica individual y una enfermedad. Esto se debe a que la mayoría de los polimorfismos de un solo nucleótido que muestran significación estadística tienen un efecto insignificante sobre el desarrollo de la enfermedad (razón de probabilidad de 1, 1 a 1, 5) y se ubican en intrones y regiones intergénicas, y, por tanto, es difícil deducir una correlación funcional de los mismos. (Hindorff et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2009; 106 (23): de 9362 a 9367). Baek et al (MedCassandra: "*Personalized drug and ADR ranking forecast system based on personal genome variations*", Tesis de máster de escuela de posgrado, Universidad Nacional de Seúl, Corea (2013)) describe un sistema de pronóstico de clasificación de fármacos y RAF personalizado basado en variaciones genómicas personales. El documento US 2013/184999 A1 describe sistemas y métodos para el descubrimiento de biomarcadores y dianas de fármacos específicos para el cáncer. El documento US 2007/299646 A1 describe un método para construir, representar o visualizar mapas de interacción de proteínas y una herramienta de procesamiento de datos que usa este método. El documento US 2012/136583 A1 describe un método para predecir la eficacia de los fármacos en un paciente.

45

50

55

En consecuencia, más allá de un método basado en un resultado de estudios observacionales de la población usando un marcador tal como el polimorfismo de nucleótido único, se necesita seriamente crear un método para proporcionar información de selección de fármacos personalizada que sea más útil y fiable mediante el uso directo de información de variación de secuencia genómica individual y la realización de una deducción teórica sobre el daño de proteínas provocado la misma y el efecto biológico de la misma.

60

65

[Divulgación]

[Problema técnico]

5 La presente invención, concebida en vista de lo anterior, se dirige a proporcionar un método y un sistema para proporcionar información para personalizar la selección de fármacos analizando información de variación de secuencia genómica individual, calculando una puntuación de daño proteínico individual a partir de información de variación de secuencia génica implicada en la farmacodinámica o la farmacocinética de un fármaco o un grupo de fármacos predeterminados y después asociando la puntuación a una relación fármaco-proteína para calcular de este modo una puntuación de fármaco individual.

[Solución técnica]

15 Un aspecto de la presente invención proporciona un método para proporcionar información para personalizar la selección de fármacos usando variaciones de secuencia genómica individuales, incluyendo: determinar una o más informaciones de variación de secuencia génica implicadas en la farmacodinámica o la farmacocinética de un fármaco o un grupo de fármacos predeterminados sobre la base de la información de secuencia genómica individual; calcular una puntuación de daño proteínico individual mediante el uso de la información de variación de secuencia génica; y asociar la puntuación de daño proteínico individual a una relación fármaco-proteína para calcular de este modo una puntuación de fármaco individual.

25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un sistema para personalizar la selección de fármacos usando variaciones de secuencia genómica individuales, incluyendo el sistema: una base de datos en la que puede buscarse o de la que puede extraerse información pertinente a un gen o una proteína relacionada con un fármaco o un grupo de fármacos aplicables a un individuo; una unidad de comunicación accesible para la base de datos; un primer módulo de cálculo configurado para calcular una o más informaciones de variación de secuencia génica implicadas en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco o el grupo de fármacos sobre la base de la información; un segundo módulo de cálculo configurado para calcular una puntuación de daño proteínico individual mediante el uso de la información de variación de secuencia génica; un tercer módulo de cálculo configurado para calcular una puntuación de fármaco individual mediante la asociación de la puntuación de daño proteínico individual a una relación fármaco-proteína; y una unidad de visualización configurada para visualizar los valores calculados por los módulos de cálculo.

35 En otro aspecto, la presente invención proporciona un medio legible por ordenador que incluye un módulo de ejecución para ejecutar un procesador que realiza una operación que incluye: obtener información de variación de secuencia génica implicada en la farmacodinámica o la farmacocinética de un fármaco o un grupo de fármacos predeterminados a partir de información de secuencia genómica individual; calcular una puntuación de daño proteínico individual mediante el uso de la información de variación de secuencia génica; y asociar la puntuación de daño proteínico individual a una relación fármaco-proteína para calcular de este modo una puntuación de fármaco individual.

En particular, el método para proporcionar información para personalizar la selección de fármacos usando variaciones de secuencia genómica individuales de la invención comprende:

45 determinar una o más informaciones de variación de secuencia génica implicadas en la farmacodinámica o la farmacocinética de un fármaco o un grupo de fármacos predeterminados sobre la base de la información de secuencia genómica individual; calcular una puntuación de daño proteínico individual mediante el uso de la [Ecuación 2], en el que la [Ecuación 2] es:

$$S_g(v_1, \dots, v_n) = \left(\prod_{i=1}^n v_i^{w_i} \right)^{1/\sum_{i=1}^n w_i}$$

55 en la que S_g es la puntuación de daño proteínico individual de una proteína codificada por un gen g , n es el número de variaciones de secuencia diana para el análisis entre variaciones de secuencia del gen g , v_i es una puntuación de variación de secuencia génica de una i -ésima variación de secuencia génica y w_i es una ponderación asignada a la puntuación de variación de secuencia génica v_i de la i -ésima variación de secuencia génica; y calcular una puntuación de fármaco individual mediante el uso de la [Ecuación 4], en el que la [Ecuación 4] es:

$$S_d(g_1, \dots, g_n) = \left(\prod_{i=1}^n g_i^{w_i} \right)^{1/\sum_{i=1}^n w_i}$$

en la que S_d es la puntuación de fármaco individual de un fármaco d , n es un número de proteínas codificadas por uno o más genes implicados en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco o el grupo de fármacos predeterminados d , g_i es una puntuación de daño proteínico de una proteína codificada por uno o más genes implicados en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco o el grupo de fármacos predeterminados d , y w_i es una ponderación asignada a la puntuación de daño proteínico g_i de la proteína codificada por uno o más genes implicados en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco el o grupo de fármacos predeterminados d ; y proporcionar información para personalizar la selección de fármacos basándose en el cálculo de la puntuación de fármaco individual.

El sistema para personalizar la selección de fármacos usando variaciones de secuencia genómica individuales de la invención comprende:

una base de datos en la que se busca o de la que se extrae información pertinente a un gen o proteína relacionada con un fármaco o un grupo de fármacos aplicables a un individuo;
 una unidad de comunicación accesible a la base de datos;
 un primer módulo de cálculo configurado para calcular una o más informaciones de variación de secuencia génica implicadas en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco o el grupo de fármacos sobre la base de la información;
 un segundo módulo de cálculo configurado para calcular una puntuación de daño proteínico individual mediante el uso de la [Ecuación 2], en el que la [Ecuación 2] es:

$$S_g(v_1, \dots, v_n) = \left(\prod_{i=1}^n v_i^{w_i} \right)^{1/\sum_{i=1}^n w_i}$$

en la que S_g es la puntuación de daño proteínico individual de una proteína codificada por un gen g , n es el número de variaciones de secuencia diana para el análisis entre variaciones de secuencia del gen g , v_i es una puntuación de variación de secuencia génica de una i -ésima variación de secuencia génica y w_i es una ponderación asignada a la puntuación de variación de secuencia génica v_i de la i -ésima variación de secuencia génica; y un tercer módulo de cálculo configurado para calcular una puntuación de fármaco individual mediante la [Ecuación 4] en el que la [Ecuación 4] es:

$$S_d(g_1, \dots, g_n) = \left(\prod_{i=1}^n g_i^{w_i} \right)^{1/\sum_{i=1}^n w_i}$$

en la que S_d es la puntuación de fármaco individual de un fármaco d , n es un número de proteínas codificadas por uno o más genes implicados en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco o el grupo de fármacos predeterminados d , g_i es una puntuación de daño proteínico de una proteína codificada por uno o más genes implicados en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco o el grupo de fármacos predeterminados d , y w_i es una ponderación asignada a la puntuación de daño proteínico g_i de la proteína codificada por uno o más genes implicados en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco o el grupo de fármacos predeterminados d ; y en el que el sistema proporciona información para personalizar la selección de fármacos basándose en el cálculo de la puntuación de fármaco individual.

El medio legible por ordenador de la invención incluye un módulo de ejecución para ejecutar un procesador que realiza una operación que incluye:

obtener una o más informaciones de variación de secuencia génica implicadas en la farmacodinámica o la farmacocinética de un fármaco o un grupo de fármacos predeterminados sobre la base de la información de secuencia genómica individual;
 calcular una puntuación de daño proteínico individual mediante el uso de la [Ecuación 2], en el que la [Ecuación 2] es:

$$S_g(v_1, \dots, v_n) = \left(\prod_{i=1}^n v_i^{w_i} \right)^{1/\sum_{i=1}^n w_i}$$

en la que S_g es la puntuación de daño proteínico individual de una proteína codificada por un gen g , n es el número de variaciones de secuencia diana para el análisis entre variaciones de secuencia del gen g , v_i es una puntuación de variación de secuencia génica de una i -ésima variación de secuencia génica y w_i es una ponderación asignada a la puntuación de variación de secuencia génica v_i de la i -ésima variación de secuencia génica; y

calcular una puntuación de fármaco individual usando la [Ecuación 4], en el que la [Ecuación 4] es:

$$S_d(g_1, \dots, g_n) = \left(\prod_{i=1}^n g_i^{w_i} \right)^{1/\sum_{i=1}^n w_i}$$

en la que S_d es la puntuación de fármaco individual de un fármaco d , n es un número de proteínas codificadas por uno o más genes implicados en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco o el grupo de fármacos predeterminados d , g_i es una puntuación de daño proteínico de una proteína codificada por uno o más genes implicados en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco o el grupo de fármacos predeterminados d , y w_i es una ponderación asignada a la puntuación de daño proteínico g_i de la proteína codificada por uno o más genes implicados en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco o el grupo de fármacos predeterminados d ; y,

proporcionar información para personalizar la selección de fármacos basándose en el cálculo de la puntuación de fármaco individual;

opcionalmente en el que el procesador realiza adicionalmente una operación que incluye:

determinar el orden de prioridad entre los fármacos aplicables a un individuo usando la puntuación de fármaco individual; o

determinar si usar o no los fármacos aplicables al individuo usando la puntuación de fármaco individual.

[Efectos ventajosos]

Un método y un sistema para personalizar la selección de fármacos sobre la base de la información de variación de secuencia genómica individual de la presente invención pueden predecir la respuesta individual a un fármaco específico mediante el análisis de la secuencia de la región del exón de un gen que codifica diversas proteínas implicadas en la farmacodinámica o la farmacocinética de un fármaco o un grupo de fármacos predeterminados, tienen una alta fiabilidad y son ampliamente aplicables a toda una gama de fármacos y son universales. Es decir, el método y el sistema de la presente invención son tecnologías universales aplicables a toda una gama de fármacos a partir de los cuales puede obtenerse información de proteínas implicada en la farmacodinámica o la farmacocinética con respecto al metabolismo, los efectos o los efectos secundarios de los fármacos.

Además, convencionalmente, si bien es necesario realizar un estudio farmacogenómico en cada par gen-fármaco, es prácticamente imposible estudiar todos los numerosos pares gen-fármaco porque el número de pares aumenta en proporción al múltiplo del número de fármacos y el número de marcadores genéticos. Por tanto, aún no se han generado suficientes datos de apoyo, y la selección de los sujetos de estudio y una diferencia entre grupos de población conducen a un alto error estadístico. Sin embargo, de acuerdo con el método de la presente invención, los resultados del estudio y el análisis a nivel molecular se aplican directamente al tratamiento farmacológico personalizado y, por tanto, pueden obtenerse los fundamentos de casi todos los pares gen-fármaco y el método puede aplicarse sin verse significativamente afectado por una diferencia entre grupos poblacionales.

Si se usan el método y el sistema de la presente invención, es posible personalizar eficazmente la selección de fármacos entre un fármaco seleccionado, dos o más fármacos que necesitan selección o diversos fármacos comparables que pertenecen al mismo grupo de fármacos que pueden usarse en una afección médica específica, y también es posible predecir los efectos secundarios o los riesgos de los fármacos. Por tanto, el método y el sistema de la presente invención pueden usarse para determinar el orden de prioridades entre los fármacos aplicables a un individuo o para determinar si usar o no los fármacos.

Adicionalmente, si se encuentra o proporciona nueva información acerca de una relación fármaco-proteína, puede añadirse y aplicarse fácilmente al método de la presente invención. Por tanto, es posible proporcionar un método de tratamiento farmacológico personalizado mejorado de acuerdo con la acumulación adicional de información como resultados de los estudios.

[Descripción de los dibujos]

La FIG. 1 es un diagrama de flujo que ilustra cada etapa de un método para proporcionar información para personalizar la selección de fármacos usando variaciones de secuencia genómica individuales de acuerdo con una realización de ejemplo de la presente invención.

La FIG. 2 es una vista esquemática de configuración de un sistema para personalizar la selección de fármacos usando variaciones de secuencia genómica individuales de acuerdo con una realización de ejemplo de la presente invención (BD: Base de datos).

La FIG. 3 es un diagrama que ilustra el número de variaciones génicas para cada proteína, una puntuación de daño proteínico y una puntuación de fármaco de un individuo correspondiente calculada con respecto a un fármaco, Terbutalina, mediante el uso de un método de acuerdo con la presente invención sobre la base de la información de variación de secuencia genómica.

La FIG. 4 es un diagrama que ilustra el número de variaciones génicas para cada proteína, una puntuación de daño proteínico y una puntuación de fármaco de un individuo correspondiente calculada con respecto a una pluralidad de fármacos (Aspirina (ácido acetilsalicílico) y Tylenol (acetaminofeno)) como dianas de comparación, mediante el uso de un método de acuerdo con la presente invención sobre la base de la información de variación de secuencia genómica individual.

La FIG. 5 es un diagrama que ilustra un perfil de puntuación de fármaco individual calculada de 14 personas con respecto a 22 fármacos que pertenece a los beta bloqueantes del Código C07 del ATC (Sistema de Clasificación Anatómico Terapéutico Químico), mediante el uso de un método de acuerdo con la presente invención sobre la base de la información de variación de secuencia genómica individual.

La FIG. 6 es un diagrama que ilustra el número de variaciones génicas para cada proteína, una puntuación de daño proteínico y una puntuación de fármaco de un individuo calculada con respecto al Propranolol como beta bloqueante no específico y el betaxolol como beta bloqueante específico, mediante el uso de un método de acuerdo con la presente invención sobre la base de la información de variación de secuencia genómica individual.

La FIG. 7 ilustra la validez del cálculo de la puntuación de fármaco (ABC (área bajo la curva) calculada sobre la base de un análisis de comparación con pares gen-fármaco proporcionados por la Base de Conocimientos PharmGKB e información de variación de secuencia genómica individual de 1092 personas proporcionada por el Proyecto 1000 Genomas, mediante el uso de un método de acuerdo con la presente invención (FIG. 7a: validez del cálculo de la puntuación de fármaco individual (ABC) calculada mediante una fórmula de media geométrica simple a la que no se le aplica una ponderación para cada clase de proteína, FIG. 7b: validez del cálculo de la puntuación de fármaco individual (ABC) calculada mediante una fórmula de media geométrica ponderada a la que se le aplica una ponderación para cada clase de proteína).

La FIG. 8 ilustra la distribución de las medias y las desviaciones típicas de las puntuaciones de daño proteínico individuales y las puntuaciones de fármacos calculadas mediante el uso de un método de acuerdo con la presente invención sobre la base de la información de variación de secuencia genómica individual en 12 pacientes con leucemia pediátrica (FIG. 8a) que presentan signos de advertencia de efectos secundarios graves durante un tratamiento con Busulfán como fármaco antineoplásico y un inhibidor de la médula ósea y 14 casos en un grupo de control normal (FIG. 8b). Un tamaño de cada forma significa el número de variaciones de secuencia génica.

La FIG. 9 ilustra un histograma de frecuencia relativa que muestra una frecuencia relativa de fármacos retirados del mercado obtenidos de DrugBank y Wikipedia (FIG. 9a) y fármacos retirados del mercado y fármacos de uso restringido obtenidos de la ONU (FIG. 9b) contra una puntuación de fármaco de grupo de población calculada sobre la base de la información de variación de secuencia genómica individual de 1092 personas proporcionada por el Proyecto 1000 Genomas mediante el uso de un método de acuerdo con la presente invención.

[Modos de la invención]

La presente invención se basa en el descubrimiento de que es posible seleccionar un fármaco y una dosis/uso altamente seguros individualmente en un tratamiento farmacológico para tratar una enfermedad específica mediante el análisis de información de variación de secuencia genómica individual.

Un aspecto de la presente invención proporciona un método para proporcionar información para personalizar la selección de fármacos usando variaciones de secuencia genómica individuales, que incluye: determinar una o más informaciones de variación de secuencia génica implicadas en la farmacodinámica o la farmacocinética de un fármaco o un grupo de fármacos predeterminados sobre la base de la información de secuencia genómica; calcular una puntuación de daño proteínico individual mediante el uso de la información de variación de secuencia génica; y

asociar la puntuación de daño proteínico individual a una relación fármaco-proteína para calcular de este modo una puntuación de fármaco individual.

5 La variación de secuencia génica utilizada como información en el método de la presente invención se refiere a una variación de secuencia génica individual o polimorfismo. En la presente invención, la variación de la secuencia génica o polimorfismo se produce en particular en una región del exón de un gen que codifica proteínas implicadas en la farmacodinámica o la farmacocinética de un fármaco o un grupo de fármacos predeterminados, pero no se limita a la misma.

10 La expresión "información de variación de secuencia" utilizada en el presente documento significa información acerca de la sustitución, la adición o la supresión de una base que constituye un exón de un gen. Dicha sustitución, adición o supresión de la base puede ser resultado de diversas causas, por ejemplo, diferencias estructurales que incluyen mutación, rotura, supresión, duplicación, inversión y/o translocación de un cromosoma.

15 En otro aspecto, un polimorfismo de una secuencia se refiere a diferencias individuales en una secuencia presente en un genoma. En el polimorfismo de una secuencia, los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) son la mayor parte. El polimorfismo de nucleótido único se refiere a las diferencias individuales en una base de una secuencia que consiste en las bases A, T, C y G. El polimorfismo de secuencia que incluye el SNP puede expresarse como una SNV (variación de nucleótido único, por sus siglas en inglés), STRP (polimorfismo de repetición corta en tándem, por sus siglas en inglés) o una variación polialélica que incluye VNTR (diversos números de repeticiones en tándem, por sus siglas en inglés) y CNV (variación del número de copias, por sus siglas en inglés).

25 En el método de la presente invención, la información de variación de secuencia o polimorfismo encontrada en un genoma individual se recopila en asociación con una proteína implicada en la farmacodinámica o la farmacocinética de un fármaco o un grupo de fármacos predeterminados. Es decir, la información de variación de secuencia utilizada en la presente invención es información de variación encontrada en particular en una región del exón de uno o más genes implicados en la farmacodinámica o la farmacocinética de un fármaco o un grupo de fármacos eficaces en el tratamiento de una enfermedad específica, por ejemplo, genes que codifican una proteína diana pertinente a un fármaco, una proteína enzimática implicada en el metabolismo de fármacos, una proteína transportadora y una proteína portadora, entre la información de secuencia genómica individual obtenida, pero no se limita a la misma.

30 La expresión "farmacocinética (fc) o parámetros farmacocinéticos" utilizada en el presente documento se refiere a las características de un fármaco implicadas en la absorción, migración, distribución, conversión y excreción del fármaco en el cuerpo durante un período de tiempo predeterminado, e incluye un volumen de distribución (Vd), una velocidad de aclaramiento (CL), biodisponibilidad (F) y coeficiente de velocidad de absorción (ka) de un fármaco o una concentración plasmática máxima (C_{máx}), un punto temporal de la concentración plasmática máxima (T_{máx}), un área bajo la curva (ABC) con respecto a un cambio en la concentración plasmática durante un período de tiempo determinado, etc.

40 La expresión "farmacodinámica o parámetros farmacodinámicos" utilizada en el presente documento se refiere a las características implicadas en los comportamientos fisiológicos y bioquímicos de un fármaco con respecto al cuerpo y los mecanismos de los mismos, es decir, las respuestas o los efectos en el cuerpo provocados por el fármaco.

45 En la Tabla 1 a la Tabla 15 a continuación se proporciona una lista de genes implicados en la farmacodinámica o la farmacocinética de un fármaco o un grupo de fármacos predeterminados. Para ser más específicos, entre los 920 fármacos extraídos mediante el cartografiado de las 15 clases principales de fármacos prescritos durante 2005 a 2008 en los Estados Unidos proporcionado en un informe (*Health*, Estados Unidos, 2011, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés)) emitido por los CDC con códigos ATC como
50 códigos de clasificación de fármacos convencionales, 395 fármacos, de los cuales se conoce al menos un gen implicado en la farmacodinámica o la farmacocinética, proporcionados por DrugBank ver 3.0 y base de datos KEGG Drug y pares de los fármacos y genes se enumeran en la Tabla 1 a la Tabla 15 a continuación. En la Tabla 1 a la Tabla 15 a continuación, los genes/proteínas se expresan de acuerdo con la nomenclatura HGNC (Comité de Nomenclatura Genética HUGO, por sus siglas en inglés) (Gray KA, Daugherty LC, Gordon SM, Seal RL, Wright MW, Bruford EA. *genenames.org: the HGNC resources in 2013. Nucleic Acids Res.* Enero de 2013; 41 (edición de base de datos): D545-52. doi: 10.1093/nar/gks1066. Epub, 17 de noviembre de 2012, PMID: 23161694).

60 Adicionalmente, la información del gen/proteína implicados en la farmacodinámica o la farmacocinética de un fármaco o un grupo de fármacos predeterminados puede obtenerse de una base de datos tal como DrugBank (<http://www.drugbank.ca/>), KEGG Drug (<http://www.genome.jp/kegg/drug/>) o PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>). La Tabla 1 a la Tabla 15 a continuación son solo ejemplos, pero la presente invención no está limitada a los mismos.

