



La genetica in geriatria: da fattore di rischio alla farmacogenetica

Genetics and aging: from risk factor to pharmacogenetics

B. DALLAPICCOLA^{* **}, D. SERIPA^{***}, A. PILOTTO^{*** ****}

^{*}Istituto "CSS-Mendel", Roma; ^{**}Dipartimento di Ricerca, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG); ^{***}Laboratorio di Gerontologia e Geriatria, Dipartimento di Ricerca, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG); ^{****}Unità Operativa di Geriatria, Dipartimento di Scienze Mediche, IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza", San Giovanni Rotondo (FG)

Aging is a complex systemic process caused by multiple genetic factors interacting with environment and lifestyle. Mendelian genetics offers several important examples for approaching the decodification and quantification of this complex process, to clearly identify the underlying genetic component, and to understand the physiological process of aging. This effort also provides some insight into pharmacogenetics, to discover the genetic component of individual response and adverse reaction to drugs.

Key words: Genetics • Pharmacogenetics • Risk factors • Aging

Invecchiamento, complessità e genetica

L'invecchiamento è un fenomeno complesso, nel quale i fattori genetici interagiscono con i fattori ambientali per provocare un processo variabile, ma sistemico ed universale ¹. Il termine complesso indica la presenza di una sicura componente ereditaria che, pur essendo necessaria, non è sufficiente per iniziare il processo dell'invecchiamento ². Solo la presenza di una componente ambientale, accanto a quella genetica, rende l'invecchiamento un fenomeno manifesto e realmente complesso.

Oggi sappiamo che la vecchiaia ha a che fare anche con le nostre caratteristiche genetiche. Grandi attese nell'identificazione delle componenti genetiche dell'invecchiamento, e più in generale delle malattie complesse, sono venute dal progetto genoma umano, che comunque, anche a causa di una eccessiva e sbagliata pubblicità attraverso i mass-media sembra avere in parte deluso queste aspettative. Il grande genetista americano Victor McKusick ha sottolineato che sarebbe un grave errore credere di avere capito tutto dell'uomo, solo dopo avere decodificato la sequenza del suo genoma (riduzionismo) o pensare che la condizione umana sia solo una conseguenza diretta e inevitabile del nostro genoma (determinismo). In realtà in questi ultimi anni si sono significativamente allungate le aspettative di vita, senza che sia stata introdotta nessuna modificazione del genoma, ma di fatto modificando solo l'ambiente nel quale l'uomo vive e si sviluppa. Questo non toglie comunque importanza alla componente genetica che rimane parte integrante dell'invecchiamento e resta tuttora largamente sconosciuta.



La variabilità genetica

Quando si considerano le differenze tra le persone (differenze fenotipiche), si devono tenere presenti due meccanismi fondamentali ai quali va ricondotta la cosiddetta variabilità genetica: le mutazioni rare, presenti nella popolazione con una frequenza < 1%, e le mutazioni comuni, presenti nella popolazione con una frequenza > 1%. Le mutazioni comuni sono anche definite polimorfismi. Ogni persona possiede sia mutazioni rare (almeno 6-8), che polimorfismi (molte centinaia di migliaia) ³. Però, mentre le mutazioni più recenti dal punto di vista evolutivo sono le variazioni genetiche rare, spesso responsabili di grandi cambiamenti fenotipici, come le malattie semplici o mendeliane, i polimorfismi, che sono molto più antiche dal punto di vista evolutivo, sono variazioni genetiche largamente rappresentate nella popolazione generale, che determinano piccoli cambiamenti fenotipici (ad esempio i gruppi sanguigni) e di regola mediano l'interazione con i fattori ambientali, comportandosi da fattori di rischio o suscettibilità, ma anche di resistenza, nei confronti dei fenotipi e delle malattie complesse ³.

Processi metabolici coinvolti nell'invecchiamento

Per quanto riguarda l'interazione tra i geni e l'invecchiamento, oggi sappiamo che, a livello cellulare, sono presenti alcuni sistemi biochimici controllati geneticamente, che quando non funzionano o la loro funzione viene compromessa, accelerano il fenomeno dell'invecchiamento.

