

12. GAIA: Markatzaile biokimikoak, tumoralak eta farmakozaintza

Biomarkatzailea, kontzeptua:

Hainbat espezimenetan (odolean, gernuan) neurtu daitekeen sustantzia da. Bere kantitate aldaketak (emendaketa edo murrizketa) prozesu fisiologiko, farmakologiko edo patologiko bat islatzen du.

Markatzailearen **erabilpenaren arabera**, honako sailkapena egin daiteke:

- Diagnostikoa
- Pronostikoa
- Aurreangarria (tratamenduaren erantzunaren arabera). Biomarkatzaileen azterketa oso garrantzitsua da farmako berrien garapenean, farmakozaintzan.
 - Markatzaile toxikologikoak
 - Saiakuntza klinikoaren errendimendua erakusten duten markatzaileak

Neurketa motaren arabera, honako sailkapena egin daiteke:

- Larrialdiko markatzaileak (troponinak...)
- Hanturazko markatzaileak (VSG, PCR, fibrinogenoa...)
- Markatzaile tumoralak (PSA, CEA, ...)
- Gaixotasun zehatz baten markatzailea

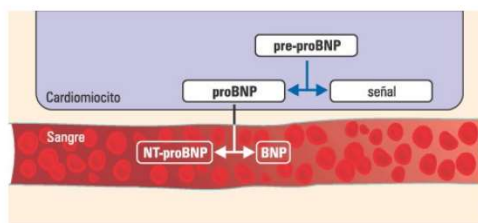
Larrialdi markatzaileak:

Larrialdi egoera batean gaixotasunaren diagnostikoan eta pronostikoan lagundu dezaketen markatzaileak dira.

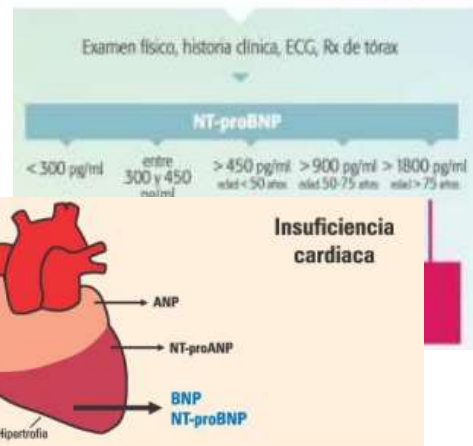
- NT-PROBNP:

Burmuineko peptido natriuretikoaren (BNP, 32 aa) amino muturreko prohormona da (76 aa). Hauek biak bentrikuluan jariatzen dira. Larrialdi markatzaile honek biihotzeko gutxiegitasuna detektatzeko balio du, diagnostikorako. Pronostikoa egiteko ere erabilgarria da, larrialdi markatzaile honen kontzentrazioa orduan eta altuagoa izan, pronostikoa okerragoa izango delarik.

Odol-bolumena eta gastu-kardiakoa murriztu



Peptido natriuretikoak errenina-angiotensina-aldosterona sistemaren antagonista dira



-TROPONINA:

MIA-ren adierazlea da. Miokardioa kaltetuta dagoenean askatzen da miokardioko zuntz-proteina hau. Larritasunaren inguruko informazioa ematen digu, askatutako kantitatea gertatutako kaltearen araberakoa baita. Gainera, infartuaren dataketan laguntzen du: infartua izan eta 5-6 ordura troponina kontzentrazioa igo egiten da eta igoera hau 5-13 egunera arte mantentzen da.



-D-DIMEROAK:

D-dimeroak fibrinaren degradazioaren produktuak dira, plasminak tronboa desagiten duenean agertzen dira. D-dimeroen kontzentrazio altuek zain sakonetako tronbosia eta biriketako tronboenbolismo kasu baten aurrean gaudela adierazten dute, hau da, diagnostikorako egokia da.