[Tabla 1] Inhibidores de la ECA [C09A]

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Benazepril	ECA	MTHFR	SLC15A1, SLC15A2	
Captopril	ECA, MMP2	CYP2D6	ABCB1, SLC15A1, SLC15A2, SLC22A6	ALB
Cilazapril	ECA		ABCB1, SLC15A1, SLC15A2	
Enalapril	ECA	CYP3A4	ABCB1, SLC15A1, SLC15A2, SLC22A6, SLC22A7, SLC22A8, SLCO1A2	
Fosinopril	ECA		SLC15A1, SLC15A2	
Lisinopril	ECA, ECA2		ABCB1, SLC15A1	
Moexipril	ECA, ECA2		SLC15A1, SLC15A2	
Perindopril	ECA		ABCB1, SLC15A1, SLC15A2	
Quinapril	ECA		SLC15A1, SLC15A2	
Ramipril	ECA		SLC15A1, SLC15A2	
Espirapril	ECA		SLC15A1, SLC15A2	
Trandolapril	ECA		SLC15A1, SLC15A2	
Bupropión	CHRNA3, SLC6A2, SLC6A3	CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4		ORM1

[Tabla 2] Analgésicos [N02]

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Acetaminofeno	PTGS1, PTGS2	CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4	ABCB1, SLC22A6	
Ácido acetilsalicílico	AKR1C1, PTGS1, PTGS2	CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9	ABCB1, SLC16A1, SLC22A10, SLC22A11, SLC22A6, SLC22A7, SLC22A8, SLCO2B1	ALB
Almotriptán	HTR1B, HTR1D	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C8, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, FMO3, MAOA		
Aminofenazona		CYP17A1, CYP1A2, CYP2C18, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A7	SLC22A6	
Antipirina	PTGS1, PTGS2	CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C18, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4	SLC22A6	
Buprenorfina	OPRD1, OPRK1, OPRM1	CYP1A2, CYP2A6, CYP2C18, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, UGT1A9	ABCB1, ABCG2	
Butorfanol	OPRD1, OPRK1, OPRM1			
Dezocina	OPRK1, OPRM1			
Diflunisal	PTGS1, PTGS2		SLC22A6	ALB, TTR

(continuación)

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Dihidroergotamina	ADRA1A, ADRA1B, ADRA1D, ADRA2A, DRD1, DRD2, GABRA1, HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR2A, HTR2B	CYP3A4	ABCB1	
Dipirona	PTGS1	CYP2B6, CYP3A4		
Eletriptán	HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR1E, HTR1F, HTR2B, HTR7	CYP2A6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, PTGS1	ABCB1	
Ergotamina	ADRA1A, ADRA1B, ADRA1D, ADRA2A, ADRA2B, DRD2, HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR2A, SLC6A2	CYP1A2, CYP3A4	ABCB1	
Fentanilo	OPRD1, OPRK1, OPRM1	CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7	ABCB1	
Frovatriptán	HTR1B, HTR1D	CYP1A2		
Heroína	OPRD1, OPRK1, OPRM1	CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT2B4, UGT2B7	ABCB1	
Hidromorfona	OPRD1, OPRK1, OPRM1	CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, PTGS1, UGT1A9		
Lisurida	ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C, DRD1, DRD2, DRD3, DRD4, DRD5, HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR2A, HTR2B, HTR2C	CYP2D6, CYP3A4		
Meperidina	GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, GRIN2C, GRIN2D, OPRK1, OPRM1	CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4		ALB, ORM1
Metoxiflurano	ATP2C1, ATP5D, GABRA1, GLRA1, GRIA1, KCNA1	CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4		
Metisergida	HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR2A, HTR2B, HTR2C, HTR7			
Nalbufina	OPRD1, OPRK1, OPRM1			
Naratriptán	HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR1F			
Oxicodona	OPRD1, OPRK1, OPRM1	CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7		
Pentazocina	OPRK1, OPRM1, SIGMAR1			
Fenacetina	PTGS1	CYP1A1, CYP1A2, CYP2A13, CYP2A6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4	SLC22A6	
Propoxifeno	OPRD1, OPRK1, OPRM1	CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A7		
Rizatriptán	HTR1B, HTR1D, HTR1F	CYP1A2, MAOA		
Salicilamida	PTGS1, PTGS2			
Salsalato	PTGS1, PTGS2			

(continuación)

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Sumatriptán	HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR1F	MAOA	ABCB1, ABCG2, SLCO1A2, SLCO1B1	
Tramadol	CHRFAM7A, CHRM3, GRIN3A, HTR2C, OPRD1, OPRK1, OPRM1, SLC6A2, SLC6A4	CYP2B6, CYP2D6, CYP3A4		
Ziconotida	CACNA1B			
zolmitriptán	HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR1F	CYP1A2, MAOA		
Olonidina	ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C	CYP1A1, CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5	ABCB1, SLC22A1, SLC22A3, SLC22A4, SLC22A5	

[Tabla 3] Antidiabéticos [A10]

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Acarbosa	AMY2A, AMY2B, GAA, GANC, MGAM, SI			
Acetohexamida	ABCC8, ABCC9, KCNJ1	CBR1		
Buformina	PRKAA1, PRKAA2		SLC22A1	
Clorpropamida	ABCC8, ABCC9	CYP2C19, CYP2C9, PTGS1	ABOB1, SLC15A1, SLC15A2, SLC22A6	
Exenatida	GLP1R			
Gliclazida	ABCC8, ABCC9, VEGFA	CYP2C19, CYP2C9		ALB
Glimepirida	ABCC8, ABCC9, KCNJ1, KCNJ11	CYP2C9		
Glipizida	ABCC8, ABCC9, PPARG	CYP2C9, CYP3A4		
Gliquidona	ABCC8, ABCC9, KCNJ8			
Glisoxepida	ABCC8, ABCC9, KCNJ8			
Gliburida	ABCA1, ABCB11, ABCC8, ABCC9, CFTR, KCNJ1, KCNJ11, KCNJ5	CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4	ABCB1, ABCB11, ABCC1, ABCC2, ABCC3, ABCG2, SLC15A1, SLC15A2, SLC22A6, SLC22A7, SLCO1A2, SLCO2B1	ALB
Glicodiazina	ABCC8, ABCC9, KCNJ1			
Insulina Aspart	INSR	CYP1A2		
Insulina Detemir	INSR	CYP1A2		ALB
Insulina Glargina	IGF1R, INSR	CYP1A2		
Insulina Glulisina	INSR	CYP1A2		
Insulina Lispro	IGF1R, INSR	CYP1A2		
Insulina aspart (recombinación genética)	INSR			
Insulina (recombinación genética)	INSR			
Insulina glargina (recombinación genética)	INSR			

(continuación)

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Insulina lispro (recombinación genética)	INSR			
Liraglutida	GLP1R			
Liraglutida (recombinación genética)	GLP1R			
Metformina	PRKAA1, PRKAA2, PRKAB1		SLC22A1, SLC22A2, SLC47A1, SLC47A2	
Miglitol	GAA, GANC, MGAM	AMY2A		
Mitiglinida	ABCC8, ABCC9, PPARG	UGT1A3, UGT1A9, UGT2B7		
Nateglinida	ABCC8, ABCC9, PPARG	CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, PTGS1, UGT1A9	ABCC4, SLC15A1, SLC15A2, SLC16A1, SLC22A6	ALB, ORM1
Fenformina	KCNJ8, PRKAA1	CYP2D6	SLC22A1, SLC22A2	
Pioglitazona	PPARG	CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, PTGS1	SLCO1B1, SLCO1B3	
Pramlintida	CALCR, RAMP1, RAMP2, RAMP3			
Repaglinida	ABCC8, ABCC9, PPARG	CYP2C8, CYP3A4	SLCO1B1	ALB
Rosiglitazona	ACSL4, PPARG	CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, PTGS1	SLCO1B1	
Saxagliptina	DPP4	CYP3A4, CYP3A5		
Sitagliptina	DPP4	CYP2C8, CYP3A4	ABCB1	
Tolazamida	ABCC8, ABCC9, KCNJ1			
Tolbutamida	ABCC8, KCNJ1	CYP2C18, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9	SLC15A1, SLC 15A2, SLC22A6, SLCO1A2, SLCO2B1	
Troglitazona	ACSL4, CYP2C8, ESRRR, ESRRG, PPARG, SERPINA1, SLC29A1	CYP19A1, CYP1A1, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, UGT1A1, UGT1A10, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A8, UGT1A9, UGT2B7	ABCB11, SLCO1B1	FABP4
Vildagliptina	DPP4			
Voglibosa	GAA, GANC, MGAM			

[Tabla 4] Antidepresivos [N06A]

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Aminaptina	SLC6A2, SLC6A4			
Amitriptilina	ADRA1A, ADRA1D, ADRA2A, CHRM1, CHRM2, CHRM3, CHRM4, CHRM5, HRH1, HTR1A, HTR2A, KCNA1, KCND2, KCND3, KCNQ2, NTRK1, NTRK2, OPRD1, OPRK1, SLC6A2, SLC6A4	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5	ABCB1	ALB, ORM1

(continuación)

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Amoxapina	ADRA1A, ADRA2A, CHRM1, DRD1, DRD2, GABRA1, SLC6A2, SLC6A4	CYP2D6		ORM1
Citalopram	ADRA1A, CHRM1, HRH1, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4	ABCB1	
Clomipramina	GSTP1, HTR2A, HTR2B, HTR2C, SLC6A2, SLC6A4	CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4	ABCB1	
Desipramina	ADRA1A, ADRB1, ADRB2, CHRM1, CHRM2, CHRM3, CHRM4, CHRM5, HRH1, HTR2A, SLC6A2, SLC6A4, SMPD1	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C18, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4	ABCB1, SLC22A1, SLC22A2, SLC22A3, SLC22A4, SLC22A5	ORM1
Desvenlafaxina	SLC6A2, SLC6A4	CYP3A4		
Doxepina	ADRA1A, ADRA1B, ADRA1D, ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C, CHRM1, CHRM2, CHRM3, CHRM4, CHRM5, DRD2, HRH1, HRH2, HTR1A, HTR2A, HTR2B, HTR2C, SLC6A2, SLC6A4	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6	ABCB1	ORM1
Duloxetina	SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4	CYP1A2, CYP2D6		
Fluoxetina	HTR2A SLC6A4	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4	ABCB1	
Fluvoxamina	SLC6A4	CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7	ABCB1	
Imipramina	ADRA1A, ADRA1D, CHRM1, CHRM2, CHRM3, CHRM4, CHRM5, HRH1, HTR2A, KCND2, KCND3, SLC6A2, SLC6A4	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A7	ABCB1, SLC22A1, SLC22A2, SLC22A3, SLC22A4	ORM1
Iproniazid	MAOA, MAOB	MAOB		
Isocarboxazid	MAOA, MAOB			
L-Citrulina	ASS1, DDAH1, DDAH2, NOS1, NOS2, NOS3, OTC, PADI1, PADI2, PADI3, PADI4, PADI6			
L-Triptófano	WARS, WARS2	DDC, IDO1, TDO2, TPH1, TPH2, WARS, WARS2	SLC16A10, SLC16A2	
Maprotilina	ADRA1A, CHRM1, CHRM2, CHRM3, CHRM4, CHRM5, HRH1, SLC6A2	CYP1A2, CYP2D6	ABCB1	ORM1
Mianserina	ADRA1A, ADRA1B, ADRA1D, ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C, HRH1, HTR1A, HTR1B, HTR1D, HTR1E, HTR1F, HTR2A, HTR2B, HTR2C, SLC6A2, SLC6A4	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4		
Milnacipran	SLC6A2, SLC6A4			
Minaprina	ACHE, CHRM1, DRD1, DRD2, HTR2A, HTR2B, HTR2C, MAOA, SLC6A4	CYP2D6		
Mirtazapina	ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C, HRH1, HTR2A, HTR2B, HTR2C, HTR3A, HTR3B, HTR3C, HTR3D, HTR3E, OPRK1	CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4		

(continuación)

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Moclobemida	MAOA	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, MAOA, MAOB		
Nefazodona	ADRA1A, ADRA1B, ADRA2A, HTR1A, HTR2A, HTR2C, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4	CYP2B6, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7	ABCB1	
Nialamida	MAOA, MAOB			
Nomifensina	SLC6A2, SLC6A3			ORM1
Nortriptilina	ADRA 1A, ADRA1D, CHRM1, CHRM2, CHRM3, CHRM4, CHRM5, HRH1, HTR1A, HTR2A, SLC6A2, SLC6A4	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5, PTGS1		ALB, ORM1
Paroxetina	CHRM1, CHRM2, CHRM3, CHRM4, CHRM5, HTR2A, SLC6A2, SLC6A4	CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6	ABCB1	
Fenelzina	ABAT, AOC3, GAD2, GPT, GPT2, MAOA, MAOB	CYP2C19, CYP2C8, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A43, CYP3A5, CYP3A7, MAOA, MAOB		
Protriptilina	SLC6A2, SLC6A4	CYP2D6	ABCB1	
Reboxetina	SLC6A2	CYP2D6, CYP3A4	ABCB1	
Sertralina	SLC6A3, SLC6A4	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, MAOA, MAOB	ABCB1	
Tranilcipromina	MAOA, MAOB	CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4		
Trazodona	ADRA1A, ADRA2A, HRH1, HTR1A, HTR2A, HTR2C, SLC6A4	CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7	ABCB1	ORM1
Trimipramina	ADRA1A, ADRA1B, ADRA2B, DRD1, DRD2, HRH1, HTR1A, HTR2A, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4	CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	ABCB1	
Venlafaxina	SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4	CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	ABCB1	
Vilazodona	HTR1A, SLC6A4	CYP2C18, CYP2D6, CYP3A4		
Zimelidina	SLC6A4		ABCB1	

[Tabla 5] Antihistamínicos para su uso sistémico [R06]

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Antazolina	HRH1			
Astemizol	HRH1, KCNH2	CYP2D6, CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7	ABCB1	
Azatadina	HRH1	CYP3A4		
Azelastina	HRH1	CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5	ABCB1	
Bromodifenhidramina	HRH1		SLC22A6, SLC47A1	
Bromfeniramina	CHRM1, CHRM2, CHRM3, CHRM4, CHRM5, HRH1	CYP2B6, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4		

(continuación)

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Buclicina	CHRM1, HRH1			
Carbinoxamina	HRH1	CYP2B6, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4		
Cetirizina	HRH1			
Cloropiramina	HRH1			
Clorfeniramina	HRH1, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4	CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7	SLC22A1, SLC22A2	
Clemastina	HRH1	CYP2D6, CYP3A4		
Ciclizina	HRH1, SULT1E1	CYP2C9		
Ciproheptadina	CHRM1, CHRM2, CHRM3, HRH1, HTR2A, HTR2C			
Desloratadina	HRH1	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6	ABCB1	
Dimetindeno	CHRM2, HRH1			
Difenhidramina	HRH1, SLC6A3	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C18, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, PTGS1	SLC22A1, SLC22A2, SLC22A5	
Doxilamina	CHRM1, HRH1			
Epinaestina	ADRA1A, ADRA2A, HRH1, HRH2, HTR2A, HTR7	CYP2B6, CYP2D6, CYP3A4	ABCB1	
Fexofenadina	HRH1	CYP2D6	ABCB1, ABCC3, SLCO1A2, SLCO1B3, SLCO2B1	
Isotipendilo	HRH1			
Ketotifeno	HRH1, PDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4D, PDE7A, PDE7B, PDE8A, PDE8B, PGD			
Loratadina	HRH1	CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	ABCB1	
Meclizina	HRH1	CYP1A2		
Mepiramina	HRH1	CYP2D6		
Mequitazina	HRH1	CYP2D6, CYP3A4		
Metdilazina	HRH1			
Fenindamina	HRH1			
Feniramina	HRH1			
Prometazina	ADRA1A, CALM1, CHRM1, CHRM2, CHRM3, CHRM4, CHRM5, DRD2, HRH1, HTR2A	CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6	ABCB1	
Terfenadina	CHRM3, HRH1, KCNH2	CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2J2, CYP3A5, CYP3A4, CYP3A7	ABCB1	
Tietilperazina	DRD1, DRD2, DRD4			
Trimeprazina	HRH1	CYP3A4		
Tripelennamina	HRH1	CYP2D6		
Triprolidina	HRH1	CYP2D6		

[Tabla 6] Antihipertensivos [C02]

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Ambrisentán	EDNRA			
Betanidina	ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C, KCNJ1			
Bosentán	EDNRA, EDNRB	CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4	ABCB11	
Debrisoquina	SLC6A2	CYP1A1, CYP2D6	ABCB1	
Deserpidina	SLC18A2			
Diazóxido	ABCC8, ATP1A1, CA1, CA2, KCNJ11, KCNMA1, SLC12A3			
Doxazosina	ADRA1A, ADRA1B, ADRA1D, KCNH2, KCNH6, KCNH7	CYP2C19, CYP2D6	ABCB1	ORM1
Guanetidina	SLC6A2	CYP3A4		
Guanfacina	ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C	CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4		
Hidralazina	AOC3, P4HA1	CYP3A4		
Mecamilamina	CHRNA1, CHRNA10, CHRNA2, CHRNA3, CHRNA4, CHRNA5, CHRNA6, CHRNA7, CHRNA9, CHRN1, CHRN2, CHRN3, CHRN4, CHRN5, CHRN6, CHRN7, CHRN8, CHRN9, CHRN10, CHRND, CHRNE, CHRNG			
Metildopa	ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C, DDC	COMT	SLC15A1	
Metirosina	TH			
Minoxidilo	ABCC8, KCNJ1, PTGS1			
Nitroprusido	NPR1	CYP1A1, CYP1A2		
Pargilina	MAOA, MAOB			
Prazosina	ADRA1A, ADRA1B, ADRA1D, KCNH2, KCNH6, KCNH7	CYP1A1	ABCB1, ABCG2, SLC22A1, SLC22A2, SLC22A3	ORM1
Rescinamina	ACE			
Reserpina	SLC18A1, SLC18A2	CYP3A5	ABCB1, ABCB11, ABCC2, SLC22A1, SLC22A2	
Sitaxentán	EDNRA, EDNRB	CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4		
Trimetafán	CHRNA10	BCHE		

[Tabla 7] Ansiolíticos e hipnóticos/sedantes [N05B|N05C]

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Adinazolam	GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA5, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRD, GABRE, GABRG1, GABRG2, GABRG3, GABRP, GABRR1, GABRR2, GABRR3	CYP2C19, CYP3A4		
Alprazolam	GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRD, GABRE, GABRG1, GABRG2, GABRG3, GABRP, GABRQ, GABRR1, GABRR2, GABRR3, TSPO	CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7		

(continuación)

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Amobarbital	CHRNA4, CHRNA7, GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRD, GABRE, GABRG1, GABRG2, GABRG3, GABRP, GABRQ, GRIA2, GRIK2	CYP2A6		
Aprobarbital	CHRNA4, CHRNA7, GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6, GRIA2, GRIK2			
Bromazepam	GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRD, GABRE, GABRG1, GABRG2, GABRG3, GABRP, GABRQ, GABRR1, GABRR2, GABRR3	CYP1A2, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4		
Buspirona	DRD2, HTR1A	CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7	ABCB1	
Butetal	CHRNA4, CHRNA7, GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6, GRIA2, GRIK2			
Clordiazepóxido	GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRD, GABRE, GABRG1, GABRG2, GABRG3, GABRP, GABRQ, GABRR1, GABRR2, GABRR3	CYP2D6, CYP3A4		
Cinolazepam	GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA5, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRD, GABRE, GABRG1, GABRG2, GABRG3, GABRP, GABRR1, GABRR2, GABRR3			
Clobazam	GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRD, GABRE, GABRG1, GABRG2, GABRG3, GABRP, GABRQ, GABRR1, GABRR2, GABRR3	CYP2B6, CYP2C18, CYP2C19, CYP3A4		
Clorazepato	GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRD, GABRE, GABRG1, GABRG2, GABRG3, GABRP, GABRQ, GABRR1, GABRR2, GABRR3, TSPO	CYP3A4		
Clotiazepam	GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRD, GABRE, GABRG1, GABRG2, GABRG3, GABRP, GABRQ, GABRR1, GABRR2, GABRR3	CYP2B6, CYP2C18, CYP2C19, CYP3A4		
Dexmedetomidina	ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C			

(continuación)

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Diazepam	GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRD, GABRE, GABRG1, GABRG2, GABRG3, GABRP, GABRQ, GABRR1, GABRR2, GABRR3, TSPO	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C18, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, PTGS1	ABCB1	ALB
Estazolam	GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRD, GABRE, GABRG1, GABRG2, GABRG3, GABRP, GABRQ, GABRR1, GABRR2, GABRR3	CYP3A4		
Etclorvinol	GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6, GABRB1, GABRB2, GABRB3			
Fludiazepam	GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRD, GABRE, GABRG1, GABRG2, GABRG3, GABRP, GABRQ, GABRR1, GABRR2, GABRR3			
Flunitrazepam	GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRD, GABRE, GABRG1, GABRG2, GABRG3, GABRP, GABRQ, TSPO	CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, UGT2B7		
Flurazepam	GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRD, GABRE, GABRG1, GABRG2, GABRG3, GABRP, GABRQ, GABRR1, GABRR2, GABRR3	CYP2A6, CYP2C19, CYP2E1, CYP3A4	ABCB1	
Glutetimida	GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRD, GABRE, GABRG1, GABRG2, GABRG3, GABRP, GABRQ	CYP11A1, CYP2D6		
Halazepam	GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA5, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRD, GABRE, GABRG1, GABRG2, GABRG3, GABRP, GABRR1, GABRR2, GABRR3			
Heptabarbital	CHRNA4, CHRNA7, GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6, GRIA2, GRIK2			
Hexobarbital	CHRNA4, CHRNA7, GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRD, GABRE, GABRG1, GABRG2, GABRG3, GABRP, GABRQ, GRIA2, GRIK2	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2E1, CYP3A4, PTGS 1		

(continuación)

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Hidroxizina	HRH1	CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5		
Ketazolam	GABRA1, GABRB1, GABRD, GABRE, GABRG1, TSPO	CYP3A4	ABCB1	ALB
Lorazepam	GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRD, GABRE, GABRG1, GABRG2, GABRG3, GABRP, GABRQ, GABRR1, GABRR2, GABRR3, TSPO			
Melatonina	ASMT, CALM1, CALR, EPX, ESR1, MPO, MTNR1A, MTNR1B, NQO2, RORB	ASMT, CYP19A1, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2C19, CYP2C9, IDO1, MPO	SLC22A8	
Meprobamato	GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRD, GABRE, GABRG1, GABRG2, GABRG3, GABRP, GABRQ	CYP2C19, CYP2E1	ABCB1	
Metacualona	GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRD, GABRE, GABRG1, GABRG2, GABRG3, GABRP, GABRQ	CYP3A4		
Metohepital	GABRA1			
Metiprilona	GABRA1	CYP2D6		
Midazolam	GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRD, GABRE, GABRG1, GABRG2, GABRG3, GABRP, GABRQ, GABRR1, GABRR2, GABRR3	CYP2B6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP4B1,	ABCB1, CYP3A7, SLC22A1	
Nitrazepam	GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRD, GABRE, GABRG1, GABRG2, GABRG3, GABRP, GABRQ, GABRR1, GABRR2, GABRR3, SCN1A	CYP3A4	ABCB1	
Oxazepam	GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6, GABRB1, GABRB2, GABRB3, GABRD, GABRE, GABRG1, GABRG2, GABRG3, GABRP, GABRQ, GABRR1, GABRR2, GABRR3	CYP3A4, CYP3A43, CYP3A5, CYP3A7		