SISTEMI DI RIPARO DEL DNA ⁴

I sistemi deputati ad aggiustare il nostro DNA e a rimuovere le lesioni che si accumulano nel corso della vita, i cosiddetti sistemi di riparo del DNA, hanno un ruolo fondamentale nella vita di un organismo. Nell'uomo in ogni cellula avvengono ogni giorno circa 200.000 eventi dannosi per il DNA, principalmente dovuti alla presenza fisiologica di prodotti chimici di scarto delle reazioni metaboliche (ossidazione, idrolisi, alchilazione), alle radiazioni (ad esempio esposizione a raggi ultravioletti) e alle sostanze chimiche tossiche (ad esempio inquinanti presenti nell'ambiente). Tutti questi danni vengono riparati da sistemi *ad hoc* presenti nel DNA. Quando questo meccanismo viene meno, la cellula viene trasformata e indirizzata verso la senescenza o addirittura la morte. Le persone che

possiedono costituzionalmente mutazioni nei geni che codificano per gli enzimi coinvolti in questi sistemi dimostrano un'accelerazione dell'invecchiamento, come documentano alcune sindromi progeroidi (Xeroderma Pigmentosum, Sindrome di Cockayne, Sindrome di Werner, Sindrome di Bloom, Atassia-telangiectasia, Anemia di Fanconi ecc.) ⁵. Ad esempio, nella sindrome di Werner, caratterizzata dall'insorgenza precoce di sintomi di diverse malattie età-correlate ⁵, una alterazione del gene WRN provoca difetti nel sistema di riparo del DNA ⁶.

SISTEMA DI MANTENIMENTO DEI TELOMERI ⁷

I telomeri, formati da DNA e proteine, sono strutture protettive delle estremità dei cromosomi ai quali conferiscono stabilità, e sono intimamente coinvolti nel processo di divisione cellulare. Nell'uomo, i 46 cromosomi possiedono 92 telomeri. In uno dei più famosi esperimenti di gerontologia, Leonard Hayflick osservò che i fibroblasti embrionali in coltura si dividono 50 volte; poi il processo di divisione cellulare cessa. Questo, definito "limite di Hayflick", sembrava essere una caratteristica del nucleo cellulare o del DNA. I telomeri sono composti da una sequenza di DNA di sei basi (TTAGGG) ripetute diverse volte (per l'esattezza circa 1.666 volte). Nel corso della vita queste sequenze vengono perse fisiologicamente al ritmo di 25-30 ripetizioni all'anno. Un'enzima presente nei telomeri, la telomerasi, impedisce che vengano perse un numero maggiore di ripetizioni. Una volta esauriti i telomeri, ovvero una volta raggiunto il "limite di Hayflick", si cominciano a perdere sequenze di DNA importanti (geni interi). Inoltre le estremità cromosomiche diventano adesive e tendono ad attaccarsi le une con le altre, formando figure cromosomiche aberranti. Questo è il punto in cui la cellula smette di dividersi (limite di Hayflick) e comincia ad invecchiare (senescenza cellulare). I telomeri non sono quindi strutture statiche, ma dinamiche. Chi li perde più in fretta, invecchia prima ⁸. Nella sindrome di Down, una classica sindrome progeroide, le sequenze telomeriche vengono perse con un ritmo circa 5 volte superiore rispetto a quello fisiologico ⁹. Nella sindrome di Werner, alterazioni nel gene WRN provocano anche difetti dell'enzima deputato alla conservazione delle sequenze telomeriche (telomerasi) ¹⁰. Al contrario, nelle cellule neoplastiche, caratterizzate da una proliferazione indiscriminata, a causa di un aumento della attività della telomerasi, le sequenze telomeriche non vengono perse, ma conservate nel corso degli anni.

PRODUZIONE DEI RADICALI LIBERI^{11 12}

Nella cellula l'accumulo di radicali liberi è un fattore critico per la qualità della vita e l'invecchiamento¹³. I radicali liberi sono molecole o atomi che presentano un elettrone spaiato nel loro orbitale esterno, tali da renderli altamente reattivi e dannosi per i sistemi biologici, in grado di reagire e danneggiare il DNA⁵ le proteine¹⁴ e gli stessi mitocondri¹⁵. Tra i più importanti ricordiamo l'anione superossido (O_2^-) e il radicale idrossilico (OH), comunemente definite come ROS (*Reactive Oxygen Species*), e l'ossido nitrico (NO), comunemente definito come RNS (*Reactive Nitrogen Species*). Si tratta di prodotti secondari delle reazioni che avvengono nei mitocondri, organelli presenti in diverse unità in ogni cellula, vere e proprie centrali energetiche, con le quali si realizza il processo di respirazione, a livello molecolare¹³ e fuori dei mitocondri. I danni al DNA mitocondriale avvengono con un tasso 10-20 volte maggiore, rispetto al DNA cellulare. A causa di questi danni al DNA ed alle proteine mitocondriali, i mitocondri con il passare del tempo si riducono di numero e aumentano in dimensioni. Questo processo avviene in maniera indiscriminata in tutte le cellule dell'organismo¹⁶.