- Ehuneko nekrosietan
 - o MIA (hasierako orduetatik 7 egun pasa arte)
 - o Traumatismoak, erredurak...
- Tumore gaiztoetan
 - o Tratamenduaren ondoren, normaltasunera bueltatzen da.

Hala ere, ondorengo kasuetan ez da C proteina erreaktiboaren kontzentrazioa aldatzen:

- Zoldura birikoetan
- ACV-etan (istripu zerebrobaskularretan)
- Haurdunaldian
- Hainbat hanturazko gaixotasunetan (asma, errenitis-a...)



Gaixotasun zehatz baten markatzaileak:

- NUKLEOAREN AURKAKO ANTIGORPUTZAK (ANA):

Nukleoaren osagaien aurkako antigorputzak dira (anti-DNA, anti-DNP, anti-RNP, anti-histonak, anti-Ro...)

ANA positiboa izaten da ondorengo kasuetan:

- Gaixotasun autoimmuneetan: Lupus eritematosoan (%95), artritis erreumatoidean (%25-30)...
- Farmakoek eraginda: antiepileptikoek ...
- Pertsona osasuntsuetan ere ager daiteke (%2 gazteak, %5-10 helduak), baina pazienteak bestelako sintomarik ez badu, ez du esanahi patologikorik izango.

- FAKTORE ERREUMATOIDEA (FR):

B linfzitoek ekoiztutako IgG antigorputzen Fc fragmentuen aurkako antigorputzak dira. Antigorputz honen detekzio eta kantitatea neurtzen da, erreferentzia balioa 0-30 U/ml izaten delarik.

Ondorengo gaixotasunen diagnostikoa egiteko egokia da:

- Artritis erreumatoidean (pazienteen %70-80an)
- Lupus sistemikoak
- Gaixotasun autoimmuneetan

- Osasuntsuetan ere agertu daiteke (batez ere helduetan, baina esanahi patologiko bakoa da).

Faktore erreumatoidearen kantitatea gaixotasunaren larritasunarekin erlazionatzen da, pronostikoa egiteko ere balio duelarik. FR kantitate handiagotan eta maiztasun gehiagoz agertzen da ultzerak, baskulitis-a, noduluak eta neuropatiak audenean.

Gainera, artritis erreumatoideak hilkortasun-tasa neurtzean FR-aren presentzia arrisku faktore gehigarria da.

Markatzaile tumoralak:

Tumore-markatzaileak tumore baten presentzia edo tumore baten eboluzioari buruzko informazioa eman dezaketen substantziak dira. Tumore zelulek jariatutako substantziak edo tumorearen eraginez ehunean agertzen diren substantziak dira. Substantzia hauek ehunetan eta likido biologikoetan agertzen dira.

Biokimika klinikoko laborategiak likido biologikoetan jariatutako markatzaileak solik determinatuko ditu.

Markatzaileek erabilera desberdinak izan ditzakete: baheketak egiteko balio dute, baita diagnostiko, pronostiko, tratamendu baten zaintza eta tratamendu baten jarraipena egiteko ere (gaixotasunen birragerpena aztertzeko).

Sailkapena:

Bi talde nagusitan bereizi daitezke:

- **Odol edo jariakinetan agertzen direnak**
 - o Entzimak (prostatako antigeno espezifikoa, PSA; enolasa neurona espezifikoa, NSE...).
 - o Hormonak (β -korigonadotropina, kaltzitonina, ACTH,...)
 - o Proteina plasmaticoak (paraproteinak, β_2 -mikroglobulina,)
 - o Antigeno onkofetalak (α_1 -fetoproteina; antigeno kartzinobenbrionarioa, CEA...)
 - o Karbohidratodun antigenoak (CA 125, CA 15-3, CA 19-9,...)
- **Markatzaile tisularrak**
 - o Hartzaileak (estrogenoen eta progesteronaren hartzaileak,)
 - o Markatzaile genetikoak
 - o Onkogeneak (*ras* geneak, ...)
 - o Gene tumore supresoreak (*BCRA1* geneko mutazioa, ...)