[Tabla 8] Agentes beta bloqueantes [C07]

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Acebutolol	ADRB1, ADRB2	CYP2D6	ABCB1, SLC22A1	
Alprenolol	ADRB1 ADRB2, ADRB3, HTR1A	CYP2D6		
Atenolol	ADRB1 LTF, PLA2G2E		ABCB1	

(continuación)

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Betaxolol	ADRB1, ADRB2	CYP1A2, CYP2D6		
Bevantolol	ADRA1A, ADRA1B, ADRA1D, ADRB1, ADRB2			
Bisoprolol	ADRB1, ADRB2	CYP2D6, CYP3A4		
Bopindolol	ADRB1, ADRB2, ADRB3, HTR1A, HTR1B			
Bupranolol	ADRB1, ADRB2, ADRB3			
Carteolol	ADRB1, ADRB2, ADRB3	CYP2D6		
Carvedilol	ADRA1A, ADRA1B, ADRA1D, ADRB1, ADRB2, ADRB3, GJA1, KCNH2, NDUFC2, NPPB, VCAM1, VEGFA	CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, PTGS1, XDH	ABCB1	
Esmolol	ADRB1			
Labetalol	ADRA1A, ADRA1B, ADRA1D, ADRB1, ADRB2, ADRB3	CYP2D6		
Metoprolol	ADRB1, ADRB2	CYP2C19, CYP2D6	ABCB1, SLC22A2	
Nadolol	ADRB1, ADRB2, ADRB3		ABCB1	
Nebivololol	ADRB1, ADRB2	CYP2D6		
Oxprenolol	ADRB1 ADRB2, ADRB3	CYP2D6	SLC22A2	
Penbutolol	ADRB1 ADRB2, ADRB3			ORM1
Pindolol	ADRB1 ADRB2, ADRB3, HTR1A, HTR1B	CYP2D6	SLC22A2	
Practolol	ADRB1			
Propranolol	ADRB1, ADRB3 ADRB2, HTR1A, HTR1B	CYP1A1, CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7	ABCB1, SLC22A2	ORM1
Sotalol	ADRB1 ADRB2, KCNH2			
Timolol	ADRB1, ADRB2, ADRB3, LYZ	CYP2C19, CYP2D6	ABCB1	

[Tabla 9] Bloqueantes de canales de calcio [C08]

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Amlodipino	CA1, CACNA1B, CACNA1C, CACNA1D, CACNA1F, CACNA1S, CACNA2D1, CACNA2D3, CACNB1, CACNB2,	CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7	ABCB1	
Bepidil	ATP1A1, CACNA1A, CACNA1C, CACNA1D, CACNA1F, CACNA1G, CACNA1H, CACNA1I, CACNA1S, CACNA2D2, CALM1, KCNA5, KCND3, KCNH2, KCNJ12, KCNJ3, KCNJ5, KCNJ8, KCNQ1, PDE1A, PDE1B, TNNC1	CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	ABCB 1	
Diltiazem	CACNA1C, CACNA1D, CACNA1F, CACNA1S, CACNG 1	CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7	ABCB 1	
Felodipino	CACNA1C, CACNA1D, CACNA1F, CACNA1H, CACNA1S, CACNA2D1, CACNA2D2, CACNB2, CALM 1, NR3C2, PDE1A, PDE1B, TNNC1, TNNC2	CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7	ABCB 1	

(continuación)

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Isradipino	CACNA1C, CACNA1D, CACNA1F, CACNA1H, CACNA1S, CACNA2D1, CACNA2D2, CACNB2	CYP3A4		
Lercanidipino	CACNG1	CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7		
Losartán	AGTR1	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5, UGT1A1, UGT1A10, UGT1A3, UGT2B17, UGT2B7	ABCB1, SLC22A6	
Mibefradil	CACNA1C, CACNA1D, CACNA1F, CACNA1G, CACNA1H, CACNA1I, CACNA1S, CACNB1, CACNB2, CACNB3, CACNB4	CYP11B1, CYP11B2, CYP1A1, CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7	ABCB 1	
Nicardipino	ADRA1A, ADRA1B, ADRA1D, CACNA1C, CACNA1D, CACNA1F, CACNA1S, CACNA2D1, CACNB2, CALM1, CHRM1, CHRM2, CHRM3, CHRM4, CHRM5, PDE1A, PDE1B	CYP2B6, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5	ABCB 1	
Nifedipino	CACNA1C, CACNA1D, CACNA1F, CACNA1H, CACNA1S, CACNA2D1, CACNB2, CALM1, KCNA1	CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7	ABCB1, ABCC2, ABCC3	
Nilvadipino	CACNA1C, CACNA1D, CACNA1F, CACNA1S, CACNA2D1, CACNA2D3, CACNB2	CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1, CYP3A4		
Nimodipino	AHR, CACNA1C, CACNA1D, CACNA1F, CACNA1S, CACNB1, CACNB2, CACNB3, CACNB4, NR3C2	CYP3A4, CYP3A5		
Nisoldipino	CACNA1C, CACNA1D, CACNA1F, CACNA1S, CACNA2D1, CACNB2	CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7	ABCB1	
Nitrendipino	CACNA1C, CACNA1D, CACNA1F, CACNA1H, CACNA1S, CACNA2D1, CACNA2D2, CACNB2, CACNG1	CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7	ABCB 1	
Perhexilina	CPT1A, CPT2	CYP2B6, CYP2D6, CYP3A4		
Verapamilo	CACNA1A, CACNA1B, CACNA1C, CACNA1D, CACNA1F, CACNA1G, CACNA1I, CACNA1S, CACNB1, CACNB2, CACNB3, CACNB4, KCNA10, KCNA3, KCNA7, KCNC2, KCNH2, KCNJ11, KCNJ6, SCN5A, SLC6A4	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C18, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7	ABCB1, ABCB11, ABCC1, ABCC10, ABCC3, ABCG2, SLC22A1, SLC22A4, SLC22A5, SLCO1A2, SLCO1B1	

[Tabla 10] Diuréticos [C03]

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Amilorida	ABP1, ASIC1, ASIC2, PLAU, SCNN1A, SCNN1B, SCNN1D, SCNN1G, SLC9A1	ABP1	SLC22A1, SLC22A2, SLC22A4	
Bendroflumetiazida	CA1, CA2, CA4, KCNMA1, SLC12A3			

(continuación)

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Bumetanida	CFTR, SLC12A1, SLC12A2, SLC12A4, SLC12A5		SLC10A1, SLC22A11, SLC22A6, SLC22A7, SLC22A8, SLC01A2	
Clorotiazida	CA1, CA2, CA4, SLC12A3		SLC22A6	
Clortalidona	CA 2, SLC12A1, SLC12A3			
Conivaptán	AVPR1A, AVPR2	CYP3A4		
Ciclotiazida	CA1, CA2, CA4, FXD2		SLC22A6	
Eplerenona	NR3C2	CYP11B2, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7		
Ácido etacrínico	ATP1A1, SLC12A1, SLC12A2	GSTA2	SLC22A6	ALB
Furosemida	CA2, GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6, SLC12A1, SLC12A2	PGD	ABCC2, ABCC4, SLC22A11, SLC22A5, SLC22A6, SLC22A8, SLC02A1	ALB
Hidroclorotiazida	CA1, CA12, CA2, CA4, CA9, KCNMA1, SLC12A3		SLC22A6	
Hidroflumetiazida	ATP1A1, CA1, CA12, CA2, CA4, CA9, KCNMA1, SLC12A1, SLC12A3			
Indapamida	CA2, KCNE1, KCNQ1, SLC12A3	CYP3A4		
Meticlortiazida	CA1, CA2, CA4, SLC12A1, SLC12A3			
Metolazona	SLC12A3			
Politiiazida	SLC12A3			
Quinetazona	CA1, CA2, SLC12A1, SLC12A2, SLC12A3			
Espironolactona	AR, NR3C2	CYP11B1, CYP2C8	ABCB1, ABCC2, SLC01A2	
Tolvaptán	AVPR2			
Torasemida	SLC12A1, SLC12A2	CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, PTGS1		
Triamtereno	SCNN1A, SCNN1B, SCNN1D, SCNN1G	CYP1A2		
Triclorometiazida	ATP1A1, CA1, CA2, CA4, SLC12A1, SLC12A3			
Teobromina	ADORA1, ADORA2A, PDE4B	CYP1A2, CYP2E1		

[Tabla 11] Fármacos para enfermedades obstructivas de las vías respiratorias [R03]

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Aminofilina	ADORA1, ADORA2A, ADORA3, PDE3A, PDE3B	CYP1A2, CYP2E1, CYP3A4		
Amlexanox	FGF1, IL3, S100A12, S100A13			
Bambuterol	ADRB2	BCHE		
Beclometasona	NR3C1	CYP3A5		SERPINA6
Betametasona	ANXA1, NR0B1, NR3C1	CYP11A1, CYP17A1, CYP19A1, CYP1A1, CYP1B1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A43, CYP3A5, CYP3A7, CYP4A11	ABCB1, ABCB11, ABCC2, ABCG2, SLC01A2	

(continuación)

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Valerato de betametasona	NR3C1			
Bitolterol	ADRB2			
Budesonida	NR3C1	CYP3A4		
Ciclesonida	NR3C1	CES1, CYP2D6, CYP3A4		SERPINA6
Clenbuterol	ADRB1, ADRB2, ADRB3, NGF, TNF	CYP1A1, CYP1A2		
Cromoglicato	KCNMA1, S100P			
Propionato de dexametasona	NR3C1			
Difilina	ADORA1, ADORA2A, PDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4D, PDE7A, PDE7B			
Efedrina	ACHE, ADRA1A, ADRA1B, ADRA1D, ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C, ADRB1, ADRB2, ADRB3, SLC18A2, SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4	CYP2D6, MAOA		
Epinefrina	ADRA1A, ADRA1B, ADRA1D, ADRA2A, ADRA2B, ADRA2C, ADRB1, ADRB2, ADRB3, PAH	CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4	SLC22A1, SLC22A2, SLC22A5	
Fenoterol	ADRB1, ADRB2, ADRB3			
Flunisolida	NR3C1	CYP3A4		SERPINA6
Propionato de fluticasona	NR3C1, NR3C2, PGR, PLA2G4A	CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7		SERPINA6
Furoato de fluticasona	NR3C1	CYP3A4		
Formoterol	ADRB2	CYP2A6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6		
Ibudilast	CYSLTR1, PDE3A, PDE3B, PDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4D, PTGIR			
Indacaterol	ADRB2			
Ipratropio	CHRM1, CHRM2, CHRM3, CHRM4, CHRM5	CYP2D6, CYP3A4	SLC22A4, SLC22A5	
Isoetarina	ADRB1, ADRB2			
Isoproterenol	ADRB1, ADRB2, ADRB3, MAPK1, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3	CYP1A1		
Mometasona	NR3C1	CYP2C8, CYP3A4		
Furoato de mometasona	NR3C1	CYP3A4		
Montelukast	ALOX5, CYSLTR1	CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4, PTGS1	SLCO2B1	
Nedocromilo	CYSLTR1, CYSLTR2, FPR1, HSP90AA1, PTGDR			
Omalizumab	FCER1A, MS4A2			
Orciprenalina	ADRB2			
Oxtrifilina	ADORA1, ADORA2A, PDE3A, PDE4A	CYP1A2	SLC22A7	
Pirbuterol	ADRB1, ADRB2			

(continuación)

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Pranlukast	CYSLTR1, CYSLTR2, IL5, MUC2, NFKB1, RNASE3, TNF	CYP2C9, CYP3A4	ABCC2	
Procaterol	ADRB2			
Roflumilast	PDE4A, PDE4B, PDE4C, PDE4D			
Salbutamol	ADRB1, ADRB2	CYP3A4		
Salmeterol	ADRB2	CYP2C8, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7		
Xinafoato de salmeterol	ADRB2	CYP3A4		
Mezcla de xinafoato de salmeterol - propionato de fluticasona		CYP3A4		
Terbutalina	ADRB2	BCHE		
Teofilina	ADORA1, ADORA2A, ADORA2B, PDE3A, PDE4A, PDE4B, PDE5A	ADA, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4	SLC22A7	
Tiotropio	CHRM1, CHRM2, CHRM3	CYP2D6, CYP3A4	SLC22A4, SLC22A5	
Triamcinolona	NR3C1			SERPINA6
Zafirlukast	CYSLTR1	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, PTGS 1		

[Tabla 12] Agentes modificadores de lípidos [C10]

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Atorvastatina	AHR, DPP4, HMGCR	CYP2B6, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7	ABCB1, ABCC1, ABCC4, ABCC5, SLCO1A2, SLCO1B1	
Bezafibrato	PPARA, PPARG, PPARG	CYP1A1, CYP2C8, CYP3A4	SLCO1B1	
Cerivastatina	HMGCR	CYP2B6, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7	ABCB1, ABCC2, ABCG2, SLCO1B1	
Clofibrato	PPARA	CYP1A1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2E1, CYP3A4, CYP4A11, GSTA2		
Ezetimiba	ANPEP, NPC1L1, SOAT1	CYP3A4, UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7	ABCB1, ABCC2, SLCO1B1	
Fenofibrato	MMP20, PPARA	CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4		
Fluvastatina	HMGCR	CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4		
Gemfibrozilo	PPARA	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4	SLCO1B1	
Lovastatina	HDAC2, HMGCR, ITGAL	CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, PON3	ABCB1, SLCO1A2, SLCO1B1	

(continuación)

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Niacina	HCAR2, HCAR3, NNMT, QPRT	CYP2D6	SLC16A1, SLC22A5, SLCO2B1	
Pravastatina	HMGCR	CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5	ABCB1, ABCB11, ABCC2, ABCG2, SLC22A11, SLC22A6, SLC22A7, SLC22A8, SLCO1A2, SLCO1B1, SLCO2B1	
Probucof	ABCA1			
Rosuvastatina	HMGCR	CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A5	ABCC1, ABCC4	
Simvastatina	HMGCR, ITGB2	CYP2B6, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7	ABCB1, SLCO1A2, SLCO1B1	
Levotiroxina	THRA, THRB, TPO	CYP2C8, CYP3A4	ABCB1, SLC16A2, SLCO1C1	ALB, SERPINA7, TTR

[Tabla 13] Inhibidores de la bomba de protones [A02BC]

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Lansoprazol	ATP4A, ATP4B	CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2C18, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP4A11	ABCB1, ABCG2	
Omeprazol	ATP4A, ATP4B	CYP11A1, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2C18, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	ABCB1, ABCC3, ABCG2	
Pantoprazol	ATP4A, ATP4B	CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4	ABCB1, ABCG2, SLCO1B1	
Rabeprazol	ATP4A, ATP4B	CYP1A1AA, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4	ABCG2	

5

[Tabla 14] Hormonas sexuales y moduladores del sistema genital [G03]

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Alilestrenol	ESR1, PGR	CYP3A4		
Clotrianiiseno	ESR1			
Coriogonadotropina alfa	FSHR, LHCGR			
Clomifeno	ESR1, ESR2	CYP11A1, CYP19A1, CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2E1, CYP3A4	ABCB1	
Estrógenos conjugados	ESR1, ESR2			
Ciproterona	AR	CYP19A1		
Danazol	AR, CCL2, ESR1, GNRHR, GNRHR2, PGR	CYP19A1, CYP3A4		SHBG
Desogestrel	ESR1, PGR			
Dienestrol	ESR1, ESR2			
Dietilestilbestrol	AKR1C1, ESR1, ESR2, ESRG	COMT, CYP19A1, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2E1, CYP3A4	ABCB1, ABCG2	TTR
Didrogesterona	PGR			

(continuación)

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Estradiol	ESR1, ESR2, NR1I2	CYP1A1, CYP1B1, CYP1A2, CYP2C19, CYP2C8, CYP3A4, CYP3A7, UGT1A1	ABCB1, ABCC10, ABCG2, SLC22A1, SLC22A11, SLC22A2, SLC22A3, SLCO1A2, SLCO1B1, SLCO2B1	ALB, FABP2, SHBG
Mezcla de estradiol - levonorgestrel		CYP3A4		
Estriol	ESR1, ESR2, NCOA5		ABCB1, SLCO1A2	
Estrona	ESR1, ESR2	COMT, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2B6, CYP2C9, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5, CYP4A11	ABCB1, ABCC1, ABCC11, ABCC2, ABCC3, ABCC4, ABCG2, SLC10A1, SLC22A10, SLC22A11, SLC22A6, SLC22A8, SLCO1A2, SLCO1B1, SLCO1B3, SLCO1C1, SLCO2B1, SLCO3A1, SLCO4A1	ALB
Etinil Estradiol	ESR1, ESR2, NR1I2	CYP2C8, CYP3A4	ABCB1, ABCB11, ABCC2, SLC10A1	
Etinodiol	ESR1, PGR			
Etonogestrel	ESR1, PGR	CYP3A4		
Fluoximesterona	AR, ESR1, NR3C1, PRLR			SHBG
Folitropina alfa (recombinación genética)	FSHR			
Folitropina beta	FSHR			
Folitropina beta (recombinación genética)	FSHR			
Caproato de hidroxiprogesterona	PGR			
Levonorgestrel	AR, ESR1, PGR, SRD5A1	CYP19A1 CYP3A4		
Lutropina Alfa	LHCGR			
Medroxiprogesterona	ESR1, PGR	CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4, HSD3B2		
Megestrol	NR3C1, PGR		ABCB1	
Metiltestosterona	AR	CYP19A1, CYP2B6, CYP3A4	SLC22A8, SLCO1A2	ALB, SHBG
Mifepristona	NR3C1, PGR	CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7	ABCB1, ABCC1	
Fenpropionato de nandrolona	AR	CYP19A1		
Noretindrona	PGR	CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7	ABCB1	
Progesterona	CYP17A1, ESR1, NR3C2, PGR	CYP17A1, CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7	ABCB1, ABCB11, ABCC1, SLC10A1, SLC22A1, SLC22A2, SLC22A3	
Raloxifeno	ESR1, ESR2	AOX1, CYP19A1, CYP2B6, CYP2C8, CYP3A4		

(continuación)

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Estrógenos conjugados sintéticos, B	ESR1, ESR2			
Testosterona	AKR1C1, AKR1C2, AR	CYP11A1, CYP19A1, CYP1A1, CYP1B1, CYP2A13, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4, CYP3A43, CYP3A5, CYP3A7, MAOA	ABCB1, ABCG2, SLC10A1, SLC22A1, SLC22A3, SLC22A4, SLC22A7, SLC22A8, SLCO1A2	ALB, SHBG
Propionato de testosterona	AR			
Urofollitropina	FSHR			

[Tabla 15] Terapia tiroidea [H03]

Fármacos	Proteína diana	Proteína enzimática	Proteína portadora	Proteína transportadora
Carbimazol	TPO			
Liotrix	THRA, THRB	CYP2C8	ABCB1, SLC10A1, SLC16A10, SLC16A2, SLC22A8, SLCO1A2, SLCO1B1, SLCO1B3, SLCO1C1, SLCO4A1, SLCO4C1	ALB, SERPINA7, TTR
Metimazol	TPO	CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4		
Propiltiouracilo	DIO1, DIO2, TPO			

5 La información de secuencia genómica individual utilizada en el presente documento puede determinarse mediante el uso de un método de secuenciación bien conocido. Adicionalmente, pueden usarse servicios como Complete Genomics, BGI (Beijing Genome Institute), Knome, MacroGen y DNALink que proporcionan servicios comercializados, pero la presente invención no se limita a los mismos.

10 En la presente invención, la información de variación de secuencia génica presente en una secuencia genómica individual puede extraerse usando diversos métodos y puede obtenerse a través de análisis de comparación de secuencias mediante el uso de un programa, por ejemplo, ANNOVAR (Wang et al., *Nucleic Acids Research*, 2010; 38 (16): e164), SVA (Sequence Variant Analyzer) (Ge et al., *Bioinformatics*. 2011; 27 (14): 1998-2000), BreakDancer (Chen et al., *Nat Methods*. Septiembre de 2009; 6 (9): 677-81) y similares, que comparan una secuencia con un grupo de referencia, por ejemplo, la secuencia genómica de HG19.

15 La información de variación de la secuencia del gen puede recibirse/obtenerse a través de un sistema informático. En este aspecto, el método de la presente invención puede incluir adicionalmente recibir la información de variación de secuencia génica a través de un sistema informático. El sistema informático utilizado en la presente invención puede incluir o acceder a una o más bases de datos que incluyen información acerca del gen implicado en la farmacodinámica o la farmacocinética de un fármaco o un grupo de fármacos específicos, por ejemplo, un gen que codifica una proteína diana pertinente a un fármaco, una proteína enzimática implicada en el metabolismo de fármacos, una proteína transportadora, una proteína portadora o similares. Estas bases de datos pueden incluir una base de datos pública o privada o una base de conocimientos, que proporcione información acerca de la interacción gen/proteína/fármaco/proteína y similares, entre ellas, DrugBank (<http://www.drugbank.ca/>), KEGG Drug (<http://www.genome.jp/kegg/drug/>) y PharmGKB (<http://www.pharmgkb.org/>), pero no se limitan a las mismas.

20 En la presente invención, el fármaco o grupo de fármacos predeterminados puede ser información introducida por un usuario, información introducida a partir de una prescripción o información introducida a partir de una base de datos incluyendo información acerca de un fármaco eficaz en el tratamiento de una enfermedad específica. La prescripción puede incluir una prescripción electrónica, pero no se limita a la misma.