Le malattie mendeliane come strumento per capire la complessità genetica nell'invecchiamento

La genetica offre vari strumenti per decodificare il fenomeno complesso dell'invecchiamento. Esistono mutazioni in singoli geni che sono direttamente o indirettamente correlati ad una senescenza precoce.

Ad esempio, la sindrome di Hutchinson-Gilford, o progeria¹⁶, è dovuta ad una mutazione in un gene che codifica per una proteina coinvolta nella formazione dello scheletro cellulare (citoscheletro), la Lamina A (gene LMNA). Le persone eterozigoti per questa mutazione autosomica dominante mostrano un invecchiamento precoce secondario alla compromissione del citoscheletro^{17 18}. In questa situazione, anche i sistemi che mantengono l'omeostasi cellulare vengono alterati. È interessante notare come l'analisi di questo gene abbia confutato il dogma "un gene, una malattia", una volta comunemente accettato dai genetisti, e fornisca un esempio di complessità genetica. Infatti le mutazioni alleliche di LMNA (mutazioni diverse nello stesso gene) danno fenotipi nosologicamente distinti, compresa la displasia acro-mandibolare^{19 20},

una forma di distrofia di Emery-Dreifuss^{20 21}, una forma di distrofia dei cingoli^{20 21}, una forma di cardiomiopatia^{20 21}, una malattia caratterizzata da difetti della conduzione nervosa (malattia di Charcot-Mary-Toot)^{20 21}, disturbi metabolici, come una forma di insulino-resistenza²¹ e una forma di lipotrofia²². Si tratta perciò di difetti che interessano diversi distretti dell'organismo. Questo permette di decodificare alcuni aspetti della complessità genetica e, in particolare, di risalire da uno specifico fenotipo clinico al suo *background* genetico (correlazione genotipo-fenotipo).

Nella malattia di Parkinson, le lesioni presenti nel tessuto cerebrale possono essere dovute a una serie di meccanismi complessi²³. Una volta si pensava che la malattia fosse dovuta all'esposizione a particolari fattori ambientali (comprese le infezioni virali o l'esposizione ad alcuni tossici chimici). Si è successivamente notato che alcune forme si aggregavano nelle famiglie e che perciò avevano una probabile base genetica. Oggi sappiamo che alcune forme di morbo di Parkinson possono essere dovute a mutazioni mendeliane (ad esempio il gene PARK)²⁴ e che altre forme possono essere correlate dalla presenza di specifici polimorfismi genici, e che perciò molte forme riconoscono un meccanismo multifattoriale. Si è anche compreso che alcune vie metaboliche alterate sono condivise dai diversi tipi di parkinsonismo, risultando nella produzione anomala di ROS (mutazioni di DJ-1 e PINK1) o in alterazioni dell'aggregazione proteica (mutazioni dell' α -sinucleina)²⁴, oppure nello stress da proteine malripiegate (ad esempio, le mutazioni di UBCH-L1 o di Parkin). Questi meccanismi, portano da un lato alla formazione dei corpi di Lewy, tipici residui proteici presenti nel tessuto cerebrale dei pazienti parkinsoniani e, in ultima analisi, ad una condizione di tossicità e di neurodegenerazione.

Nella malattia di Alzheimer, si riconoscono forme rare, ad insorgenza precoce, dovute a mutazioni di singoli geni, e forme ad insorgenza tardiva, più comuni, che mostrano aggregazione familiare, e che sono correlate a polimorfismi che conferiscono suscettibilità alla malattia²⁵. Si conoscono anche alcuni modelli naturali della malattia. Ad esempio, nella sindrome di Down, da trisomia completa o parziale del cromosoma 21, è presente in tre copie uno dei geni coinvolti nella malattia di Alzheimer (APP). Questo significa che, in queste persone, il prodotto del gene, la proteina β -amiloide (β -APP), che nella malattia di Alzheimer si deposita nelle cellule nervose causandone la morte, è presente in triplice dose (cosiddetto effetto di dose).