Erabilera klinikoak		
Markatzailea	Tumorea	Erabilera
- Prostatako antigeno espezifikoa (PSA)	Prostata-kartzinoma	JG
- β -korigonadotropina (β -hCG)	zel germinalen kartzinoma kariokartzinoma	DPJG BDPJG
- Kaltzitonina	Tiroide-kartzinoma	BDJG
- Paraproteinak	Mieloma anizkoitza	DJG
- α_1 -Fetoproteina (AFP)	Hepatoma Zelula germinala	BDJG DPJG
- Antigeno kartzinoenbrionarioa (CEA)	Kartzinoma kolorrektala	JG
- CA 125	Obulutegi-kartzinoma	BPJ

[Laburdurak]

B: Baheketa (soilik arrisku altua dutenak) / D: Diagnostika / P: Pronostikoa / J: Tratamenduaren jarraipena /

G: Gaixoberritzea

18

ENTZIMAK:- **Prostatako antigeno espezifikoa (PSA), (erabilera: J,G):**

Prostatarekiko espezifikoa da baina diagnostikorako ez da horren erabilgarria, jarraipena eta gaixoberritzeen detekziorako da aproposa. Glikoproteina bat da, serin proteasa bat, eta odolean aske edo α_1 -antikimotripsinari eta α_2 -makroglobulinari lotuta ager daiteke.

Garrantzi kliniko handia du prostata-minbizia eta hiperplasi onberen kasuan. Erabilera nagusia, lehen aipatu bezala, tratamenduen jarraipena eta gaixoberritzeen detekzioa da.

- **Enolasa neurona espezifikoa (NSE):**

Neurona-ehunetan agertzen da, neurona zeluletan eta zelula neuroendokrinoetan. Garrantzi klinikoari dagokionez, jatorri neuroendokrinoa duten tumoreekin asoziatuta dago, zelula txikietako birika-minbizia eta neuroblastomekin bereziki.

Hormonak:○ **Giza β -korigonadotropina (hCG):**

Hormona hau kareneko zelulek ekoiztu eta jariatzen dute. Egiturari dagokionez 2 kate polipeptidikodun glikoproteina da.

Fisiologikoki eta patologikoki garrantzi kliniko handia duen hormona da.

- Fisiologokoki: Haurdunaldia.
- Patologikoki: zelula germinaleko tumoreak: gaixotasun trofoblastikoak (koriokartzinoma/ mola hidatidiformea); barrabileko tumore "ez-seminomatosoa" (zelula germinalen kartzinoma). Honen neurketa α -fetoproteinarekin batera egiten da.

Erabilerari dagokionez, diagnostikoan, pronostikoan, jarraipenean eta gaixoberritze detekzioan erabiltzen da.

- **Kaltzitonina:**

Hormonan honen jariapenez tiroideko C zelulak arduratzen dira. Egitura aldetik 32 aminoazidodun polipeptidoa da.

Tiroide-kartzinoma detektatzeko garrantzi kliniko altuko hormona da eta baheketa, diagnostikoa, jarraipena eta gaixoberritzeen detekzioa daude erabileren artean.

- **ACTH:**

2 jariaketa mota izan ditzake:

- Jariaketa eutopikoa: adenohipofisia.
- Jariaketa ektopikoa: zelula txikietako birika kartzinoma.

Antigeno onkofetalak

- **α_1 - Fetoproteina (AFP):**

AFP-aren sintesia fetuko gibelak eta zaku bitelinoak burutzen dute. Garrantzi klinikoari dagokionez, haurdunaldian antigeno honen agerpena fisiologikoki handituta dago baina helduetan zenbait egoera patologikoren seinale izan daiteke, kartzinoma hepatozelular eta zelula germinaleko tumoreen seinale, hain zuzen ere.

Erabilera aldetik, diagnostikoan, jariapenean eta gaixoberrien detekzioan erabiltzen da.