25 La expresión "puntuación de variación de secuencia génica" utilizada en el presente documento se refiere a una puntuación numérica de un grado de la variación de secuencia genómica individual que provoca una variación de secuencia de aminoácidos (sustitución, adición o supresión) de una proteína codificada por un gen o una variación de control de transcripción y, por tanto, provoca un cambio o daño significativo a una estructura y/o función de la proteína cuando la variación de secuencia genómica se encuentra en una región del exón del gen que codifica la

35

proteína. La puntuación de variación de secuencia génica puede calcularse teniendo en cuenta un grado de conservación evolutiva del aminoácido en una secuencia genómica, un grado de un efecto de una característica física del aminoácido modificado en una estructura o función de la proteína correspondiente.

5 La puntuación de variación de secuencia génica utilizada para calcular la puntuación de daño proteínico individual y la puntuación de fármaco individual de acuerdo con la presente invención pueden calcularse mediante el uso de un método conocido en la técnica. Por ejemplo, la puntuación de variación de secuencia génica puede calcularse a partir de la información de variación de secuencia génica mediante el uso de un algoritmo tal como SIFT (Clasificación de Tolerante o Intolerante, Pauline C et al., *Genome Res.* Mayo de 2001; 11 (5): 863-874 Pauline C et al., *Genome Res.* Marzo de 2002; 12 (3): 436-446; Jing Hul et al., *Genome Biol.* 2012; 13 (2): R9), PolyPhen, PolyPhen-2 (Fenotipado de polimorfismo, Ramensky V et al., *Nucleic Acids Res.* 1 de septiembre de 2002; 30 (17): 3894-3900; Adzhubei IA et al., *Nat Methods* 7 (4): 248-249 (2010)), MAPP (Eric A. et al., *Multivariate Analysis of Protein Polymorphism, Genome Research* 2005; 15: 978-986), Logre (Valor de E de Pfam de Log R, Clifford RJ et al., *Bioinformatics* 2004; 20: 1006-1014), Mutation Assessor (Reva B et al., *Genome Biol.* 2007; 8: R232, <http://mutationassessor.org/>), Condel (Gonzalez-Perez A et al., *The American Journal of Human Genetics* 2011; 88: 440-449, <http://bg.upf.edu/fannssdb/>), GERP (Cooper et al., *Genomic Evolutionary Rate Profiling, Genome Res.* 2005; 15: 901-913, <http://mendel.stanford.edu/SidowLab/downloads/gerp/>), CADD (agotamiento combinado dependiente de la anotación, <http://cadd.gs.washington.edu/>), MutationTaster, MutationTaster2 (Schwarz et al., *MutationTaster2: mutation prediction for the deep-sequencing age. Nature Methods* 2014; 11: 361-362, <http://www.mutationtaster.org/>), PROVEAN (Choi et al., *PLoS One.* 2012; 7 (10): e46688), PMut (Ferrer-Costa et al., *Proteins* 2004; 57 (4): 811-819, <http://mmb.pcb.ub.es/PMut/>), CEO (Optimización de entropía combinatoria, Reva et al., *Genome Biol* 2007; 8 (11): R232), SNPeffect (Reumers et al., *Bioinformatics.* 2006; 22 (17): 2183-2185, <http://snpeffect.vib.be>), fathmm (Shihab et al., *Functional Analysis through Hidden Markov Models, Hum Mutat* 2013 34: 57-65, <http://fathmm.biocompute.org.uk/>) y similares, pero la presente invención no se limita a los mismos.

25 Los algoritmos descritos anteriormente se configuran para identificar cuánto afecta cada variación de secuencia génica a la función de una proteína, cuánto daña el efecto a la proteína o si hay o no otros efectos. Estos algoritmos se configuran básicamente para tener en cuenta una secuencia de aminoácidos de una proteína codificada por un gen correspondiente y su cambio pertinente provocado por una variación de secuencia de gen individual y, por tanto, para determinar un efecto sobre una estructura y/o función de la proteína correspondiente.

30 En una realización de ejemplo de la presente invención, se usa un algoritmo SIFT (Clasificación de Tolerante o Intolerante, por sus siglas en inglés) para calcular una puntuación de variación de secuencia génica individual. En el caso del algoritmo SIFT, la información de variación de secuencia génica se introduce en forma de un archivo VCF (Formato de Llamada de Variante, por sus siglas en inglés) y se puntúa el grado de daño provocado por cada variación de secuencia génica para el gen correspondiente. En el caso del algoritmo SIFT, como la puntuación calculada sea más cercana a 0, se considera que una proteína codificada por un gen correspondiente está gravemente dañada y, por tanto, su función está dañada y, como la puntuación calculada sea más cercana a 1, se considera que la proteína codificada por el gen correspondiente mantiene su función normal.

40 En el caso de otro algoritmo PolyPhen-2, cuanto más alta sea la puntuación calculada, se considera que más dañada está una función de una proteína codificada por un gen correspondiente.

45 Recientemente, se publicó un estudio (González-Pérez, A. y López-Bigas, N. *Improving the assessment of the outcome of nonsynonymous SNVs with a consensus deleteriousness score, Condel. The American Journal of Human Genetics*, 2011; 88 (4): 440-449) que sugiere un algoritmo Condel mediante comparación y combinación de SIFT, Polyphen2, MAPP, Logre y Mutation Assessor. En este estudio, los cinco algoritmos descritos anteriormente se comparan mediante el uso de HumVar y HumDiv (Adzhubei, IA et al., *A method and server for predicting damaging missense mutations. Nature methods*, 2010; 7 (4): 248-249) como conjunto de datos conocidos relacionados con las variaciones de secuencia génica que dañan una proteína y variaciones de secuencia génica con menos efecto. Como resultado, el 97,9 % de las variaciones de secuencia génica que dañan una proteína y el 97,3 % de las variaciones de secuencia génica con menos efecto de HumVar se detectaron de manera idéntica por al menos tres de los cinco algoritmos descritos anteriormente, y el 99,7 % de las variaciones de secuencia génica dañando una proteína y el 98,8 % de las variaciones de secuencia génica con menos efecto de HumDiv se detectaron de manera idéntica por al menos tres de los cinco algoritmos descritos anteriormente. Adicionalmente, como resultado de dibujar una ROC (curva de operación del receptor, por sus siglas en inglés) que muestra la precisión de los resultados de cálculo de los cinco algoritmos y una combinación de los algoritmos que utilizan HumDiv y HumVar, se confirmó que la uniformidad de ABC (área bajo la curva de operación del receptor, por sus siglas en inglés) es considerablemente alta (69 % a 88,2 %). Es decir, los algoritmos descritos anteriormente son diferentes en el método de cálculo, pero las puntuaciones de variación de secuencia génica calculadas se correlacionan significativamente entre sí. Por tanto, se incluye en el alcance de la presente invención, independientemente de los tipos de algoritmos que calculen las puntuaciones de variación de secuencia génica para aplicar una puntuación de variación de secuencia génica calculada mediante la aplicación de los algoritmos descritos anteriormente o un método que emplee los algoritmos en las etapas del cálculo de una puntuación de daño proteínico individual y una puntuación de fármaco individual de acuerdo con la presente invención.

Cuando se produce una variación de secuencia génica en una región del exón de un gen que codifica una proteína, la variación de secuencia génica puede afectar directamente a una estructura y/o función de la proteína. Por tanto, la información de variación de secuencia génica puede asociarse a un grado de daño a la función de una proteína. En este aspecto, el método de la presente invención calcula una puntuación de daño proteínico individual sobre la base de la puntuación de variación de secuencia génica descrita anteriormente en la etapa a continuación.

La "puntuación de daño proteínico" utilizada en el presente documento se refiere a una puntuación calculada resumiendo puntuaciones de variación de secuencia génica cuando se encuentran dos o más variaciones de secuencia significativas en una región del gen que codifica una única proteína, de manera que la proteína única tenga dos o más puntuaciones de variación de secuencia génica. Si hay una única variación de secuencia significativa en la región del gen que codifica la proteína, una puntuación de variación de secuencia génica es idéntica a una puntuación de daño proteínico. En el presente documento, si hay dos o más variaciones de secuencia génica que codifican una proteína, una puntuación de daño proteínico se calcula como una media de las puntuaciones de variación de secuencia génica calculadas para las variaciones respectivas. Una media de este tipo puede calcularse, por ejemplo, pero sin limitación, midiendo una media geométrica, una media aritmética, una media armónica, una media geométrica aritmética, una media armónica aritmética, una media armónica geométrica, medias pitagóricas, una media intercuartílica, una media cuadrática, una media truncada, una media winsorizada, una media ponderada, una media geométrica ponderada, una media aritmética ponderada, una media armónica ponderada, una media de una función, una media generalizada, una media f generalizada, un percentil, un valor máximo, un valor mínimo, un modo, una mediana, un intervalo medio, una tendencia central, una multiplicación simple o una multiplicación ponderada o mediante una operación funcional de los valores calculados.

En un aspecto de ejemplo de la presente divulgación, la puntuación de daño proteínico se calcula mediante la Ecuación 1 a continuación. La Ecuación 1 a continuación puede modificarse de diversas maneras, y, por tanto, la presente divulgación no se limita a la misma.

[Ecuación 1]

$$S_g(v_1, \dots, v_n) = \left(\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n v_i^p \right)^{\frac{1}{p}}$$

En la Ecuación 1, S_g es una puntuación de daño proteínico de una proteína codificada por un gen g , n es el número de variaciones de secuencia diana para el análisis entre las variaciones de secuencia del gen g , v_i es una puntuación de variación de secuencia génica de una i -ésima variación de secuencia génica y p es un número real distinto de 0. En la Ecuación 1, cuando un valor de p es 1, la puntuación de daño proteínico es una media aritmética, si el valor de p es -1, la puntuación de daño proteínico es una media armónica y si el valor de p está cerca del límite 0, la puntuación de daño proteínico es una media geométrica.

En la presente invención, una puntuación de daño proteínico individual se calcula mediante la Ecuación 2 a continuación.

[Ecuación 2]

$$S_g(v_1, \dots, v_n) = \left(\prod_{i=1}^n v_i^{w_i} \right)^{1/\sum_{i=1}^n w_i}$$

En la Ecuación 2, S_g es una puntuación de daño proteínico de una proteína codificada por un gen g , n es el número de variaciones de secuencia diana para el análisis entre variaciones de secuencia del gen g , v_i es una puntuación de variación de secuencia génica de una i -ésima variación de secuencia génica i y w_i es una ponderación asignada a v_i . Si todas las ponderaciones w_i tienen el mismo valor, la puntuación de daño proteínico S_g es una media geométrica de las puntuaciones de variación de secuencia génica v_i . La ponderación puede asignarse teniendo en cuenta una clase de la proteína correspondiente, la clasificación farmacodinámica o farmacocinética de la proteína correspondiente, los parámetros farmacocinéticos de la proteína enzimática de un fármaco correspondiente, un grupo de población o una distribución por raza.

La expresión "parámetros farmacocinéticos de la proteína enzimática de un fármaco correspondiente" utilizada en el presente documento incluye $V_{m\acute{a}x}$, K_m , K_{cat}/K_m y similares. $V_{m\acute{a}x}$ es una velocidad máxima de reacción enzimática cuando una concentración de sustrato es muy alta y K_m es una concentración de sustrato que provoca que la

reacción alcance $1/2 V_{m\acute{a}x}$. La K_m puede considerarse como la afinidad entre la enzima correspondiente y el sustrato correspondiente. A medida que disminuye la K_m , aumenta la fuerza de unión entre la enzima correspondiente y el sustrato correspondiente. K_{cat} , denominada número de recambio de una enzima, se refiere al número de moléculas de sustrato metabolizadas durante 1 segundo en cada sitio activo enzimático cuando la enzima se activa a una velocidad máxima y significa qué tan rápido ocurre realmente la reacción enzimática.

De acuerdo con el método de la presente invención, una puntuación de fármaco individual se calcula en la siguiente etapa asociando la puntuación de daño proteínico descrita anteriormente con una relación fármaco-proteína.

La expresión "puntuación de fármaco" utilizada en el presente documento se refiere a un valor calculado con respecto a un fármaco predeterminado encontrando una proteína diana implicada en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco, una proteína enzimática implicada en el metabolismo del fármaco, una proteína transportadora o una proteína portadora cuando se administra el fármaco predeterminado, calculando puntuaciones de daño proteínico de las proteínas y resumiendo las puntuaciones.

En la presente invención, si dos o más proteínas implicadas en la farmacodinámica o la farmacocinética de un fármaco o un grupo de fármacos predeterminados se dañan, se calcula una puntuación de fármaco como una media de las puntuaciones de daño proteínico. Una media de este tipo puede calcularse, por ejemplo, pero sin limitación, midiendo una media geométrica, una media aritmética, una media armónica, una media geométrica aritmética, una media armónica aritmética, una media armónica geométrica, medias pitagóricas, una media intercuartílica, una media cuadrática, una media truncada, una media winsorizada, una media ponderada, una media geométrica ponderada, una media aritmética ponderada, una media armónica ponderada, una media de una función, una media generalizada, una media f generalizada, un percentil, un valor máximo, un valor mínimo, un modo, una mediana, un intervalo medio, una tendencia central, una multiplicación simple o una multiplicación ponderada o mediante una operación funcional de los valores calculados.

La puntuación de fármaco puede calcularse ajustando las ponderaciones de una proteína diana implicada en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco correspondiente, una proteína enzimática implicada en el metabolismo del fármaco, una proteína transportadora o una proteína portadora teniendo en cuenta características farmacológicas y la ponderación puede asignarse teniendo en cuenta los parámetros farmacocinéticos de la proteína enzimática de un fármaco correspondiente, un grupo de población, una distribución por raza o similares. Adicionalmente, aunque no interactúen directamente con el fármaco correspondiente, pueden tenerse en cuenta proteínas que interactúen con un precursor del fármaco correspondiente y productos metabólicos del fármaco correspondiente, por ejemplo, proteínas implicadas en una vía farmacológica, y pueden combinarse puntuaciones de daño proteínico de las mismas para calcular la puntuación del fármaco. Adicionalmente, también pueden tenerse en cuenta puntuaciones de daño proteínico de proteínas que interactúan significativamente con las proteínas implicadas en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco correspondiente y pueden combinarse para calcular la puntuación del fármaco. La información acerca de las proteínas implicadas en una vía farmacológica del fármaco correspondiente, que interactúa significativamente con las proteínas de la vía, o implicadas en una vía de transducción de señales de las mismas puede buscarse en bases de datos biológicas conocidas tales como PharmGKB (Whirl-Carrillo et al., *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 2012; 92 (4): 414-4171), la base de datos de interacción proteína-proteína de mamífero MIPS (Pagel et al., *Bioinformatics* 2005; 21 (6): 832-834), BIND (Bader et al., *Biomolecular Interaction Network Database, Nucleic Acids Res.* 1 de enero de 2003; 31 (1): 248-50), Reactome (Joshi-Tope et al., *Nucleic Acids Res.* 1 de enero de 2005; 33 (edición de la base de datos): D428-32) y similares.

En un aspecto de ejemplo de la presente divulgación, la puntuación de fármaco se calcula mediante la Ecuación 3 a continuación. La Ecuación 3 a continuación puede modificarse de diversas maneras, y, por tanto, la presente divulgación no se limita a la misma.

[Ecuación 3]

$$S_d(g_1, \dots, g_n) = \left(\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n g_i^p \right)^{\frac{1}{p}}$$

En la Ecuación 3, S_d es una puntuación de fármaco de un fármaco d , n es el número de proteínas directamente implicadas en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco d o que interactúan con un precursor del fármaco correspondiente o productos metabólicos del fármaco correspondiente, por ejemplo, proteínas codificadas por uno o más genes seleccionados entre un grupo de genes implicado en una vía farmacológica, g_i es una puntuación de daño proteínico de una proteína directamente implicada en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco d o que interactúa con un precursor del fármaco correspondiente o productos metabólicos del fármaco correspondiente, por ejemplo, una proteína codificada por uno o más genes seleccionados entre un grupo de genes implicado en una vía farmacológica y p es un número real distinto de 0. En la Ecuación 3, cuando un valor de p es 1, la puntuación de

fármaco es una media aritmética, si el valor de p es -1, la puntuación de fármaco es una media armónica y si el valor de p está cerca del límite 0, la puntuación de fármaco es una media geométrica.

En la presente invención, la puntuación de un fármaco individual se calcula mediante la Ecuación 4 a continuación.

5

[Ecuación 4]

$$S_d(g_1, \dots, g_n) = \left(\prod_{i=1}^n g_i^{w_i} \right)^{1/\sum_{i=1}^n w_i}$$

En la Ecuación 4, S_d es una puntuación de fármaco de un fármaco d, n es el número de proteínas directamente implicadas en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco d o que interactúan con un precursor del fármaco correspondiente o productos metabólicos del fármaco correspondiente, por ejemplo, proteínas codificadas por uno o más genes seleccionados entre un grupo de genes implicado en una vía farmacológica, g_i es una puntuación de daño proteínico de una proteína directamente implicada en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco d o que interactúa con un precursor del fármaco correspondiente o productos metabólicos del fármaco correspondiente, por ejemplo, una proteína codificada por uno o más genes seleccionados entre un grupo de genes implicado en una vía farmacológica y w_i es una ponderación asignada a g_i. Si todas las ponderaciones w_i tienen el mismo valor, la puntuación de fármaco S_d es una media geométrica de las puntuaciones de daño proteínico g_i. La ponderación puede asignarse teniendo en cuenta un tipo de la proteína, la clasificación farmacodinámica o farmacocinética de la proteína, los parámetros farmacocinéticos de la proteína enzimática de un fármaco correspondiente, un grupo de población o una distribución por raza.

En el caso de un método de cálculo de la media geométrica utilizado en una realización de ejemplo de la presente invención, las ponderaciones se asignan por igual, independientemente de una característica de una relación fármaco-proteína. Sin embargo, es posible calcular una puntuación de fármaco asignando ponderaciones teniendo en cuenta cada característica de una relación fármaco-proteína como se describe en otra realización de ejemplo más. Por ejemplo, pueden asignarse diferentes puntuaciones a una proteína diana de un fármaco y una proteína transportadora relacionada con el fármaco. Adicionalmente, es posible calcular una puntuación de fármaco asignando los parámetros farmacocinéticos K_m, V_{máx} y K_{cat}/K_m como ponderaciones a la proteína enzimática de un fármaco correspondiente. Además, por ejemplo, puesto que una proteína diana se considera más importante que una proteína transportadora en términos de acción farmacológica, se le puede asignar una mayor ponderación, o pueden asignarse altas ponderaciones a una proteína transportadora o una proteína portadora con respecto a un fármaco cuya eficacia es sensible a una concentración, pero la presente invención no se limita a esto. La ponderación puede ajustarse minuciosamente de acuerdo con características de una relación entre un fármaco y una proteína relacionada con el fármaco y características de una interacción entre el fármaco y la proteína. Puede usarse un algoritmo sofisticado configurado para asignar una ponderación de una característica de una interacción entre un fármaco y una proteína, por ejemplo, a una proteína diana y una proteína transportadora pueden asignárseles 2 puntos y 1 punto, respectivamente.

En la descripción anterior, solo se ha ejemplificado la proteína que interactúa directamente con un fármaco. Sin embargo, como se describe en una realización de ejemplo de la presente invención, la capacidad predictiva de la Ecuación anterior puede mejorarse mediante el uso de información acerca de la proteína que interactúa con un precursor del fármaco correspondiente o productos metabólicos del fármaco correspondiente, la proteína que interactúa significativamente con proteínas implicadas en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco correspondiente y la proteína implicada en una vía de transducción de señales de la misma. Es decir, mediante el uso de información acerca de una red de interacción proteína-proteína o vía farmacológica, es posible usar información acerca de diversas proteínas pertinentes a la misma. Es decir, incluso si no se encuentra una variación significativa en la proteína que interactúa directamente con el fármaco, de manera que no se calcule ninguna puntuación de daño proteínico con respecto a la proteína o si no hay daño (por ejemplo, 1,0 punto cuando se aplica un algoritmo SIFT), puede usarse una media (por ejemplo, una media geométrica) de puntuaciones de daño proteínico de proteínas que interactúan con la proteína o implicadas en la misma vía de transducción de señales de la proteína como una puntuación de daño proteínico de la proteína de manera que se use para el cálculo de una puntuación de fármaco.

La puntuación de fármaco individual puede calcularse con respecto a todos los fármacos de los que puede obtenerse información acerca de una o más proteínas asociadas o algunos fármacos seleccionados entre los fármacos. Adicionalmente, la puntuación de fármaco individual puede convertirse en un intervalo.

El método de la presente invención puede incluir adicionalmente: determinar el orden de prioridad entre fármacos aplicables a un individuo mediante el uso de la puntuación de fármaco individual descrita anteriormente; o determinar si usar o no los fármacos aplicables al individuo mediante el uso de la puntuación de fármaco individual

60

descrita anteriormente.

5 Aunque la puntuación de fármaco individual puede aplicarse a cada uno de los fármacos, puede ser más útil cuando se aplica a fármacos clasificados por enfermedad, característica clínica o actividad, o fármacos médicamente comparables. El sistema de clasificación de fármacos que puede usarse en la presente invención puede incluir, por ejemplo, códigos ATC (Sistema de Clasificación Anatómico Terapéutico Químico), las 15 clases de fármacos más frecuentemente prescritas durante los años 2005 a 2008 en los Estados Unidos (*Health*, Estados Unidos, 2011, Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades), una lista de fármacos con marcadores farmacogenómicos conocidos que pueden influir en la información del efecto del fármaco que se describe en el prospecto del fármaco o una lista de fármacos retirados del mercado debido a sus efectos secundarios.

El método de la presente invención puede incluir adicionalmente el cálculo de una puntuación de prescripción.

15 La expresión "puntuación de prescripción" utilizada en el presente documento se refiere a una puntuación calculada mediante el resumen de las puntuaciones de fármaco determinadas con respecto a los fármacos, respectivamente, cuando se administran dos o más fármacos al mismo tiempo o a una corta distancia de tiempo suficiente para afectar significativamente a las acciones farmacológicas de los mismos. En la presente invención, cuando dos o más fármacos se determinan sobre la base del orden de prioridad entre los fármacos y deben administrarse al mismo tiempo, la puntuación de prescripción puede calcularse resumiendo puntuaciones de fármaco determinadas con respecto a los fármacos respectivos. Por ejemplo, si no hay ninguna proteína que interactúe habitualmente con los fármacos, la puntuación de prescripción puede calcularse simplemente promediando o sumando o multiplicando las puntuaciones de fármaco. Si hay una proteína que interactúa habitualmente con los fármacos, la puntuación de prescripción puede calcularse asignando, por ejemplo, una doble ponderación a una puntuación de daño proteínico de la proteína correspondiente que interactúa habitualmente para calcular puntuaciones de fármaco de los fármacos respectivos y después sumar las puntuaciones de fármaco correspondientes.