Decodificazione della complessità genetica nell'invecchiamento³

La genetica ci offre diversi strumenti per decodificare la complessità. Quando si è in presenza di una malattia semplice di interesse ai fini del problema della senescenza, è possibile cercare di individuare il gene correlato a quel fenotipo, identificando le mutazioni o i polimorfismi di interesse. Tuttavia, come abbiamo anticipato, nel caso dell'invecchiamento il modello di riferimento è quello multifattoriale, che, per definizione, presuppone l'interazione tra i geni e l'ambiente. Quando prevale la componente genetica in un sistema complesso, può essere implicato un *major* gene, oppure l'azione additiva di una serie di geni, che tuttavia determinano un elevato grado di "ereditabilità" (ovvero la componente genetica di un fenotipo complesso).

STUDIO FAMILIARE

In una estesa famiglia o in più famiglie di piccole dimensioni, ma di più generazioni, nelle quali segrega il fenotipo di interesse, è possibile analizzare una serie di marcatori polimorfi, omogeneamente distribuiti lungo tutto il genoma, per studiarne la loro trasmissione nei membri della famiglia, rispetto alla distribuzione del fenotipo. In questo modo è possibile, con un'analisi molecolare e statistica appropriata, identificare la regione condivisa da tutte le persone che possiedono un determinato fenotipo, che definisce pertanto il segmento genomico sul quale è localizzato il gene correlato al fenotipo in esame. Utilizzando successivamente dei marcatori genetici che mappano nella regione critica, è possibile restringere l'area di mappatura, fino ad identificare il gene candidato, che viene definito come gene-malattia o gene responsabile di uno specifico fenotipo, quando si dimostra che è mutato in tutte le persone che presentano lo specifico fenotipo e non è mutato nelle persone che non hanno quel fenotipo. Nel caso in cui uno specifico fenotipo si associ ad un'anomalia cromosomica, i punti di rottura presenti sul cromosoma riarrangiato identificano direttamente la posizione di mappa del gene coinvolto nel fenotipo.

STUDIO DEI GEMELLI

Le coppie di gemelli sono estremamente utili nel definire la componente genetica di un sistema complesso (come la senescenza). Infatti i gemelli identici hanno lo stesso genoma. Nel caso in cui condividano anche lo stesso fenotipo e questa con-

cordanza sia comune a più coppie di gemelli mono-ziogoti, si può concludere che quel fenotipo è determinato geneticamente. La componente ereditaria di un fenotipo complesso viene definita ereditabilità. Ogni scostamento dal 100% di concordanza atteso tra le persone geneticamente identiche misura la componente non-genetica del sistema. Ad esempio, se la concordanza è dell'80%, un quinto di quel fenotipo non è dovuto ai geni, ma all'ambiente.

STUDI CASO-CONTROLLO

In questo tipo di studi è possibile verificare se esista associazione tra un certo fenotipo e un certo genotipo (cioè un certo marcatore genetico). L'analisi si basa sul reclutamento di due popolazioni, uno con il fenotipo di interesse (casi) e l'altra senza quel fenotipo (controlli). L'analisi del marcatore genetico, qualora dimostri una associazione più elevata nei casi rispetto ai controlli, dimostrerebbe un nesso di causalità tra quel marcatore genetico e il fenotipo di interesse.

STUDIO DELLE FRATRIE

In questo approccio viene studiata una famiglia nucleare (genitori e figli) e si identificano marcatori genetici per i quali i genitori sono eterozigoti diversi. Nella fratria è attesa una segregazione mendeliana del marcatore (1/4 dei figli condivide due marcatori, 1/2 ne condivide uno solo 1/4 nessuno). Quando questi rapporti non sono rispettati nella segregazione basata sulla analisi di numerose fratrie, ed esiste una discrepanza rispetto l'attesa segregazione 1:2:1, il risultato implica una associazione tra il marcatore e il fenotipo di interesse.

STUDIO DEL DISEQUILIBRIO NELLA TRASMISSIONE DEI CARATTERI

In questo tipo di analisi vengono studiate famiglie nucleari e si stabilisce la distribuzione di un marcatore eterozigote tra i figli affetti. Nel caso in cui un marcatore sia più frequentemente rappresentato tra i soggetti che presentano il fenotipo in esame, questo dimostra che esiste disequilibrio nella trasmissione del marcatore e quindi la sua preferenziale associazione con il fenotipo.