- **Antigeno kartzioenbrionarioa (CEA):**

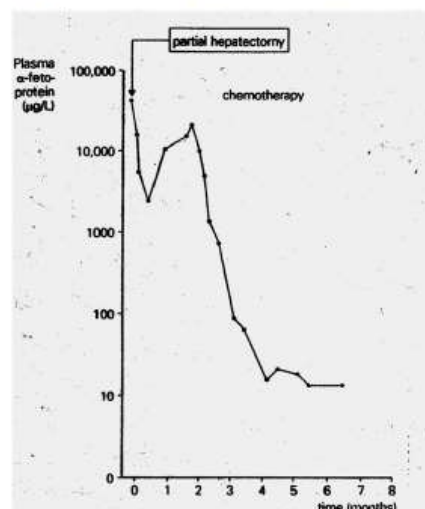
Zelula gainazaleko glikoproteinen familiakoa da. Garrantzi klinikoaren ikuspuntutik, kartzinoma kolorrektalaren %70 eta birika, bular, zein pankreako tumoreak detektatzeko balio du.

Erabilera dagokionez, jarraipena eta gaixoberritzen detekziorako erabiltzen dira.

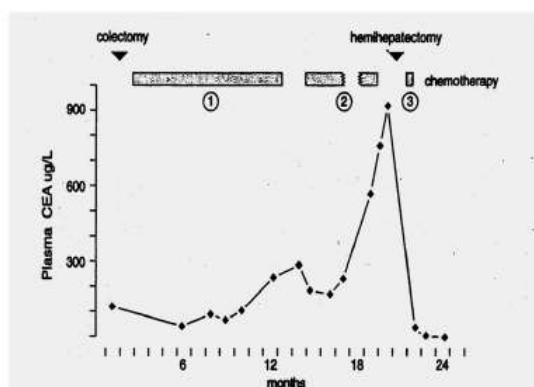
2 adibide:

Grafika honetan hepatoblastoma duen paziente batek odolean duen α -fetoproteinaren kontzentrazioa agertzen da denboran zehar. Hepatoblastoma duen pazienteari gibelaren zati bat kentzen diotenean, CEA-ren kontzentrazioa murriztu egiten da. Baina tumorea berriro ere handitu egiten da, gaixoberritu egiten da. Kimioterapia tratamenduarekin gaixo hori tratatzerakoan, berriro α -fetoproteinaren kontzentrazioa murriztu egiten da. Beraz, CEA kontzentrazioek gaixo horren jarraipena egitea ahalbideratzen digute, gaixotasunaren eboluzioaren inguruko informazioa ematen dute.

Hepatoblastoma duen paziente



Koloneko kartzinoma duen paziente



Bigarren grafika honetan koloneko kartzinoma duen paziente bat hartu da eta bere odoleko CEA kontzentrazioa neurtu da denboran zehar (2 urte). Hasiera batean plasmako kontzentrazioak murriztak direla. Kolonaren zati bat minbizia dela eta kentzerakoan, apur bat handitu egiten da, baina metastasia agertzerakoan (tumorea gibelean ere agertzean), piko bat dago. Kimioterapia jasotzerakoan kontzentrazioak berriz ere maila basalera itzultzen dira. Beraz, gaixotasunaren eboluzioaren inguruko

informazio baliagarria jaso daiteke. Kimioterapiak ez badu modu egokian funtzionatzen, odoleko CEA kontzentrazioa altu mantenduko litzakete eta beste kimioterapia tratamenduren bat eman beharko zaio gaixoari.

Karbohidratodun antigenoak

Zelulen gainazalean kokatzen dira. Mota ezberdinetako tumore prozesuetan adierazten dira, plasmara jariatzen direlarik. Hauek dira adibide batzuk:

○ **CA 125:**

Glikoproteina bat da (PM > 200 kDa). Batez ere obulutegiko tumore epitelialean adierazten da.