20 La puntuación de prescripción se proporciona para determinar la idoneidad o el riesgo de los fármacos incluidos en una prescripción aplicada a un individuo sobre los efectos de los fármacos respectivos. En este aspecto, el método de la presente invención puede incluir adicionalmente determinar la idoneidad o el riesgo de una prescripción aplicada a un individuo.

La invención de la presente invención puede realizarse con el fin de prevenir los efectos secundarios de un fármaco, pero no se limita al mismo.

35 La FIG. 1 es un diagrama de flujo que ilustra cada etapa de un método para proporcionar información para personalizar la selección de fármacos usando variaciones de secuencia genómica individuales de acuerdo con una realización de ejemplo de la presente invención. En una realización de ejemplo de la presente invención, el método para proporcionar información para personalizar la selección de fármacos se realiza secuencialmente (1) introduciendo o recibiendo información de secuencia genómica de un usuario individual (S100), (2) introduciendo o recibiendo información pertinente a un fármaco o un grupo de fármacos predeterminados (S110), (3) determinar la información de variación de secuencia génica del usuario individual (S120), (4) calcular una puntuación de daño proteínico individual con respecto al fármaco o el grupo de fármacos predeterminados (S130), (5) calcular una puntuación de fármaco individual con respecto al fármaco o el grupo de fármacos predeterminados (S140), (6) marcar la puntuación de fármaco y clasificar los fármacos clasificando o determinando el orden de prioridad entre los fármacos de acuerdo con la clasificación de puntuación de fármaco (S150) y (7) seleccionar un fármaco teniendo en cuenta la puntuación de fármaco y la prioridad y calcular una puntuación de prescripción (S160).

50 Si se selecciona una puntuación de fármaco clasificada por clasificación como se ha descrito anteriormente, el método de la presente invención puede incluir adicionalmente ayudar a un médico a cargo de la prescripción en la toma de una decisión proporcionando un proceso de cálculo farmacogenómico y un fundamento para calcular la puntuación de fármaco como información en forma de un diagrama, un gráfico, una explicación y similares. Es decir, la invención de acuerdo con la presente invención puede incluir adicionalmente proporcionar una o más informaciones entre la información de variación de secuencia génica, una puntuación de variación de secuencia génica, una puntuación de daño proteínico, una puntuación de fármaco e información utilizada para el cálculo de la misma, que son fundamentos para determinar el orden de prioridad entre fármacos de la presente invención. Por ejemplo, como se ilustra en la FIG. 3, cuando un usuario selecciona un fármaco específico, Terbutalina, es posible proporcionar un diagrama, un cuadro, una explicación y similares, con respecto a los fundamentos farmacogenómicos para calcular una puntuación de fármaco del fármaco correspondiente.

60 En otro aspecto, la presente invención se refiere a un sistema para personalizar la selección de fármacos usando variaciones de secuencia genómica individuales, incluyendo el sistema: una base de datos en la que puede buscarse o de la que puede extraerse información pertinente a un gen o una proteína relacionada con un fármaco o un grupo de fármacos aplicables a un individuo; una unidad de comunicación accesible para la base de datos; un primer módulo de cálculo configurado para calcular una o más informaciones de variación de secuencia génica implicadas en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco o el grupo de fármacos sobre la base de la información; un segundo módulo de cálculo configurado para calcular una puntuación de daño proteínico individual

mediante el uso de la información de variación de secuencia génica; un tercer módulo de cálculo configurado para calcular una puntuación de fármaco individual mediante la asociación de la puntuación de daño proteínico individual a una relación fármaco-proteína; y una unidad de visualización configurada para visualizar los valores calculados por los módulos de cálculo.

5 En la presente invención, un módulo puede representar una combinación funcional o estructural de hardware para implementar el espíritu técnico de la presente invención y el software para impulsar el hardware. Por ejemplo, el módulo puede ser un código predeterminado y una unidad lógica de un recurso de hardware mediante el cual se ejecuta el código predeterminado. Es obvio para los expertos en la materia que el módulo no significa
10 necesariamente códigos conectados físicamente o un tipo de hardware.

La expresión "módulo de cálculo" utilizada en el presente documento puede representar un código predeterminado y una unidad lógica de un recurso de hardware mediante el cual se ejecuta el código predeterminado para calcular cada puntuación sobre la base de la puntuación de variación de secuencia génica, la puntuación de daño proteínico,
15 la puntuación de fármaco y la información como fundamento para el cálculo de la misma con respecto a un fármaco y un gen de diana de análisis de acuerdo con la presente invención, pero no significa necesariamente códigos conectados físicamente o un tipo de hardware.

El sistema de acuerdo con la presente invención puede incluir adicionalmente un cuarto módulo de cálculo configurado para calcular el orden de prioridad entre los fármacos aplicables al individuo mediante el uso de la puntuación de fármaco individual calculada mediante el tercer módulo de cálculo; o determinar si usar o no los fármacos aplicables al individuo mediante el uso de la puntuación de fármaco individual descrita anteriormente.

El sistema de acuerdo con la presente invención puede incluir adicionalmente un quinto módulo de cálculo configurado para calcular una puntuación de prescripción resumiendo puntuaciones de fármaco determinadas con respecto a fármacos respectivos si dos o más fármacos se determinan sobre la base del orden de prioridad entre los fármacos y la necesidad de ser administrado al mismo tiempo.

El sistema de acuerdo con la presente invención puede incluir adicionalmente una interfaz de usuario configurada para introducir una lista de fármacos o grupos de fármacos por parte del usuario o acceder a una base de datos que incluya información acerca de un fármaco o un grupo de fármacos eficaces en el tratamiento de una enfermedad específica y extraer información pertinente y, de este modo, calcular y proporcionar una puntuación de fármaco del fármaco.

El sistema de acuerdo con la presente invención puede incluir adicionalmente una unidad de visualización configurada para visualizar los valores calculados por los respectivos módulos de cálculo o un proceso de cálculo para determinar el orden de prioridad entre los fármacos y la información como fundamento para el cálculo o la determinación.

En el sistema de acuerdo con la presente invención, la base de datos o un servidor que incluye información de acceso, la información calculada y la interfaz de usuario conectada a los mismos pueden usarse si estuvieran unidos entre sí.

Si se produce nueva información farmacológica/bioquímica con respecto a una relación fármaco-proteína, el sistema de acuerdo con la presente invención se actualiza inmediatamente de manera de usarse para una personalización mejorada adicionalmente de la selección de fármacos. En una realización de ejemplo de la presente invención, cuando se actualiza la base de datos o la base de conocimientos, se actualizan la información de variación de secuencia génica, la puntuación de variación de secuencia génica, la puntuación de daño de proteína, la puntuación de fármaco y la información como fundamento para el cálculo de la misma se almacenan en los módulos de cálculo respectivo.
50

La FIG. 2 es una vista de configuración esquemática de un sistema para personalizar la selección de fármacos usando variaciones de secuencia genómica individuales de acuerdo con una realización de ejemplo de la presente invención. Un sistema 10 de la presente invención puede incluir una base de datos (BD) 100 en la que puede buscarse o de la que puede extraerse información pertinente a un gen o proteína relacionados con un fármaco o un grupo de fármacos, una unidad de comunicación 200, una interfaz de usuario o terminal 300, una unidad de cálculo 400 y una unidad de visualización 500.

En el sistema de acuerdo con la presente invención, la interfaz de usuario o el terminal 300 pueden configurarse para solicitar un procesamiento para personalizar la selección de fármacos usando variaciones de secuencia genómica individuales a un servidor y recibir un resultado de un servidor y/o almacenarlo. Y la interfaz de usuario o terminal 300 puede consistir en un terminal, tal como un teléfono inteligente, un PC (ordenador personal), un PC tableta, un asistente digital personal (PDA, por sus siglas en inglés) y una web pad, que incluye un medio de memoria y tiene una función de comunicación móvil con una capacidad de cálculo usando un microprocesador.

65 En el sistema de acuerdo con la presente invención, el servidor es un medio para proporcionar un acceso a la base

de datos 100 con respecto a un fármaco, una variación genética o una relación fármaco-proteína y se conecta a la interfaz de usuario o terminal 300 a través de la unidad de comunicación 200 para intercambiar diversos tipos de información. En el presente documento, la unidad de comunicación 200 puede incluir no solo la comunicación en el mismo hardware sino también una red de área local (LAN), una red de área metropolitana (MAN), una red de área amplia (WAN), Internet, redes de comunicación móviles 2G, 3G y 4G, Wi-Fi, Wibro y similares, y puede usar cualquier método de comunicación independientemente de si es por cable o inalámbrico. La base de datos 100 puede instalarse directamente en el servidor y también puede conectarse a diversas bases de datos de ciencias de la vida accesibles a través de Internet, según el propósito.

En el sistema de acuerdo con la presente invención, la unidad de cálculo 400 puede incluir un primer módulo de cálculo 410 configurado para calcular una o más informaciones de variación de secuencia génica implicadas en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco o el grupo de fármacos usando la información recopilada/introducida, un segundo módulo de cálculo 420 configurado para calcular una puntuación de daño proteínico individual y un tercer módulo de cálculo 430 configurado para calcular una puntuación de fármaco individual, como se ha descrito anteriormente.

El método de acuerdo con la presente invención puede implementarse mediante hardware, firmware, software o combinaciones de los mismos. Si el método se implementa mediante un software, un medio de almacenamiento puede incluir cualquier medio de almacenamiento o transmisión legible mediante un dispositivo tal como un ordenador. Por ejemplo, el medio legible por ordenador puede incluir una ROM (memoria de solo lectura); una memoria RAM (memoria de acceso aleatorio); un medio de almacenamiento de disco magnético; un medio de almacenamiento óptico; un dispositivo de memoria flash; y otros medios de transmisión de señales eléctricas, ópticas o acústicas.

En este aspecto, la presente invención proporciona un medio legible por ordenador que incluye un módulo de ejecución para ejecutar un procesador que realiza una operación que incluye: obtener información de variación de secuencia génica implicada en la farmacodinámica o la farmacocinética de un fármaco o un grupo de fármacos predeterminados a partir de información de secuencia genómica individual; calcular una puntuación de daño proteínico individual mediante el uso de la información de variación de secuencia génica; y asociar la puntuación de daño proteínico individual a una relación fármaco-proteína para calcular de este modo una puntuación de fármaco individual.

El procesador puede incluir adicionalmente: determinar el orden de prioridad entre fármacos aplicables a un individuo usando la puntuación de fármaco individual descrita anteriormente; o determinar si usar o no los fármacos aplicables al individuo mediante el uso de la puntuación de fármaco individual descrita anteriormente.

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá con más detalle con referencia a los siguientes Ejemplos. Los siguientes Ejemplos se proporcionan para explicar la presente invención en detalle, pero no limitan el alcance de la presente invención.

Los siguientes ejemplos se dividen de la siguiente manera.

Primer grupo: los Ejemplos muestran casos reales de la presente invención e ilustran un proceso para proporcionar un método para personalizar la selección de fármacos de la presente invención con un fármaco seleccionado (Ejemplo 1), dos fármacos que necesitan selección (Ejemplo 2) o diversos fármacos comparables pertenecientes al mismo grupo de fármacos que pueden usarse en una afección médica específica (Ejemplo 3).

Segundo grupo: se proporcionan Ejemplos para demostrar la validez de la presente invención, e incluyen la demostración de la validez basada en datos sobre la base de la información de variación de secuencia genómica individual a gran escala desvelada (Ejemplo 4), el análisis de la secuencia genómica individual en 12 pacientes de leucemia pediátrica que muestran señales de advertencia de efectos secundarios graves durante un tratamiento con Busulfán como fármaco antineoplásico e inhibidor de la médula ósea y la demostración de la validez clínica real sobre la base del análisis (Ejemplo 5), y la demostración de la validez desde el punto de vista de la genética poblacional para sugerir que el método para personalizar la selección de fármacos de la presente invención puede usarse para la prevención personalizada individual de los efectos secundarios de los fármacos mostrando una alta correlación entre la puntuación de fármaco individual calculada de acuerdo con la presente invención y la retirada del mercado del fármaco y la restricción de uso (Ejemplo 6).

Tercer grupo: el Ejemplo muestra diversos casos de aplicación de la presente invención y sugiere la utilidad de un método para personalizar la selección de fármacos de la presente invención contemplando la importancia clínica de variaciones de secuencia genómica individuales encontradas en una proteína diana de un fármaco específico con un riesgo previsto para un individuo (Ejemplo 7).

Ejemplo 1. Proporcionar un método para personalizar la selección de fármacos con respecto a un fármaco seleccionado (Terbutalina)

5 Con el fin de proporcionar un método para personalizar la selección de fármacos con respecto a la Terbutalina como uno de los fármacos usados para tratar el asma, se realizó el siguiente análisis usando el método y el sistema de la presente invención.

10 Para ser más específicos, se realizó un análisis de secuencia de genes en un individuo sg01 que estaba sano pero que se determinó que tenía un alto riesgo médico de contraer asma, puesto que su madre estaba recibiendo tratamiento para el asma. Las puntuaciones de variación de secuencia génica de BCHE (butirilcolinesterasa) y ADRB2 (adrenorreceptor beta 2, superficie) conocidos como genes implicados en la farmacodinámica o la farmacocinética de terbutalina se calcularon para cada variante mediante el uso de un algoritmo SIFT y se calcularon las puntuaciones de daño proteínico y las puntuaciones de fármaco. Los resultados del mismo se enumeran en la Tabla 16 y se ilustran en la FIG. 3.

15

Tabla 16]

Nombre del fármaco (puntuación de fármaco)	Gen/proteína	Puntuación de daño proteínico	Grupo de proteína	Puntuación de variación	Información de variación		
					Localización cromosómica	Genotipo de referencia	Genotipo de variante
Terbutalina (0,22)	Adrenorreceptor beta 2, superficie (ADRB2)	0,68	Diana (FD)	0,46	chr5: 148206440	G	A
				0,45	chr5: 148206473	G	C
				1,00	chr5: 148207447	G	C
				1,00	chr5: 148207633	G	A
	Butirilcolinesterasa (BCHE)	0,07	Enzima (FC)	0,07	chr3: 165491280	C	T

Como se enumera en la Tabla 16, de acuerdo con el resultado del análisis de secuencia génica en el individuo sg01, una puntuación de variación de secuencia génica de una sola variante (chr3: 165491280) descubierta en BCHE fue de 0,07 y las puntuaciones de variación de secuencia génica de cuatro variantes (chr5: 148206440, chr5: 148206473, chr5: 148207447, chr5: 148207633) descubiertas en ADRB2 fueron de 0,46, 0,45, 1 y 1, respectivamente. Basándose en las puntuaciones de variación de secuencia génica, las puntuaciones de daño proteínico individuales con respecto a BCHE y ADRB2 se calcularon usando la Ecuación 2 y los resultados fueron de 0,07 y 0,68 ($= (0,46 \times 0,45 \times 1 \times 1)^{1/4}$), respectivamente. Basándose en las puntuaciones de daño proteínico, se calculó una puntuación de fármaco individual con respecto a la terbutalina usando la Ecuación 4 y el resultado fue de 0,22 ($= (0,07 \times 0,68)^{1/2}$).

Mediante el método de acuerdo con la presente invención, se observó que el individuo sg01 tenía daño moderado (puntuación de daño proteínico: 0,68) a grave (puntuación de daño proteínico: 0,07) con respecto a ADRB2 y BCHE como proteína diana representativa y proteína enzimática, respectivamente, de Terbutalina y en general, la puntuación de fármaco individual del individuo sg01 con respecto a Terbutalina estaba en un nivel grave (0,22) (FIG. 3). Por tanto, se determinó que era preferible recomendar evitar la prescripción de terbutalina con una baja puntuación de fármaco de 0,22 al individuo sg01 y sustituir la Terbutalina por otro fármaco.

Ejemplo 2. Proporcionar un método para personalizar la selección de fármacos con respecto a dos fármacos (Aspirina y Tylenol) que necesitan selección

Con el fin de proporcionar un método para personalizar la selección de fármacos con respecto a la Aspirina y el Tylenol como fármacos utilizados para tratar el dolor, se realizó el siguiente análisis usando el método y el sistema de la presente invención.

Tanto la Aspirina (ácido acetilsalicílico) como el Tylenol (acetaminofeno) se han usado ampliamente como analgésicos, pero muestran diferencias individuales en la capacidad de respuesta y en ocasiones provocan efectos secundarios graves. En particular, ha sido imposible predecir cuál de los dos fármacos proporcionaría un mejor efecto medicinal o provocaría una reacción adversa al fármaco más grave. Por tanto, en lo sucesivo en el presente documento, se describirá que el método y el sistema de la presente invención pueden usarse para ayudar a hacer una determinación difícil, que ocurre frecuentemente en la práctica clínica.

Se realizó un análisis de la secuencia de los genes en un individuo sg09 que se sintió incómodo al tomar un antipirético y un analgésico disponible en el mercado sin prescripción médica, por lo que tomó la mitad de la dosis recomendada. Se calcularon la puntuación de variación de secuencia génica de los genes implicados en la farmacodinámica o la farmacocinética de la Aspirina y el Tylenol, las puntuaciones de daño proteínico y las puntuaciones de fármaco. Los resultados de las mismas se enumeran en la Tabla 17, la Tabla 18 y se ilustran en la FIG. 4.

[Tabla 17]

Nombre del fármaco (puntuación de fármaco)	Gen/proteína	Puntuación de daño proteínico	Grupo de proteína	Puntuación de variación	Información de variación		
					Localización cromosómica	Genotipo de referencia	Genotipo de variante
Ácido acetilsalicílico (0,76)	Familia aldo-ceto reductasa 1, miembro C1 (AKR1C1)	1,00	Diana (FD)	1,00	chr10: 5010572	A	G
	Ciclooxigenasa 1 (PTGS1)	0,38	Diana (FD)	0,38	chr9: 125133479	T	C
	Ciclooxigenasa 2 (PTGS2)	1,00	Diana (FD)				
	Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)	1,00	Enzima (FC)	1,00	chr10: 96602622	C	T
	Citocromo P450 2C8 (CYP2C8)	1,00	Enzima (FC)	1,00	chr10: 96827178	T	C
	Citocromo P450 2C9 (CYP2C9)	1,00	Enzima (FC)				

ES 2 720 999 T3

(continuación)

Nombre del fármaco (puntuación de fármaco)	Gen/proteína	Puntuación de daño proteínico	Grupo de proteína	Puntuación de variación	Información de variación		
					Localización cromosómica	Genotipo de referencia	Genotipo de variante
	Casete de unión a ATP, subfamilia B, miembro 1 (ABCB1)	1,00	Transportadora (FC)	1,00	chr7: 87138645	A	G
				1,00	chr7: 87179601	A	G
	Familia portadora de soluto 16, miembro 1 (SLC16A1)	1,00	Transportadora (FC)	1,00	chr1: 113456546	A	T
	Familia portadora de soluto 22, miembro 10 (SLC22A10)	0,17	Transportadora (FC)	1,00	chr11: 63066500	A	G
				0,03	chr11: 63072226	C	A
	Familia portadora de soluto 22, miembro 11 (SLC22A11)	1,00	Transportadora (FC)				
	Familia portadora de soluto 22, miembro 6 (SLC22A6)	1,00	Transportadora (FC)				
	Familia portadora de soluto 22, miembro 7 (SLC22A7)	0,89	Transportadora (FC)	1,00	chr6: 43270097	T	C
				0,79	chr6: 43270151	C	T
	Familia portadora de soluto 22, miembro 8 (SLC22A8)	0,32	Transportadora (FC)	0,32	chr11: 62766431	A	T
	Familia transportadora de anión orgánico portadora de soluto, miembro 2B1 (SLC02B1)	0,84	Transportadora (FC)	1,00	chr1 1: 74904362	T	C
				0,71	chr1 1: 74907582	C	T
	Albúmina (ALB)	1,00	Portadora (FC)	1,00	chr4: 74285239	C	T
	Acetaminofeno (0,31)	Ciclooxigenasa 1 (PTGS1)	0,38	Diana (FD)	0,38	chr9: 125133479	T
Ciclooxigenasa 2 (PTGS2)		1,00	Diana (FD)				
Citocromo P450 1A1 (CYP1A1)		2,8 x10 ⁻⁵	Enzima (FC)	0,08	chr15: 75015305	C	T
				1x10 ⁻⁸	chr15: 75015215	T	G
Citocromo P450 1A2 (CYP1A2)	1,00	Enzima (FC)					

(continuación)

Nombre del fármaco (puntuación de fármaco)	Gen/proteína	Puntuación de daño proteínico	Grupo de proteína	Puntuación de variación	Información de variación		
					Localización cromosómica	Genotipo de referencia	Genotipo de variante
	Citocromo P450 2A6 (CYP2A6)	0,52	Enzima (FC)	0,55	chr19: 41350664	A	T
				0,49	chr19: 41356281	T	C
	Citocromo P450 2C8 (CYP2C8)	1,00	Enzima (FC)	1,00	chr10: 96827178	T	C
	Citocromo P450 2C9 (CYP2C9)	1,00	Enzima (FC)				
	Citocromo P450 2D6 (CYP2D6)	0,20	Enzima (FC)	0,98	chr22: 42525182	A	T
				0,39	chr22: 42525756	G	A
				0,02	chr22: 42526694	G	A
	Citocromo P450 2E1 (CYP2E1)	0,76	Enzima (FC)	0,57	chr10: 13534739 7	T	C
				1,00	chr10: 13535136 2	T	C
	Citocromo P450 3A4 (CYP3A4)	1,00	Enzima (FC)				
	Casete de union a ATP, subfamilia B, miembro 1 (ABCB1)	1,00	Transportadora (FC)	1,00	chr7: 87138645	A	G
				1,00	chr7: 87179601	A	G
	Familia portadora de soluto 22, miembro 6 (SLC22A6)	1,00	Transportadora (FC)				

5 Como se enumera en la Tabla 17, mediante el uso de información de variación de secuencia génica de sg09 implicada en la farmacodinámica o la farmacocinética de un total de 15 proteínas, incluyendo 3 proteínas diana, 3 proteínas enzimáticas, 8 proteínas transportadoras y 1 proteína portadora, de Aspirina (ácido acetilsalicílico), se obtuvo una puntuación de fármaco individual. En primer lugar, se determinó la información de variación de secuencia génica de un gen implicado en la farmacodinámica o la farmacocinética de la Aspirina y se calculó una puntuación de variación de secuencia génica mediante el uso de un algoritmo SIFT. Puesto que cada uno de entre PTGS1 como proteína diana de la Aspirina y SLC22A8 como proteína transportadora tenía una única variante (chr9: 125133479 y chr11: 62766431, respectivamente), las puntuaciones de variación de secuencia génica (0,38, 0,32, respectivamente) se determinaron como puntuaciones de daño proteínico. Puesto que SLC22A10 como otra proteína transportadora tenía dos variantes (chr11: 63066500, chr11: 63072226), las puntuaciones de variación de secuencia génica de las variantes respectivas se calcularon como 1,0 y 0,03, respectivamente, y la puntuación de daño proteínico se calculó usando la Ecuación 2 ($0,17 = (1,0 \times 0,03)^{1/2}$). Después de resumir un total de 15 puntuaciones de daño proteínico, incluyendo las tres puntuaciones de daño proteínico descritas anteriormente, se calculó una puntuación de fármaco usando la Ecuación 4. Como resultado, se confirmó que la puntuación de fármaco del individuo sg09 con respecto a la Aspirina fue de 0,76 ($= (1,0 \times 0,38 \times 1,0 \times 1,0 \times 1,0 \times 1,0 \times 1,0 \times 1,0 \times 0,17 \times 1,0 \times 1,0 \times 0,89 \times 0,32 \times 0,84 \times 1,0)^{1/15}$).