Farmacogenetica

La complessità dei meccanismi genetici che interagiscono tra loro e con l'ambiente nel determinare il fenotipo invecchiamento è anche implicata nel determinare altri fenotipi, compresi i fenotipi che

risultano dalla capacità di metabolizzare farmaci comunemente usati nel trattamento di diverse malattie. In base alla concentrazione urinaria di un determinato metabolita, tutte le persone possono essere classificate come metabolizzatrici rapide (RM), estensive (EM) o intermedie (IM), tutte più semplicemente classificabili come metabolizzatrici estensive, in grado cioè di metabolizzare più o meno bene il farmaco, e metabolizzatrici povere (PM), che cioè non metabolizzano il farmaco o lo metabolizzano molto lentamente. La farmacogenetica definisce di fatto lo studio delle variazioni del DNA responsabili di questo fenomeno ²⁷.

La superfamiglia dei geni del citocromo riunisce una serie di geni che codificano per proteine deputate al trasporto degli elettroni. La famiglia genica dei Citocromi 450 (CYP) codifica per alcuni enzimi che hanno lo scopo fondamentale di ossidare i metaboliti e di renderli più idrosolubili e quindi più disponibili per l'organismo. La famiglia dei geni CYP metabolizza circa il 56% di tutti i farmaci

impiegati nella clinica. Esistono in natura migliaia di CYP diversi, ma probabilmente nell'uomo sono molto meno numerosi (al momento ne sono stati identificati una cinquantina). Le famiglie CYP, che sono identificate da un numero (CYP1, CYP2, CYP3 ecc.), comprendono tutti i geni che condividono almeno il 40% della loro sequenza. Le sottofamiglie CYP, identificate da una lettera (CYP2A, CYP2B, CYP2D ecc.), comprendono i geni che condividono almeno il 55% della loro sequenza. I singoli geni sono ulteriormente identificati da un numero (CYP2D1, CYP2D2, CYP2D3, ecc.). Ognuno di essi presenta variazioni di sequenza, ha cioè degli alleli ²⁸ che codificano per diverse isoforme proteiche. Nelle persone con la stessa patologia, trattate con lo stesso farmaco alla stessa dose, le differenze nella risposta individuale, compresa la reazione avversa al trattamento ^{29,30}, sono riconducibili alle differenze nella interazione tra il genoma individuale e la molecola utilizzata per il trattamento.

L'invecchiamento è un processo sistemico complesso dovuto a componenti genetiche multiple, quali variazioni interindividuali nel DNA, e a fattori ambientali, compreso lo stile di vita e l'interazione con l'ambiente. La genetica mendeliana offre degli esempi importanti per iniziare a decodificare questa complessità, a quantificare questa componente genetica, e quindi a capire quali sia-

no i fenomeni fisiologici alla base del processo di invecchiamento. La farmacogenetica, ha utilizzato questi modelli, al fine di identificare la componente genetica responsabile delle variazioni nella risposta al trattamento farmacologico.