20 Adicionalmente, como se enumera en la Tabla 18, mediante el uso de información de variación de secuencia génica de sg09 implicada en la farmacodinámica o la farmacocinética de un total de 12 proteínas, incluyendo 2 proteínas diana, 8 proteínas enzimáticas y 2 proteínas transportadoras de Tylenol (Acetaminofeno), se obtuvo una puntuación de fármaco individual. En primer lugar, se determinó la información de variación de secuencia génica de un gen implicado en la farmacodinámica o la farmacocinética de Tylenol y se calculó una puntuación de variación de

5 secuencia génica usando un algoritmo SIFT. Puesto que PTGS1 como una proteína diana de Tylenol tenía una variante única (chr9: 125133479), se determinó una puntuación de variación de secuencia génica como una puntuación de daño proteínico. Adicionalmente, con respecto a CYP1A1 (chr15: 75015305, chr15: 75015215) y CYP2A6 (chr19: 41350664, chr19: 41356281) como las proteínas enzimáticas que tenían dos variantes y CYP2D6 (chr22: 42525182, chr22: 42575182) como la proteína enzimática que tenía tres variantes, se calcularon puntuaciones de daño proteínico como $2,8 \times 10^{-5}$ ($= (0,08 \times (1 \times 10^{-8}))^{1/2}$), $0,52$ ($= (0,55 \times 0,49)^{1/2}$) y $0,2$ ($= (0,98 \times 0,39 \times 0,02)^{1/3}$), respectivamente, mediante la obtención de una media geométrica (usando la Ecuación 2) de puntuaciones de variación de secuencia génica. Después de resumir un total de 12 puntuaciones de daño proteínico, incluyendo las cuatro puntuaciones de daño proteínico descritas anteriormente, se calculó una puntuación de fármaco usando una media geométrica (usando la Ecuación 4). Como resultado, se confirmó que la puntuación de fármaco del individuo sg09 con respecto al Tylenol fue de $0,31$ ($= (0,38 \times 1,0 \times (2,8 \times 10^{-5}) \times 1,0 \times 0,52 \times 1,0 \times 1,0 \times 0,2 \times 0,76 \times 1,0 \times 1,0 \times 1,0 \times 1,0)^{1/12}$).

15 Adicionalmente, como se ilustra en la FIG. 4, la puntuación combinada de fármaco individual del individuo sg09 con respecto a la Aspirina se calculó como $0,76$, que fue superior a la puntuación de fármaco individual de $0,31$ con respecto al Tylenol. Por tanto, se determinó que era preferible recomendar la selección de Aspirina para el individuo sg09 con el fin de reducir las molestias provocadas por un fármaco cuando se selecciona clínicamente uno de entre Aspirina y Tylenol a menos que exista una razón particular para lo contrario.

20 **Ejemplo 3. Proporcionar un método para personalizar la selección de fármacos para ayudar a seleccionar fármacos altamente seguros entre diversos fármacos comparables pertenecientes al mismo grupo de fármacos (mismo grupo de código ATC)**

25 Con el fin de proporcionar un método para personalizar la selección de fármacos para ayudar a seleccionar un fármaco con alta seguridad entre diversos fármacos comparables pertenecientes al mismo grupo de fármacos (mismo grupo de código ATC), se realizó el siguiente experimento usando el método y el sistema de la presente invención.

30 Entre 22 fármacos que pertenecen a los beta bloqueantes C07 de acuerdo con el código ATC certificado internamente, 11 son beta bloqueantes específicos [C07AB], 9 son beta bloqueantes no específicos [C07AA] y dos son alfa y beta bloqueantes [C07AG]. Para el análisis de variación de secuencia genómica individual en 14 individuos (sg01, sg02, sg03, sg04, sg05, sg07, sg09, sg11, sg12, sg13, sg14, sg16, sg17, sg19), se usó HISEQ-2000 como dispositivo de NGS (secuenciación de la última generación, por sus siglas en inglés) fabricado por Illumina para realizar una secuenciación del genoma completo 30x. En este caso, como alternativa, puede realizarse una secuenciación del exoma completo (WES) como parte de la secuenciación del genoma completo o una secuenciación dirigida del exoma con respecto a los principales 500 a 1000 genes pertinentes a 500 a 1000 fármacos. Los fragmentos de secuencia secuenciados se sometieron a limpieza de datos y control de calidad y se enviaron en forma de archivos SAM (Mapa de Alineación de Secuencias, por sus siglas en inglés) y BAM (Mapa de Alineación Binaria, por sus siglas en inglés) alineados con una secuencia de grupo de referencia humana (por ejemplo, HG19). El resultado de la alineación limpio se emitió en forma de archivo VCF (Formato de llamada de variación, por sus siglas en inglés) al detectar variaciones como las variaciones de nucleótido único (SNV, por sus siglas en inglés) e Indels mediante el uso de herramientas de software tales como SAMTools: pileup, SAMTools: mpileup, GATK: recalibration, GATK: realignment y similares.

45 Después de que se introdujera el archivo VCF que incluía la información de variación de secuencia génica y se calculara la puntuación de variación de secuencia génica v_i descrita anteriormente para cada variante, se calculó una puntuación de daño proteínico individual S_g usando la Ecuación 2. Después, se calculó una puntuación de fármaco individual S_d usando la Ecuación 4. Después, se calcularon un perfil de puntuaciones de fármaco y un perfil del orden de prioridad de los fármacos, respectivamente. Los resultados de los mismos se enumeran en la Tabla 19 y se ilustran en la FIG. 5.

50

[Tabla 19]

Nombre del fármaco	sg01	sg02	sg03	sg04	sg05	sg07	sg09	sg11	sg12	sg13	sg14	sg16	sg17	sg19
Alprenolol	0,53	0,64	0,60	0,60	0,54	0,71	0,51	0,65	1,00	1,00	0,69	0,81	0,82	0,59
Bopindolol	0,87	0,85	0,97	0,97	0,72	0,95	0,71	0,87	1,00	1,00	1,00	0,81	0,82	0,85
Bupranolol	0,88	0,77	0,95	0,95	0,68	0,92	0,57	0,79	1,00	1,00	1,00	0,70	0,72	0,77
Carteolol	0,49	0,57	0,52	0,52	0,52	0,65	0,44	0,59	1,00	1,00	0,63	0,76	0,78	0,52
Nadolol	0,91	0,61	0,96	0,96	0,74	0,94	0,65	0,84	1,00	1,00	1,00	0,76	0,74	0,82
Oxprenolol	0,49	0,55	0,47	0,47	0,47	0,56	0,41	0,56	0,79	1,00	0,55	0,69	0,65	0,47
Penbutolol	0,80	0,82	0,96	0,96	0,74	0,94	0,65	0,84	1,00	1,00	1,00	0,76	0,78	0,82
Pindolol	0,57	0,65	0,59	0,59	0,54	0,66	0,53	0,66	0,85	1,00	0,65	0,77	0,74	0,58
Propranolol	0,49	0,49	0,64	0,05	0,53	0,53	0,33	0,72	0,77	1,00	0,57	0,66	0,51	0,54
Sotalol	0,88	0,77	0,95	0,95	0,68	0,92	0,57	0,79	1,00	1,00	1,00	0,70	0,72	0,77
Timolol	0,67	0,62	0,69	0,69	0,69	0,78	0,62	0,74	1,00	1,00	0,77	0,86	0,84	0,69
Acebutolol	0,54	0,31	0,57	0,57	0,45	0,50	0,49	0,67	0,71	0,40	0,66	0,57	0,74	0,56
Atenolol	1,00	0,72	0,95	0,90	0,77	0,94	0,43	1,00	0,79	0,95	0,87	0,40	0,80	0,95
Betaxolol	0,49	0,57	0,39	0,01	0,52	0,49	0,44	0,49	1,00	1,00	0,63	0,76	0,58	0,52
Bevantolol	0,71	0,85	0,74	0,74	0,78	0,73	0,55	0,73	0,99	1,00	0,99	0,79	0,81	0,84
Bisoprolol	0,49	0,57	0,52	0,52	0,52	0,65	0,44	0,65	1,00	1,00	0,63	0,76	0,78	0,52
Esmolol	1,00	1,00	1,00	1,00	0,40	1,00	0,40	1,00	1,00	1,00	1,00	0,40	0,63	1,00
Metoprolol	0,55	0,50	0,54	0,54	0,53	0,62	0,47	0,66	0,83	1,00	0,61	0,74	0,68	0,53
Nebivolol	0,39	0,48	0,42	0,42	0,42	0,57	0,33	0,57	1,00	1,00	0,54	0,70	0,72	0,42
Practolol	1,00	1,00	1,00	1,00	0,40	1,00	0,40	1,00	1,00	1,00	1,00	0,40	0,63	1,00
Carvedilol	0,54	0,61	0,73	0,22	0,71	0,62	0,45	0,73	0,43	0,90	0,70	0,75	0,65	0,63
Labetalol	0,55	0,72	0,57	0,57	0,68	0,65	0,51	0,61	0,99	1,00	0,76	0,85	0,86	0,68

- Como se enumera en la Tabla 19 y se ilustra en la FIG. 5, se observó que el individuo sg04 tenía puntuaciones de fármaco individuales particularmente bajas con respecto al Propranolol entre los beta bloqueantes no específicos [C07AA] y el betaxolol entre los beta bloqueantes específicos [C07AB]. Para ser más específicos, en cuanto al individuo sg04, las puntuaciones de fármaco individuales con respecto al Betaxolol y el Propranolol fueron tan bajas como de 0,005 y 0,05, respectivamente. Por tanto, si los fármacos anteriores se prescribieron al individuo sg04 sin tener en cuenta dichas puntuaciones tan bajas, es muy probable que ambos fármacos provoquen efectos secundarios considerables. Mientras tanto, el individuo sg04 tuvo puntuaciones de fármaco individuales superiores a 0,9 con respecto a Atenolol, Sotalol, Bupranolol, Nadolol, Penbutolol, Bopindolol, Practolol y Esmolol en el mismo grupo de fármacos y, por tanto, no tenía un daño proteínico conocido pertinente a los fármacos descritos anteriormente. Por tanto, puede observarse que estos fármacos pueden determinarse como fármacos relativamente seguros y recomendarse al seleccionarlos. Adicionalmente, dicho análisis tiene la ventaja de visualizar la debilidad de un individuo específico con respecto a un determinado fármaco en un grupo de fármacos específico de manera que se reconozca de un vistazo.
- Mientras tanto, puede observarse a partir de la FIG. 5 que, excepto que el individuo sg04 tenga una tendencia a mostrar puntuaciones extremadamente bajas con respecto al Betaxolol y al Propranolol, la mayor parte de los 14 individuos tuvieron puntuaciones de fármacos de 0,3 o más con respecto a los 22 beta bloqueantes. Teniendo en cuenta este punto, si un individuo específico tiene una puntuación de fármaco individual inferior a 0,3 con respecto a un beta bloqueante, la puntuación no se encuentra en el intervalo general. Por tanto, es posible recomendar atención al fármaco teniendo en cuenta la posibilidad de efectos secundarios del fármaco. Cuando se proporciona información para determinar si se debe o no se debe usar un fármaco descrito anteriormente, el criterio de una puntuación de fármaco puede ser diferente para cada fármaco o puede variar dependiendo de la situación clínica de uso de un fármaco, es decir, las ganancias y pérdidas previstas cuando se usa un fármaco.
- Con el fin de analizar adicionalmente la razón por la cual el individuo sg04 muestra una puntuación de fármaco individual baja con respecto a un fármaco específico como se ha descrito anteriormente, mediante el uso de información de variación de secuencia génica pertinente a un total de 15 proteínas, incluyendo proteínas diana, proteínas enzimáticas, proteínas transportadoras y proteínas portadoras implicadas en la farmacodinámica o la farmacocinética de Betaxolol y Propranolol, se obtuvieron una puntuación de daño proteínico individual y una puntuación de fármaco individual. Los resultados de las mismas se enumeran en la Tabla 20, Tabla 21 y se ilustran en la FIG. 6.

[Tabla 20]

Nombre del fármaco (puntuación de fármaco)	Gen/proteína	Puntuación de daño proteínico	Grupo de proteína	Puntuación de variación	Información de variación		
					Localización cromosómica	Genotipo de referencia	Genotipo de variante
Betaxolol (0,005)	Adrenorreceptor beta 1 (ADRB1)	1,00	Diana (FD)				
	Adrenorreceptor beta 2, superficie (ADRB2)	0,85	Diana (FD)	0,45	chr5: 148206473	G	C
				1,00	chr5: 148206646	G	A
				1,00	chr5: 148206917	C	A
				1,00	chr5: 148207447	G	C
				1,00	chr5: 148207633	G	A
	Citocromo P450 1A2 (CYP1A2)	1,0x10 ⁻⁸	Enzima (FC)	1,0 x10 ⁻⁸	chr15: 75047221	T	C
	Citocromo P450 2D6 (CYP2D6)	0,088	Enzima (FC)	0,39	chr22: 42525756	G	A
				0,02	chr22: 42526694	G	A

[Tabla 21]

Nombre del fármaco (puntuación de fármaco)	Gen/proteína	Puntuación de daño proteínico	Grupo de proteína	Puntuación de variación	Información de variación		
					Localización cromosómica	Genotipo de referencia	Genotipo de variante
Propranolol (0,05)	Adrenorreceptor beta 1 (ADRB1)	1,00	Diana (FD)				
	Adrenorreceptor beta 2, superficie (ADRB2)	0,85	Diana (FD)	0,45	chr5: 148206473	G	c
				1,00	chr5: 148206646	G	A
				1,00	chr5: 148206917	c	A
				1,00	chr5: 148207447	G	c
				1,00	chr5: 148207633	G	A
	Adrenorreceptor beta 3 (ADRB3)	1,00	Diana (FD)				
	Receptor de serotonina 1A (HTR1A)	1,00	Diana (FD)				
	Receptor de serotonina 1B (HTR1B)	1,00	Diana (FD)				
	Citocromo P450 1A1 (CYP1A1)	0,08	Enzima (FC)	0,08	chr15: 75015305	C	T
	Citocromo P450 1A2 (CYP1A2)	$1,0 \times 10^{-8}$	Enzima (FC)	$1,0 \times 10^{-8}$	chr15: 75047221	T	C
	Citocromo P450 2C19 (CYP2C19)	1,00	Enzima (FC)	1,00	chr10: 96602622	C	T
	Citocromo P450 2D6 (CYP2D6)	0,088	Enzima (FC)	0,39	chr22: 42525756	G	A
				0,02	chr22: 42526694	G	A
	Citocromo P450 3A4 (CYP3A4)	1,00	Enzima (FC)				
Citocromo P450 3A5 (CYP3A5)	$1,0 \times 10^{-8}$	Enzima (FC)	$1,0 \times 10^{-8}$	chr7:99245974	A	G	
Citocromo P450 3A7 (CYP3A7)	0,16	Enzima (FC)	0,16	chr7:99306685	C	G	

(continuación)

Nombre del fármaco (puntuación de fármaco)	Gen/proteína	Puntuación de daño proteínico	Grupo de proteína	Puntuación de variación	Información de variación		
					Localización cromosómica	Genotipo de referencia	Genotipo de variante
	Casete de unión a ATP, subfamilia B, miembro 1 (ABCB1)	1,00	Transportadora (FC)	1,00	chr7: 87138645	A	G
				1,00	chr7: 87179601	A	G
	Familia portadora de solutos 22, miembro 2 (SLC22A2)	0,32	Transportadora (FC)	1,00	chr6: 160645832	C	T
				0,10	chr6: 160670282	A	C
Glucoproteína alfa-1-ácido (ORM1)	1,00	Portadora (FC)					

- 5 Como se enumera en la Tabla 20, el individuo sg04 tenía una variante (chr15: 75047221) y dos variantes (chr22: 42525756, chr22: 42526694) con respecto a CYP1A2 y CYP2D6, respectivamente, como dos proteínas enzimáticas principales que degradan Betaxolol y tuvieron puntuaciones de variación de secuencia génica bajas correspondientes a las mismas (1e-08, 0,39, 0,02, respectivamente). Con respecto a las proteínas enzimáticas CYP1A2 y CYP2D6, las puntuaciones de daño proteínico individuales calculadas usando la Ecuación 2 fueron tan bajas como de 1,0e-8 y 0,088, respectivamente, y una puntuación de fármaco individual calculada usando la Ecuación 4 con respecto a Betaxolol fue tan baja como de 0,005. Mientras tanto, el individuo sg04 no tenía variante de secuencia génica en ADRB1 como una proteína diana de Betaxolol y se descubrieron 5 variantes de secuencia génica (chr5: 148206917, chr5: 148206473, chr5: 148206646, chr5: 148207447, chr5: 148207633) en ADRB2, pero las puntuaciones de las mismas no fueron bajas. Una puntuación de daño proteínico individual calculada usando la Ecuación 2 con respecto a ADRB2 fue de 0,85.
- 10
- 15 Adicionalmente, como se enumera en la Tabla 21, el individuo sg04 tuvo una o más variaciones de secuencia génica graves en cada una de las 5 enzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP2D6, CYP3A5, CYP3A7 y similares entre las 7 enzimas que degradan el Propranolol y tuvo puntuaciones de variación de secuencia génica bajas correspondientes: CYP1A1 (0,08 (chr15: 75015305)); CY1A2 (1e-08 (chr15: 75047221)); CYP2D6 (0,39 (chr22: 42525756)); 0,02 (chr22: 42526694)); CYP3A5 (1e-08 (chr7: 99245974)); y CYP3A7 (0,16 (chr7: 99306685)). Adicionalmente, las
- 20 puntuaciones de daño proteínico individuales calculadas usando la Ecuación 2 con respecto a CYP1A1, CYP1A2, CYP2D6, CYP3A5 y CYP3A7 fueron tan bajas como de 0,08, 1,0e-8, 0,088, 1 0e-8 y 0,16, respectivamente y la puntuación de fármaco individual calculada usando la Ecuación 4 con respecto al Propranolol fue tan baja como de 0,05.
- 25 Adicionalmente, como se ilustra en la FIG. 6, se observó que el individuo sg04 tenía daños significativos en muchas proteínas implicadas en el metabolismo de fármaco de Betaxolol y Propranolol y las puntuaciones de fármaco individuales del individuo sg04 con respecto al Betaxolol y el Propranolol estaban en niveles graves de 0,005 y 0,05, respectivamente.
- 30 Por tanto, en una situación clínica en la que se recomienda que el individuo sg04 use un beta bloqueante, preferentemente, se le puede proporcionar al clínico información de manera de usar fármacos con una alta puntuación de fármaco calculada de acuerdo con el método de la presente invención, es decir, Bopindolol (0,97), Bupranolol (0,95), Nadolol (0,96), Penbutolol (0,96) y Sotalol (0,95) entre los beta bloqueantes no específicos y Atenolol (0,9), Bevantolol (0,74), Esmolol (1,0) y Practolol (1,0) entre los beta bloqueantes específicos, Labetalol (0,57) con una puntuación relativamente alta entre los alfa y beta bloqueadores y de manera de no prescribir
- 35 Betaxolol y Propranolol, y, por tanto, puede reducirse cualquier riesgo de efectos secundarios de los fármacos en el individuo sg04.

40 **Ejemplo 4. Demostración de la validez del método para personalizar la selección de fármacos basándose en la información de variación de secuencia genómica individual**

Los resultados de estudio fiables acerca de la información de variación de secuencia genómica individual y una diferencia individual en la respuesta farmacodinámica han sido muy limitados hasta el momento. Los estudios

realizados hasta ahora han seguido el paradigma de un estudio de casos y controles en el que se estudia una diferencia individual en la capacidad de respuesta mediante la comparación de un grupo con una variación específica con un grupo sin la variación específica para cada fármaco. En este paradigma de estudio, debe realizarse un estudio de casos y controles caro para cada una de las combinaciones de pares de numerosas variantes de secuencia y numerosos fármacos, lo cual es prácticamente imposible. Mientras tanto, el método para personalizar la selección de fármacos de acuerdo con la presente invención es aplicable a todas las variaciones de secuencia génica, pero no requiere un estudio costoso de control de casos. Además, el método puede calcular una puntuación de daño proteínico individual y una puntuación de fármaco individual simplemente calculando una variación de secuencia genómica y sugiere un método de aplicación del mismo. Por tanto, el método tiene la ventaja de poder realizar una deducción para personalizar la selección de fármacos con respecto a las combinaciones entre todas las variaciones de secuencia genómica y todos los fármacos.

Con el fin de evaluar la validez de un resultado de selección personalizada de fármacos de acuerdo con el método de la presente invención, se seleccionaron 497 fármacos frecuentemente prescritos sobre la base de los siguientes criterios; (1) fármacos, de los cuales se conoce al menos un gen implicado en la farmacodinámica o la farmacocinética, entre los fármacos incluidos en los códigos ATC de las 15 clases principales de fármacos prescritos con mayor frecuencia durante los años 2005 a 2008 en los Estados Unidos (*Health*, Estados Unidos, 2011, Centros para el Control y Prevención de Enfermedades), (2) fármacos con información acerca de los efectos establecidos de marcadores de variación de secuencia genómica farmacológicos en los prospectos de fármacos de la FDA de los EE.UU. y (3) fármacos desvelados en la base de datos de DrugBank como retirados del mercado debido a efectos secundarios de los fármacos y similares.

Como datos para evaluar la validez, entre el conocimiento establecido acerca de 987 pares de interacción variación de secuencia génica-fármaco proporcionados por PharmGKB, se extrajeron 650 pares (65,9 %) que tenían al menos una unión a los 497 fármacos. Teniendo en cuenta que un objetivo de la presente invención es una variación de secuencia en una región del exón, se retiró una parte solapada entre los datos de una diana de verificación de verificación y los datos del patrón de evaluación para una evaluación justa. Para ser más específicos, se realizó una evaluación más justa retirando pares con las 36 variaciones de secuencia ubicadas en la región del exón entre los 650 pares y seleccionando solo una variación de secuencia en una región no codificante. Como resultado, se seleccionaron 614 pares como criterio de referencia final para la evaluación.

Después, se analizaron secuencias genómicas completas de 1092 personas proporcionadas por el Proyecto 1000 Genomas y se aplicó el método de acuerdo con la presente invención a cada una de las 1092 personas para calcular de este modo el riesgo farmacogenómico individual y el riesgo farmacogenómico de cada variación de secuencia génica registrada en PharmGKB.

Para la evaluación de la validez, se usaron la sensibilidad, la especificidad y un área bajo la Curva de Operación del Receptor (ROC, por sus siglas en inglés). Se clasificaron 497 fármacos sobre la base de puntuaciones de fármaco individuales y se establecieron valores de umbral para cada clasificación en 496 posiciones de segmento entre intervalos. Después, (1) cuando una clasificación de una puntuación de fármaco de un fármaco correspondiente era superior a un umbral y una variación de PharmGKB estaba presente en una variación del genoma individual, se determinó como verdadero positivo, (2) cuando una clasificación de una puntuación de fármaco de un fármaco correspondiente era más baja que un umbral y no hubo una variación de PharmGKB en una variación del genoma individual, se determinó como verdadero negativo, (3) cuando una clasificación de una puntuación de fármaco de un fármaco correspondiente era superior a un umbral pero no había presente una variación de PharmGKB en una variación genómica individual, se determinó como falso positivo y (4) cuando la clasificación de una puntuación de fármaco de un fármaco correspondiente era inferior a un umbral, pero había una variación de PharmGKB presente en una variación genómica individual, se determinó como falso negativo. Se calcularon los números de casos verdaderos positivos, verdaderos negativos, falsos positivos y falsos negativos de cada individuo con respecto a cada umbral de clasificación L y la sensibilidad y la especificidad se calcularon como se ilustra en las siguientes ecuaciones.

$$\text{Sensibilidad} = \frac{|D_L \cap GS|}{|GS|}$$

$$\text{Especificidad} = 1 - \frac{|D_L - GS|}{|D - GS|}$$

La D es un conjunto de los 497 fármacos, GS es un conjunto de fármacos PharmGKB personalizados utilizado como un criterio de referencia individual, puesto que una variación de secuencia génica individual en cada individuo es idéntica a un alelo de riesgo de PharmGKB, DL es un conjunto de fármacos con umbrales de clasificación altos y el paréntesis de la barra vertical significa el número de elementos de un conjunto correspondiente.

Como resultado del cálculo, 18 personas no tuvieron ninguna variación idéntica a una variación de PharmGKB y, por tanto, no se pudo definir un conjunto de fármacos PharmGKB personalizados utilizados como criterio de referencia individual. Por tanto, las 18 personas se excluyeron del presente ensayo de validez. La sensibilidad y la especificidad se calcularon con respecto a todos los umbrales y se dibujó una ROC para calcular de este modo un ABC. Para ser más específicos, se calcularon puntuaciones de variación de secuencia génica de 1092 personas en el grupo de población total usando un algoritmo SIFT y después, las puntuaciones de daño proteínico y las puntuaciones de fármacos se calcularon usando la Ecuación 2 y la Ecuación 4, respectivamente. Adicionalmente, con el fin de determinar la utilidad de la aplicación de ponderaciones de acuerdo con una distribución por raza, se calcularon la sensibilidad y especificidad específicas de raza y un valor de ABC basado en la sensibilidad y la especificidad de la misma manera para cada una de las cuatro razas (africana (AFR, n = 246), americana (AMR, n = 181), asiática (ASN, n = 286), europea (EUR, n = 379)) establecida claramente en el Proyecto 1000 Genomas, de manera que se obtuvieron la sensibilidad y especificidad específicas de raza y un ABC. Los resultados de las mismas se enumeran en la Tabla 22, Tabla 23 y se ilustran en la FIG. 7.

[Tabla 22] Distribución de cada grupo de proteínas y cálculo de una puntuación de daño proteínico promedio

Grupo de proteínas	Número de proteínas	Número de fármacos pertinentes	Número de pares proteína-fármaco	Puntuación de daño proteínico promedio
Proteína diana	440	486	2357	0,798
Proteína portadora	10	50	65	0,728
Proteína enzimática	74	330	1347	0,733
Proteína transportadora	54	176	457	0,733
Total	545	497	4201	0,783

[Tabla 23] Cálculo de la validez (ABC) del cálculo de puntuación de fármaco para cada grupo de proteínas y cada raza usando los datos del Proyecto 1000 Genomas

	Total	AFR	AMR	ASN	EUR
Validez (ABC) del cálculo de puntuación de fármaco					
Proteína diana	0,617	0,634	0,608	0,614	0,614
Proteína portadora	0,554	0,511	0,599	0,485	0,594
Proteína enzimática	0,587	0,642	0,580	0,558	0,579
Proteína transportadora	0,497	0,492	0,488	0,489	0,512
Validez (ABC) del cálculo de puntuación de fármaco en el caso en el que no se aplican ponderaciones a cada grupo de proteínas o el caso en el que se aplican ponderaciones a cada grupo de proteína					
Media geométrica simple	0,666	0,744	0,650	0,634	0,653
Media geométrica ponderada	0,667	0,742	0,652	0,633	0,654

La Tabla 22 enumera una distribución de proteínas en relación con 497 fármacos utilizados en el presente Ejemplo para cada grupo de proteínas, e indica el número de pares proteína-fármaco junto con una puntuación de daño proteínico promedio para cada grupo.

La Tabla 23 enumera la validez del cálculo de puntuación de fármaco individual (ABC), respectivamente, calculada en el caso en el que no se aplican ponderaciones a cada grupo de proteínas (media geométrica simple) y en el caso en el que se aplican ponderaciones a cada grupo de proteínas (media geométrica ponderada) cuando se calcula una puntuación de fármaco usando la Ecuación 4 con respecto a cada grupo de proteínas y cada raza.

Para ser más específicos, por ejemplo, en el grupo de población total, los valores de ABC calculados para los grupos de proteínas, tales como proteínas diana, proteínas portadoras, proteínas enzimáticas del metabolismo y enzimas transportadoras, fueron de 0,617, 0,554, 0,587 y 0,497, respectivamente. Estos valores se usaron como ponderaciones para los grupos de proteínas respectivos (cada valor se sustituyó por la ponderación w_i de la Ecuación 4) para obtener de este modo la validez del cálculo de la puntuación de fármaco individual usando la media geométrica ponderada (ABC = 0,667) (véase la FIG. 7b). Como resultado, se confirmó que la validez del cálculo de la puntuación de fármaco individual usando la media geométrica ponderada en el caso de asignar las ponderaciones para los respectivos grupos de proteínas aumentó en 0,001 puntos en comparación con la validez del cálculo de la puntuación de fármaco individual usando la media geométrica simple (ABC = 0,666) calculada aplicando una fórmula de cálculo de media geométrica simple sin asignar una ponderación (ponderación $w_i = 1$) (véase la FIG. 7a).

Adicionalmente, como se ilustra en la FIG. 7a, como otro ejemplo de aplicación de ponderaciones, se asignaron ponderaciones de acuerdo con el número de personas por raza y se analizó la validez del cálculo de puntuación de fármaco individual (ABC). Como resultado, en el caso de considerar una especificidad de raza (línea en negrita), el

valor del ABC del grupo de población total (Total) fue de 0,666 (africana: 0,744, americana: 0,650, asiática: 0,631 y europea: 0,653) y en el caso de no tener en cuenta una especificidad de raza (línea de puntos), el valor del ABC del grupo de población total fue de 0,633 (africana: 0,623, americana: 0,629, asiática: 0,64 y europea: 0,636). En consecuencia, se confirmó que la validez del cálculo de puntuación de fármaco individual en el caso de tener en cuenta una especificidad de raza mejoró en comparación con el caso de no tener en cuenta una especificidad de raza.

Adicionalmente, como se ilustra en la FIG. 7b, en el caso de asignar ponderaciones a los respectivos grupos de proteínas sin tener en cuenta una especificidad de raza (línea de puntos), la validez del cálculo de la puntuación de fármaco individual (ABC) de la presente invención fue de 0,634 y en el caso de asignar ponderaciones a los grupos de proteínas respectivos teniendo en cuenta una especificidad de raza (línea en negrita), la validez del cálculo de la puntuación de fármaco individual (ABC) de la presente invención fue de 0,667. En consecuencia, puede observarse que son útiles diferentes ponderaciones.

Ejemplo 5. Demostración de la validez de la presente invención a través del análisis de información de variación de secuencia genómica individual en pacientes con leucemia pediátrica que muestran signos de advertencia de efectos secundarios graves durante el tratamiento con el fármaco antineoplásico Busulfán

El trasplante de médula ósea es uno de los métodos de tratamiento más importantes para tratar tumores hemáticos tales como la leucemia. Para el trasplante de médula ósea, debe retirarse primero la médula ósea de un paciente mediante dos métodos: irradiación corporal total (TBI, por sus siglas en inglés); y un tratamiento farmacológico usando fármacos tales como el busulfán. El busulfán es un agente alquilante representativo y puede sustituir a la irradiación corporal total. Sin embargo, tiene un intervalo terapéutico relativamente estrecho. Por tanto, si la concentración de un fármaco es más alta que el intervalo terapéutico, se produce una enfermedad veno-oclusiva (VOD, por sus siglas en inglés) hepática y una toxicidad grave, tal como la neurotoxicidad, pertinente al fármaco, y si la concentración de un fármaco es más baja que el intervalo terapéutico, aumenta la probabilidad de reaparición o fracaso del injerto. En particular, los pacientes pediátricos son muy diferentes entre sí en la farmacocinética del busulfán. Por tanto, el busulfán se usa control de fármacos terapéuticos (TDM, por sus siglas en inglés). La toxicidad del busulfán incluye la fibrosis pulmonar intersticial habitualmente denominada "pulmón de busulfán", hiperpigmentación, epilepsia, enfermedad veno-oclusiva (VOD), náuseas, trombocitopenia y similares. La IARC (Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, por sus siglas en inglés) clasifica al Busulfán como uno de los carcinógenos del Grupo 1.

Con el fin de verificar si es posible identificar un grupo de riesgo con respecto al tratamiento con Busulfán a través del método para personalizar la selección de fármacos usando variaciones de secuencia genómica individuales de la presente invención, se realizó el siguiente experimento. En primer lugar, se realizó un análisis en 12 pacientes con leucemia pediátrica que mostraron signos de advertencia de efectos secundarios graves con un ABC alto (ABC de 6 horas) después de la administración de acuerdo con una opinión con TDM (control de fármacos terapéuticos) durante un tratamiento con un fármaco antineoplásico Busulfán (Myleran, GlaxoSmithKline, Busulfex IV, Otsuka America Pharmaceutical, Inc.) para retirar la médula ósea como tratamiento previo para el trasplante de médula ósea. Para una comparación objetiva, se realizó un análisis de comparación de secuencias génicas en 14 casos en un grupo de control normal y 286 asiáticos proporcionados por el Proyecto 1000 Genomas (<http://www.1000genomes.org/>). En primer lugar, se buscaron los genes implicados en la farmacodinámica o la farmacocinética de Busulfán y su producto metabólico y después se seleccionaron 12 genes (CTH, GGT1, GGT5, GGT6, GGT7, GSTA1, GSTA2, GSTM1, GSTP1, MGST, MGST2, MSH2).

A partir de la información de variación de secuencia génica de los 12 pacientes con leucemia pediátrica y los 14 casos en el grupo de control normal con respecto a los 12 genes, las puntuaciones de variación de secuencia génica se calcularon usando un algoritmo SIFT. Después, a partir de las puntuaciones de variación de secuencia génica, se calcularon las puntuaciones de daño proteínico individuales y las puntuaciones de fármacos individuales de acuerdo con la presente invención. Para ser más específicos, sobre la base de la información de variación de secuencia génica individual, se calcularon puntuaciones de daño proteínico individuales con respecto a los 12 genes usando la Ecuación 2 y se calcularon puntuaciones de fármacos individuales usando la Ecuación 4. Los resultados de los mismos fueron los que se enumeran en la Tabla 24. Los asiáticos se dividieron en subpoblaciones CHB (chinos Han en Pekín, China) (n = 97), CHS (chinos Han del sur) (n = 100) y JPT (japoneses en Tokio, Japón) (n = 89) y se realizó el mismo análisis en estos grupos. Cada una de las puntuaciones individuales de daño proteínico y las puntuaciones de fármaco se calcularon usando una media geométrica, una media armónica o un producto.

[Tabla 24]

Busulfán (n=12)	Control normal (n=14)	Asiáticos (n=286)	CHB (n=97)	CHS (n=100)	JPT (n=89)
Puntuación de fármaco individual					
Media geométrica 0,507 ± 0,065	0,589 ± 0,079\$	0,576 ± 0,084\$	0,566 ± 0,068*	0,588 ± 0,082\$	0,575 ± 0,101\$
Media harmónica 0,282 ± 0,049	0,327 ± 0,087	0,331 ± 0,076\$	0,326 ± 0,065*	0,332 ± 0,067\$	0,336 ± 0,094\$
Producto 2,83e-5 ± 5,75e-5	2,00e-3 ± 4,43e-3	2,92e-4 ± 9,75 ± e-4\$	3,94e-4 ± 1,17e-3\$	2,69e-4 ± 1,05e-3*	2,06e-4 ± 5,77e-4\$
Puntuación de daño proteinico individual					
<u>Media geométrica</u>					
CTH 0,3429	0,3714	0,6647	0,6645	0,6689	0,6638
GGT1 1,0000	1,0000	0,9264	0,8914	0,9569	0,9201
GGT5 0,3598	0,4800	0,6265	0,6071	0,6600	0,6139
GGT6 0,1826	0,2171	0,2061	0,1953	0,2069	0,2174
GGT7 0,8692	1,0000	0,9741	0,9718	0,9636	0,9889
GSTA1 1,0000	1,0000	0,9968	1,0000	1,0000	0,9897
GSTA2 0,3688	0,5132	0,4916	0,5067	0,4740	0,4955
GSTM1 0,6654	0,6371	0,3513	0,3448	0,3347	0,3752
GSTP1 1,0000	0,9665	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
MGMT 0,8230	0,9621	0,8754	0,8736	0,9078	0,8361
MGST1 1,0000	1,0000	0,9968	0,9939	0,9968	1,0000
MSH2 0,2677	0,7793	0,3615	0,3605	0,3793	0,3412
<u>Media harmónica</u>					
CTH 0,3425	0,3714	0,6647	0,6645	0,6689	0,6638
GGT1 1,0000	1,0000	0,9252	0,8899	0,9557	0,9189
GGT5 0,3042	0,4664	0,6225	0,6015	0,6561	0,6115
GGT6 0,0859	0,1437	0,0942	0,0903	0,0943	0,0985
GGT7 0,8692	1,0000	0,9739	0,9718	0,9630	0,9889
GSTA1 1,0000	1,0000	0,9968	1,0000	1,0000	0,9897
GSTA2 0,3386	0,4934	0,4759	0,4948	0,4540	0,4808
GSTM1 0,6554	0,6371	0,2965	0,3011	0,2702	0,3200
GSTP1 1,0000	0,9533	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
MGMT 0,7869	0,9543	0,8512	0,8516	0,8871	0,8045
MGST1 1,0000	1,0000	0,9968	0,9939	0,9968	1,0000
MSH2 0,2643	0,7793	0,3579	0,3587	0,3737	0,3381

(continuación)

Busulfán (n=12)	Control normal (n=14)	Asiáticos (n=286)	CHB (n=97)	CHS (n=100)	JPT (n=89)
<u>Producto</u>					
CTH 0,3320	0,3714	0,6643	0,6633	0,6689	0,6638
GGT1 1,0000	1,0000	0,9237	0,8880	0,9537	0,9184
GGT5 0,2190	0,4530	0,5942	0,5642	0,6324	0,5882
GGT6 0,0423	0,1179	0,0372	0,0413	0,0370	0,0326
GGT7 0,8692	1,0000	0,9725	0,9707	0,9600	0,9889
GSTA1 1,0000	1,0000	0,9968	1,0000	1,0000	0,9897
GSTA2 0,2528	0,4039	0,3943	0,4082	0,3728	0,4022
GSTM1 0,6450	0,6371	0,2371	0,2542	0,2101	0,2486
GSTP1 1,0000	0,9393	1,0000	1,0000	1,0000	1,0000
MGMT 0,7400	0,9443	0,8223	0,8247	0,8660	0,7634
MGST1 1,0000	1,0000	0,9968	0,9939	0,9968	1,0000
MSH2 0,2141	0,7793	0,3375	0,3433	0,3473	0,3194

* valor de p < 0,05 y § valor de p < 0,01 mediante ensayo de T de Student. Los valores son la media o la media ± D.T.

Como se enumera en la Tabla 24, de acuerdo con el resultado del cálculo de las puntuaciones de fármaco individuales usando la media geométrica, la media armónica o el producto, respectivamente, en el caso del uso de la media geométrica ($p = 0,016$) y el producto ($p = 0,001$), los resultados de un Análisis de Varianza de una sola vía entre los pacientes con leucemia pediátrica ($n = 12$) que presentaban signos de advertencia de efectos secundarios graves después de la administración de Busulfán, el grupo de control normal ($n = 14$) y los asiáticos ($n = 286$) fueron estadísticamente significativos y en el caso del uso de la media armónica, los resultados mostraron una tendencia significativa ($p = 0,088$).

Mientras tanto, como resultado del análisis del ensayo T de las puntuaciones de fármaco individuales calculadas usando la media geométrica, la media armónica o el producto, se confirmó que todas las personas normales frente a los asiáticos ($n = 286$) ($p = 0,579, 0,872, 0,173$), las personas normales frente a CHB ($n = 97$) ($p = 0,327, 0,942, 0,20$), las personas normales frente a CHS ($n = 100$) ($p = 0,967, 0,837, 0,169$) y las personas normales frente a JPT ($n = 89$) ($p = 0,559, 0,735, 0,154$) no mostraron significación estadística basada en un valor de p . A partir del resultado descrito anteriormente, se confirmó que es posible diferenciar significativamente un grupo (un grupo de riesgo con respecto al tratamiento con Busulfán) que ilustra signos de advertencia de efectos secundarios graves durante un tratamiento con Busulfán de un grupo sin riesgo mediante el uso del cálculo de puntuaciones de fármaco individuales a través del análisis de la información de variación de secuencia genómica individual de acuerdo con la presente invención y también es posible prevenir un efecto secundario no deseado.

Adicionalmente, la información de variación de secuencia génica implicada en la farmacodinámica o la farmacocinética y la vía farmacológica del busulfán como fármaco antineoplásico e inhibidor de la médula ósea se determinó mediante la realización de un análisis de secuencia génica individual en los 12 pacientes con leucemia pediátrica y los 14 casos en el grupo de control normal, y la distribución de las medias y las desviaciones típicas de las puntuaciones de daño proteínico individuales (calculadas usando la Ecuación 2) y las puntuaciones de fármaco individuales (calculadas usando la Ecuación 4) calculadas a partir de la información de variación de secuencia génica fueron como se ilustra en la FIG. 8.

Como se ilustra en la FIG. 8, los dos grupos no mostraron una diferencia notable en las puntuaciones de daño proteínico de los genes GGT1, GSTA1, GSTP1, MGST1, pero mostraron una diferencia determinada en las puntuaciones de daño proteínico de los genes CTH, GGT5, GGT6, GGT7, GSTA2, MGMT, MSH2. Mientras tanto, se observó que la puntuación de daño proteínico del gen GSTM1 fue ligeramente superior en el grupo de pacientes con leucemia pediátrica (0,665) que en el grupo de control normal (0,637). Como se muestra en el resultado descrito anteriormente, es difícil identificar los dos grupos con la variación de genes individuales o las puntuaciones de daño proteínico, pero en el caso del uso del método para personalizar la selección de fármacos de la presente invención, es posible identificar de manera estadísticamente significativa los dos grupos mediante el cálculo de una puntuación de fármaco resumida (véase la Tabla 24).

Adicionalmente, un tamaño de cada figura en la FIG. 8 significa la frecuencia de las secuencias génicas y se confirmó que los tamaños de las figuras para el grupo de pacientes con leucemia pediátrica (FIG. 8a) son superiores a los tamaños de las figuras para el grupo de control normal (FIG. 8b). Por tanto, es posible reconocer de un vistazo que el número de variaciones de secuencia génica utilizadas para calcular la puntuación de fármaco resumida es mayor en el grupo de pacientes con leucemia pediátrica.

Con el resultado descrito anteriormente, es posible predecir un grupo con una alta probabilidad de efectos secundarios cuando se administra Busulfán a un paciente pediátrico de leucemia, de acuerdo con el método de la presente invención, y también es posible inducir que un grupo de alto riesgo ajuste la concentración de un fármaco o que use un método de tratamiento alternativo o un método de intervención.

Ejemplo 6. Demostración de la validez de la presente invención a través del análisis de la información de variación de secuencia genómica individual encontrada en el gen implicado en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco retirado del mercado

Puede ordenarse que se retire del mercado cualquier fármaco aprobado por la FDA y comercializado en el mercado de acuerdo con el resultado de una vigilancia posterior a la comercialización (PMS, por sus siglas en inglés) mientras que se usa ampliamente. Dicha retirada de un fármaco del mercado es un problema médico crítico. Incluso un fármaco aprobado después de todo el proceso de un ensayo clínico estricto puede provocar efectos secundarios imprevistos en una etapa de aplicación real con enormes sacrificios de vidas y pérdidas económicas y, por tanto, puede retirarse. Una diferencia individual que no puede encontrarse en un ensayo clínico a gran escala se considera una de las causas de la retirada de un fármaco del mercado. El método para personalizar la selección de fármacos de acuerdo con la presente invención proporciona un método para excluir el uso de fármacos con alto riesgo para cada individuo teniendo en cuenta una diferencia individual. En consecuencia, si es posible predecir la retirada de un fármaco del mercado, lo que provoca enormes pérdidas médicas y económicas, mediante el método para personalizar la selección de fármacos de acuerdo con la presente invención, la validez de la presente invención puede demostrarse nuevamente.