Parole chiave: Genetica • Farmacogenetica • Fattori di rischio • Invecchiamento

BIBLIOGRAFIA

- Capri M, Salvioli S, Sevini F, Valensin S, Celani L, Monti D, et al. *The genetics of human longevity*. Ann N Y Acad Sci 2006;1067:252-63.
- Christensen K, Johnson TE, Vaupel JW. *The quest for genetic determinants of human longevity: challenges and insights*. Nat Rev Genet 2006;7:436-48.
- Dallapiccola B, Novelli G. *Genetica medica essenziale*. 2nd Eds. Il Minotauro 2006.
- DNA damage and DNA repair*. In: Best B, ed. *Mechanism of aging*. Chapter XI. Available on line at <http://www.benbest.com/lifeext/aging.html>
- Bohr VA. *Deficient DNA repair in the human progeroid disorder, Werner syndrome*. Mutat Res 2005;577:252-9.
- Opresko PL, Cheng WH, von Kobbe C, Harrigan JA, Bohr VA. *Werner syndrome and the function of the Werner protein; what they can teach us about the molecular aging process*. Carcinogenesis 2003;24:791-802.
- Telomeres and aging*. In: Best B, ed. *Mechanism of aging*. Chapter XII. Available on line at <http://www.benbest.com/lifeext/aging.html>
- Kormann-Bortolotto MH, Borsatto B, Smith M. *Telomere shortening, ageing, and chromosome damage*. Mech Ageing Dev 1996;89:45-9.
- Jenkins EC, Velinov MT, Ye L, Gu H, Li S, Jenkins EC Jr, et al. *Telomere shortening in T lymphocytes of older individuals with Down syndrome and dementia*. Neurobiol Aging 2006;27:941-5.
- Orren DK. *Werner syndrome: molecular insights into the relationships between defective DNA metabolism, genomic instability, cancer and aging*. Front Biosci 2006;11:2657-71.
- The free radical theory of aging*. In: Best B, ed. *Mechanism of aging*. Chapter VII. Available on line at <http://www.benbest.com/lifeext/aging.html>
- Mitochondria and aging*. In: Best B, ed. *Mechanism of aging*. Chapter VIII. Available on line at <http://www.benbest.com/lifeext/aging.html>
- Singh KK. *Mitochondria damage checkpoint, aging, and cancer*. Ann N Y Acad Sci 2006;1067:182-90.
- Protein damage and maintenance in aging*. In: Best B, ed. *Mechanism of aging*. Chapter X. Available on line at <http://www.benbest.com/lifeext/aging.html>
- Cellular senescence and apoptosis in aging*. In: Best B, ed. *Mechanism of aging*. Chapter XIV. Available on line at <http://www.benbest.com/lifeext/aging.html>
- "Accelerated aging" diseases (segmental progeria)*. In: Best B, ed. *Mechanism of aging*. Chapter XIII. Available on line at <http://www.benbest.com/lifeext/aging.html>
- Broers JL, Ramaekers FC, Bonne G, Yaou RB, Hutchison CJ.

- Nuclear lamins: laminopathies and their role in premature ageing.* *Physiol Rev* 2006;86:967-1008.
- ¹⁸ Mattout A, Dechat T, Adam SA, Goldman RD, Gruenbaum Y. *Nuclear lamins, diseases and aging.* *Curr Opin Cell Biol* 2006;18:335-41.
- ¹⁹ Decostre V, Ben Yaou R, Bonne G. *Laminopathies affecting skeletal and cardiac muscles: clinical and pathophysiological aspects.* *Acta Myol* 2005;24:104-9.
- ²⁰ *Laminopathies: multisystem dystrophy syndromes.* *Mol Genet Metab* 2006;87:289-302.
- ²¹ Donadille B, Lascols O, Capeau J, Vigouroux C. *Etiological investigations in apparent type 2 diabetes: when to search for lamin A/C mutations?* *Diabetes Metab* 2005;31:527-32.
- ²² Capeau J, Magre J, Lascols O, Caron M, Bereziat V, Vigouroux C, et al. *Diseases of adipose tissue: genetic and acquired lipodystrophies.* *Biochem Soc Trans* 2005;33:1073-7.
- ²³ Allam MF, Del Castillo AS, Navajas RF. *Parkinson's disease risk factors: genetic, environmental, or both?* *Neurol Res* 2005;27:206-8.
- ²⁴ Valente EM, Brancati F, Ferraris A, Graham EA, Davis MB, Breteler MM, et al.; European Consortium on Genetic Susceptibility in Parkinson's Disease. *PARK6-linked parkinsonism occurs in several European families.* *Ann Neurol* 2002;51:14-8.
- ²⁵ Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. *Alzheimer's disease.* *Lancet* 2006;368:387-403.
- ²⁶ Head E, Lott IT. *Down syndrome and beta-amyloid deposition.* *Curr Opin Neurol* 2004;17:95-100.
- ²⁷ Ginsburg GS, Haga SB. *Translating genomic biomarkers into clinically useful diagnostics.* *Expert Rev Mol Diagn* 2006;6:179-91.
- ²⁸ *Home page of the human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature committee.* Available on line at <http://www.cypalleles.ki.se/>
- ²⁹ Marsh S, Van Booven DJ, McLeod HL. *Global pharmacogenetics: giving the genome to the masses.* *Pharmacogenomics* 2006;7:625-31.
- ³⁰ Shabo A. *Clinical genomics data standards for pharmacogenetics and pharmacogenomics.* *Pharmacogenomics* 2006;7:247-53.