Con el fin de hacerlo, se realizó un análisis en el mismo grupo de población ($n = 1097$) que en el Ejemplo 4 y el

grupo de fármacos (n = 497) con fármacos retirados del mercado y fármacos de uso restringido. Con el fin de elaborar una lista completa de fármacos retirados del mercado, se revisaron en conjunto el documento "Lista de fármacos retirados" de Wikipedia y la "Lista consolidada de productos cuyo consumo y/o venta han sido prohibidos, retirados, restringidos rigurosamente o no aprobados por los gobiernos: Productos farmacéuticos" versiones 8, 10, 12 y 14 como los datos más completos acerca de los fármacos retirados del mercado mundial emitidos por la ONU, además de la lista ya incluida de fármacos retirados del mercado de la base de datos de DrugBank. Finalmente, se construyó una lista de 392 fármacos retirados de al menos un país y se confirmó que 82 de ellos se incluyeron entre los 497 fármacos descritos anteriormente. Adicionalmente, un fármaco, que no se ha retirado del mercado, pero cuyo uso se ha restringido rigurosamente, se extrajo de una unión de la lista de fármacos proporcionada como "Advertencia en caja" de la FDA de los EE.UU. y de los fármacos indicados como "restringidos rigurosamente" en el informe de la ONU y también se incluyó en los 497 fármacos descritos anteriormente y se confirmó que el número de fármacos en el grupo era de 139. Se realizó un análisis de los 82 fármacos retirados del mercado, los 139 fármacos de uso restringido y los otros 276 fármacos. Se obtuvo una puntuación de seguridad del mercado o una puntuación de fármaco de grupo de población de cada fármaco mediante el cálculo de puntuaciones de variación de secuencia génica usando un algoritmo SIFT sobre la base de las variaciones de secuencia genómica de las 1092 personas y la obtención de una media aritmética de 1092 puntuaciones de fármaco individuales calculadas a partir de las puntuaciones de variación de secuencia génica. Como resultado, las puntuaciones de fármaco de grupo de población del grupo retirado, el grupo restringido y el otro grupo fueron de $0,585 \pm 0,21$, $0,592 \pm 0,19$ y $0,664 \pm 0,19$, respectivamente, y como resultado de un Análisis de varianza de una sola vía, una diferencia de los mismos fue significativa ($F = 9,282$, $p < 0,001$). Adicionalmente, como resultado de un análisis posterior de Tukey, un valor de p entre el fármaco retirado y el otro fármaco fue de 0,004 y un valor de p entre el fármaco restringido y el otro fármaco fue de 0,001 y ambos valores mostraron una significación estadística. No se encontró una diferencia significativa entre el fármaco retirado y el fármaco restringido (valor de $p = 0,971$). Es decir, puede observarse que, en el grupo de población, a medida que disminuye la media de puntuaciones de fármaco sugeridas por el método para personalizar la selección de fármacos de la presente invención, aumenta la probabilidad de retirada y restricción del fármaco aumenta significativamente y el fármaco correspondiente tiene un alto riesgo.

La utilidad de una puntuación de fármaco de acuerdo con la presente invención se visualiza claramente con histogramas de frecuencia relativa como se ilustra en la FIG. 9. La FIG. 9a es un histograma de frecuencia relativa de acuerdo con puntuaciones de fármaco de grupo de población de fármacos retirados del mercado obtenidos de DrugBank y Wikipedia, y la FIG. 9b es un histograma de frecuencia relativa de acuerdo con las puntuaciones de fármaco de grupo de población de fármacos retirados del mercado y fármacos de uso restringido obtenidos de los datos de la ONU.

Como se ilustra en la FIG. 9, los fármacos se asignaron respectivamente a 10 secciones de puntuación divididas por 0,1 entre 0,0 y 1,0 de acuerdo con una puntuación de fármaco de grupo de población de un fármaco correspondiente y, después, se representaron velocidades de retirada de los fármacos correspondientes a las secciones 0,1 respectivas mediante un histograma. Se confirmó que cuando una media aritmética de 1092 puntuaciones de fármaco individuales calculadas de acuerdo con la presente invención sobre la base de las puntuaciones de fármaco de grupo de población o variaciones de secuencia genómica de las 1092 personas era baja, la velocidad de retirada era particularmente alta. En particular, se confirmó que un fármaco que tenía una puntuación de fármaco de grupo de población de 0,3 o menos tenía una probabilidad muy alta de ser retirado del mercado o de restringirse su uso. Se puede observar a partir del resultado descrito anteriormente que una puntuación de fármaco individual de acuerdo con la presente invención puede sugerir un mecanismo capaz de evitar un fármaco con un riesgo potencial de ser retirado del mercado o de restringirse su uso de manera personalizada mediante el uso de características de variaciones de secuencia génica individuales.

Ejemplo 7. Consideración de la importancia clínica y médica a través del análisis de la variación de secuencia genómica individual pertinente a la proteína diana de un fármaco específico con riesgo previsto

Con el fin de verificar la utilidad del método para personalizar la selección de fármacos de la presente invención mediante la consideración de una importancia clínica y médica de una variación de secuencia genómica individual encontrada en una proteína diana de un fármaco específico con un riesgo previsto para un individuo, se realizó el siguiente experimento.

Se realizó un análisis detallado en el individuo sg01 que tenía una capacidad de coagulación sanguínea normal, pero tenía una puntuación de fármaco individual baja con respecto a un anticoagulante Rivaroxabán calculada de acuerdo con un análisis de la variación de secuencia génica individual y la presente invención. Para ser más específicos, en una secuencia genómica individual del individuo sg01, se produjeron dos variaciones de secuencia génica (cromosoma 13 113801737 y 113795262) en un factor de coagulación 10 (F10) como proteína diana entre los 5 genes implicados en la farmacodinámica o la farmacocinética de Rivaroxabán (una puntuación de daño proteínico individual calculada usando la Ecuación 2 después del cálculo de una puntuación de variación de secuencia génica usando un algoritmo SIFT fue de 0,0001) y se produjo una variación de secuencia génica (cromosoma 1 60392236) en una proteína enzimática CYP2J2. Como resultado del cálculo de la puntuación de fármaco individual del individuo sg01 con respecto a Rivaroxabán usando la Ecuación 4 de acuerdo con el método de la presente invención sobre la base de la información de variación de secuencia génica, se confirmó que la

puntuación de fármaco individual era tan baja como de 0,148.

La hipofunción de un factor de coagulación sanguínea es un mecanismo muy importante como causa de la hemofilia. La hemofilia se produce principalmente debido a la deficiencia funcional de los factores de coagulación 8, 9 y 11, pero apenas se conocen casos provocados por el factor de coagulación 10 (F10). El F10 es una enzima muy importante para convertir la protrombina en trombina. En el caso de un homocigoto que incluye un par de genes F10 gravemente dañados, el individuo sg01 puede mostrar una tendencia extrema, tal como una tendencia hemorrágica alta, o no puede sobrevivir. Sin embargo, como resultado del análisis de secuencia en el individuo sg01, el par de genes F10 fue un heterocigoto en el que solo uno de los pares de genes de F10 tenía una variación de secuencia y no hubo daño de una función del otro gen.

Como tal, el individuo sg01 que tenía una capacidad de coagulación sanguínea normal no reconoció ninguno, pero tenía una alta probabilidad de padecer efectos secundarios del Rivaroxabán como resultado del cálculo de la puntuación de fármaco de acuerdo con la presente invención, que tiene un significado clínico y médico. Por tanto, para un análisis adicional, se realizó un análisis detallado de la capacidad de coagulación sanguínea del individuo sg01. El resultado del mismo fue como se enumera en la Tabla 25.

[Tabla 25]

Factor de coagulación sanguínea	Actividad	Referencia de intervalo normal
Factor 2	109 %	84 - 139
Factor 5	113 %	63 - 140
Factor 7	127 %	72 - 141
Factor 10	67 %	74 - 146
Factor 8	87 %	50 - 184
Factor 9	132 %	48 - 149
Factor 11	123 %	72 - 153
Factor 12	68 %	44 - 142
Análisis de tiempo de sangrado		
PT	12,3 s	9,8 - 12,2
aPTT	34,9 s	26 - 35,3
Fibrinógeno	235 mg/dl	180 - 380

Como se enumera en la Tabla 25, las actividades de los factores de coagulación sanguínea 2, 5, 7, 8, 9, 11 y 12 del individuo sg01 estaban en el intervalo normal, pero la actividad del factor de coagulación sanguínea 10 era tan baja como del 67 % fuera del intervalo normal del 74 al 146 %. Es decir, la capacidad de coagulación sanguínea del individuo sg01 fue inferior a la normal, al menos en vista del factor de coagulación sanguínea 10. Por tanto, el individuo sg01 tuvo el riesgo de un aumento en la tendencia hemorrágica. Adicionalmente, como resultado de los ensayos de PT, aPTT y fibrinógeno para medir directamente una tendencia hemorrágica, se confirmó que el individuo sg01 tenía una tendencia hemorrágica que era ligeramente alta, pero se mantenía aproximadamente en el extremo superior del intervalo normal. Es decir, se considera que el individuo sg01 muestra una condición de coagulación sanguínea mantenida en un intervalo aproximadamente normal por la actividad del otro F10 no dañado del par de F10 debido a ser heterocigoto y a la respuesta adaptativa general de los otros mecanismos de coagulación sanguínea. Sin embargo, como puede observarse a partir del resultado del ensayo de actividad de los factores de coagulación sanguínea, el individuo sg01 mantiene un estado normal con dificultad y es muy probable que carezca de una capacidad de amortiguación suficiente. Por tanto, si se prescribió el anticoagulante Rivaroxabán al individuo sg01 en el futuro debido a una necesidad médica, es muy probable que el individuo sg01 experimente efectos secundarios graves, tales como una alta tendencia hemorrágica. Puesto que el factor de coagulación sanguínea 10 es una proteína diana única y directa de Rivaroxabán, se considera que una deducción de este tipo es muy razonable desde el punto de vista clínico y médico. Se confirma a partir del resultado descrito anteriormente que es posible sugerir un método para prevenir los efectos secundarios de los fármacos mediante el análisis de una relación entre nuevas variaciones de secuencia genómica, que no se han conocido, y el uso de un fármaco y la utilidad clínica y médica del mismo existe realmente.

Aunque las realizaciones de ejemplo de la presente invención se han descrito en detalle, el alcance del derecho de la presente invención no se limita a las mismas. Las diversas modificaciones y mejoras realizadas por los expertos en la materia usando el concepto básico de la presente invención definido en las reivindicaciones adjuntas también se incluyen en el alcance del derecho de la presente invención.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos utilizados en el presente documento tienen el mismo significado que el entendido habitualmente por un experto en la materia a la que se refiere la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método implementado por ordenador para proporcionar información para personalizar la selección de fármacos usando variaciones de secuencia genómica individuales, que comprende:

5 determinar una o más informaciones de variación de secuencia génica implicadas en la farmacodinámica o la farmacocinética de un fármaco o un grupo de fármacos predeterminados sobre la base de la información de secuencia genómica individual;

10 calcular una puntuación de daño proteínico individual mediante el uso de la [Ecuación 2], en el que la [Ecuación 2] es:

$$S_g(v_1, \dots, v_n) = \left(\prod_{i=1}^n v_i^{w_i} \right)^{1/\sum_{i=1}^n w_i}$$

15 en la que S_g es la puntuación de daño proteínico individual de una proteína codificada por un gen g , n es el número de variaciones de secuencia diana para el análisis entre variaciones de secuencia del gen g , v_i es una puntuación de variación de secuencia génica de una i -ésima variación de secuencia génica y w_i es una ponderación asignada a la puntuación de variación de secuencia génica v_i de la i -ésima variación de secuencia génica; y

20 calcular una puntuación de fármaco individual mediante el uso de la [Ecuación 4], en el que la [Ecuación 4] es:

$$S_d(g_1, \dots, g_n) = \left(\prod_{i=1}^n g_i^{w_i} \right)^{1/\sum_{i=1}^n w_i}$$

25 en la que S_d es la puntuación de fármaco individual de un fármaco d , n es un número de proteínas codificadas por uno o más genes implicados en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco o el grupo de fármacos predeterminados d , g_i es una puntuación de daño proteínico de una proteína codificada por uno o más genes implicados en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco o el grupo de fármacos predeterminados d , y w_i es una ponderación asignada a la puntuación de daño proteínico g_i de la proteína codificada por uno o más genes implicados en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco el o grupo de fármacos predeterminados d ; y

30 proporcionar información para personalizar la selección de fármacos basándose en el cálculo de la puntuación de fármaco individual.

35 2. El método para proporcionar información para personalizar la selección de fármacos usando variaciones de secuencia genómica individuales de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la ponderación asignada a la puntuación de variación de secuencia génica v_i y la ponderación asignada a la puntuación de daño proteínico g_i se determinan teniendo en cuenta la clase de proteína, la clasificación farmacodinámica o farmacocinética de la proteína, los parámetros farmacocinéticos de la proteína enzimática de un fármaco correspondiente, un grupo de población o una distribución por raza.

40 3. El método para proporcionar información para personalizar la selección de fármacos usando variaciones de secuencia genómica individuales de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la información de variación de secuencia génica comprende:

- 45 (1) información acerca de la sustitución, adición o supresión de una base que constituye un exón de un gen, opcionalmente en el que la sustitución, la adición o supresión de la base es resultado de una anomalía estructural que incluye rotura, supresión, duplicación, inversión o translocación de un cromosoma; o
(2) información adquirida mediante un análisis de comparación con una secuencia genómica de un grupo de referencia.

50 4. El método para proporcionar información para personalizar la selección de fármacos usando variaciones de secuencia genómica individuales de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la puntuación de variación de secuencia génica v_i se calcula usando uno o más algoritmos seleccionados entre el grupo que consiste en SIFT (clasificación de tolerante o intolerante), PolyPhen (fenotipado de polimorfismo), PolyPhen-2, MAPP (análisis multivariable de polimorfismo de proteínas), Logre (valor de E de Pfam de Log R), MutationTaster, MutationTaster2, PROVEAN (analizador de efecto de variación de proteína), PMut, Condel, GERP (perfilado de velocidad evolutiva genómica), GERP++, CEO (optimización de entropía combinatoria), SNPeffect, fathmm y CADD (agotamiento combinado dependiente de la anotación).

60 5. El método para proporcionar información para personalizar la selección de fármacos usando variaciones de secuencia genómica individuales de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente:

determinar el orden de prioridades entre fármacos aplicables al individuo mediante el uso de la puntuación de fármaco individual; o
 determinar si usar o no el fármaco o el grupo de fármacos predeterminados para el individuo mediante el uso de la puntuación de fármaco individual.

5
 6. El método para proporcionar información para personalizar la selección de fármacos usando variaciones de secuencia genómica individuales de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el fármaco o el grupo de fármacos predeterminados es información introducida por un usuario, información introducida a partir de una prescripción, o información introducida a partir de una base de datos que incluye información acerca de un fármaco eficaz en el tratamiento de una enfermedad predeterminada.

10
 7. El método para proporcionar información para personalizar la selección de fármacos usando variaciones de secuencia genómica individuales de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente:
 15 recibir la información de variación de secuencia génica implicada en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco o el grupo de fármacos predeterminados a través de un sistema informático, en el que el sistema informático incluye o accede a una base de datos que incluye información acerca del gen implicado en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco o el grupo de fármacos predeterminados.

20
 8. El método para proporcionar información para personalizar la selección de fármacos usando variaciones de secuencia genómica individuales de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente calcular una puntuación de prescripción, opcionalmente en el que si dos o más fármacos se determinan sobre la base del orden de prioridad entre los fármacos y deben administrarse al mismo tiempo, la puntuación de prescripción se calcula resumiendo puntuaciones de fármaco determinadas con respecto a los fármacos respectivos.

25
 9. El método para proporcionar información para personalizar la selección de fármacos usando variaciones de secuencia genómica individuales de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente:
 proporcionar una o más informaciones seleccionadas entre el grupo que consiste en información de variación de secuencia génica, una puntuación de daño proteínico, una puntuación de fármaco e información utilizada para el cálculo de las mismas.

30
 10. El método para proporcionar información para personalizar la selección de fármacos usando variaciones de secuencia genómica individuales de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el método se realiza para prevenir efectos secundarios de los fármacos.

35
 11. Un sistema para personalizar la selección de fármacos usando variaciones de secuencia genómica individuales, comprendiendo el sistema:

40 una base de datos en la que se busca o de la que se extrae información pertinente a un gen o proteína relacionada con un fármaco o un grupo de fármacos aplicables a un individuo;
 una unidad de comunicación accesible a la base de datos;
 un primer módulo de cálculo configurado para calcular una o más informaciones de variación de secuencia génica implicadas en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco o el grupo de fármacos sobre la base de la información;
 45 un segundo módulo de cálculo configurado para calcular una puntuación de daño proteínico individual mediante el uso de la [Ecuación 2], en el que la [Ecuación 2] es:

$$S_g(v_1, \dots, v_n) = \left(\prod_{i=1}^n v_i^{w_i} \right)^{1/\sum_{i=1}^n w_i}$$

50 en la que S_g es la puntuación de daño proteínico individual de una proteína codificada por un gen g , n es el número de variaciones de secuencia diana para el análisis entre variaciones de secuencia del gen g , v_i es una puntuación de variación de secuencia génica de una i -ésima variación de secuencia génica y w_i es una ponderación asignada a la puntuación de variación de secuencia génica v_i de la i -ésima variación de secuencia génica; y
 55 un tercer módulo de cálculo configurado para calcular una puntuación de fármaco individual mediante la [Ecuación 4] en el que la [Ecuación 4] es:

$$S_d(g_1, \dots, g_n) = \left(\prod_{i=1}^n g_i^{w_i} \right)^{1/\sum_{i=1}^n w_i}$$

en la que S_d es la puntuación de fármaco individual de un fármaco d , n es un número de proteínas codificadas por uno o más genes implicados en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco o el grupo de fármacos predeterminados d , g_i es una puntuación de daño proteínico de una proteína codificada por uno o más genes implicados en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco o el grupo de fármacos predeterminados d , y w_i es una ponderación asignada a la puntuación de daño proteínico g_i de la proteína codificada por uno o más genes implicados en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco o el grupo de fármacos predeterminados d ; y

en el que el sistema proporciona información para personalizar la selección de fármacos basándose en el cálculo de la puntuación de fármaco individual.

12. El sistema para personalizar la selección de fármacos usando variaciones de secuencia genómica individuales de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende adicionalmente:

un cuarto módulo de cálculo configurado para calcular el orden de prioridad entre fármacos aplicables al individuo mediante el uso de la puntuación de fármaco individual calculada mediante el tercer módulo de cálculo; o determinar si usar o no los fármacos aplicables al individuo mediante el uso de la puntuación de fármaco individual, o

un quinto módulo de cálculo configurado para calcular una puntuación de prescripción resumiendo puntuaciones de fármacos determinadas con respecto a los fármacos respectivos si dos o más fármacos se determinan sobre la base del orden de prioridad entre los fármacos y debe administrarse al mismo tiempo, o una interfaz de usuario configurada para proporcionar puntuaciones de fármaco de fármacos o grupos de fármacos cuando un usuario introduce una lista de los fármacos o grupos de fármacos, o una unidad de visualización configurada para visualizar los valores calculados por los respectivos módulos de cálculo o un proceso de cálculo, o información como fundamento para el cálculo.

13. El sistema para personalizar la selección de fármacos usando variaciones de secuencia genómica individuales de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12,

en el que la información de variación de secuencia génica, la puntuación de daño proteínico, la puntuación de fármaco y la información como fundamentos para el cálculo se almacenan en los módulos de cálculo respectivos, y la información de los respectivos módulos de cálculo se actualiza cuando se actualiza la base de datos.

14. Un medio legible por ordenador que incluye un módulo de ejecución para ejecutar un procesador que realiza una operación que incluye:

obtener una o más informaciones de variación de secuencia génica implicadas en la farmacodinámica o la farmacocinética de un fármaco o un grupo de fármacos predeterminados a partir de información de secuencia genómica individual;

calcular una puntuación de daño proteínico individual mediante la [Ecuación 2], en el que la [Ecuación 2] es:

$$S_g(v_1, \dots, v_n) = \left(\prod_{i=1}^n v_i^{w_i} \right)^{1/\sum_{i=1}^n w_i}$$

en la que S_g es la puntuación de daño proteínico individual de una proteína codificada por un gen g , n es el número de variaciones de secuencia diana para el análisis entre variaciones de secuencia del gen g , v_i es una puntuación de variación de secuencia génica de una i -ésima variación de secuencia génica y w_i es una ponderación asignada a la puntuación de variación de secuencia génica v_i de la i -ésima variación de secuencia génica; y

calcular una puntuación de fármaco individual usando la [Ecuación 4], en el que la [Ecuación 4] es:

$$S_d(g_1, \dots, g_n) = \left(\prod_{i=1}^n g_i^{w_i} \right)^{1/\sum_{i=1}^n w_i}$$

en la que S_d es la puntuación de fármaco individual de un fármaco d , n es un número de proteínas codificadas por uno o más genes implicados en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco o el grupo de fármacos predeterminados d , g_i es una puntuación de daño proteínico de una proteína codificada por uno o más genes implicados en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco o el grupo de fármacos predeterminados d , y w_i es una ponderación asignada a la puntuación de daño proteínico g_i de la proteína codificada por uno o más

genes implicados en la farmacodinámica o la farmacocinética del fármaco o el grupo de fármacos predeterminados d; y,
proporcionar información para personalizar la selección de fármacos basándose en el cálculo de la puntuación de fármaco individual;

- 5 opcionalmente en el que el procesador realiza adicionalmente una operación que incluye:
- determinar el orden de prioridad entre fármacos aplicables a un individuo mediante el uso de la puntuación de fármaco individual; o
- 10 determinar si usar o no los fármacos aplicables al individuo mediante el uso de la puntuación de fármaco individual.