Garrantzi klinikoari dagokionez, obulutegiko kartzinoma kasuen %90, eta bestelako kartzinoma ez-obarikoak (endometrioia, pankrea, birika...) detektatzeko balio du. Baheketa, pronostiko eta jarraipenerako erabili daiteke.

○ **CA 15-3:**

Bularreko minbiziaren jarraipena egiteko erabiltzen da.

○ **CA 19-9:**

Pankreako minbiziaren jarraipena egiteko erabiltzen da.

Beheko taula honetan orain arte aipatutakoa laburbiltzen da:

Ca → Minbizia

NOMBRE	PROPIEDADES	FALSOS +	INDICACIONES
AFP	Glicoproteina similar a la albúmina	Hepatopatías	Ca hepatocelular Ca testículo / ovario
CA 125		Endometriosis	Ca Ovario Ca Pulmon Ca Endometrio
CA 19.9		Colestasis Insuficiencia renal Quistes ováricos	Ca Páncreas Otros Ca digestivos Ca Ovario
CEA	Glicoproteina	Hepatopatías Insuficiencia renal EPOC Colitis ulcerosa	Ca epiteliales
CYFRA 21.1	Citoqueratina	Hepatopatías Insuficiencia renal	Ca epiteliales
C-erbB-2-neu	Oncoproteina inducida por el oncogen del mismo nombre	Cirrosis hepática	Ca Mama
NSE	Enolasa	Neumopatías Insuficiencia renal Hemólisis	Ca microcítico pulmón

SINDROME PARANOPLASIKOAK:

Minbizia duten gaixoez pairatzen duten sintoma multzoa da, baina ezin direnak tumorearen eragin lokalaren edo metastasiaren ondorioz azaldu. Tumorek substantzia proteikoak jariatzen dituzte eta horiek hormonak aktiba ditzakete.

- Hiperkaltzemia: Hormona paratiroideoarekin erlazionaturiko peptidoaren jariatketaren ondorioa da (biriketako zelula ezkatadunen kartzinoma). Prostaglandinen (metastasia hezurrean) eta zitokinen (mieloma) ekintza lokalaren aktibitate osteoklastikoa. Hezurrak apurtu egiten dira eta hori dela eta, kaltzio kontzentrazioa handitu egiten da.
- ADH-ren jariatketa desegokiaren sindromea (SIADH): basopresinaren jariatketa ektopikoaren ondorioa da (biriketako zelula txikien kartzinoma).
- Cushing-en sindromea: ACTH-ren jariatketa ektopikoaren ondorioa da (biriketako zelula txikien kartzinoma).

- Hipogluzemia: intsulinarekin erlazionatutako hazkuntza faktoreen jariaketa ektopikoaren ondorio da.

MOTA	Gaixotasuna edo sintoma	Neoplasia eragilea	Mekanismo eragilea
Endokrinoa	Cushing sindromea	<ul style="list-style-type: none"> • Zelula txikiko biriki-minbizia • Areako minbizia • Nerbio-ehuneko minbizia • Timoma 	ACTH jario ektopikoa eta ACTHaren faktore estimulatzaileak
	SIADH	<ul style="list-style-type: none"> • Zelula txikiko biriki-minbizia • Nerbio sistema zentralako neoplasia gaiztoak 	ADH jarioa
	Hiperkaltzemia	<ul style="list-style-type: none"> • Biriki minbizia • Bularreko minbizia • Giltzurruneko zelulen kartzinoma • Mieloma anizkoitza • T zeluletako minbizia (linfoma) • Obulutegi minbizia • Paratiroideseko adenoma • Osteosarkoma 	PTHrP (Parathormonaren proteina estimulatzailea), TGF-α , TNF , IL-1
	Hipogluzemia	<ul style="list-style-type: none"> • Fibrosarkoma • Bestelako sarkoma mesenkimalak • Gibel-minbizia 	Intsulina, Intsulinarekin jarioa estimulatzen duten sustantziak eta IGF-II

FARMAKOZAINNTZA

Farmakozaintza helburu ezberdinetarako erabili daiteke:

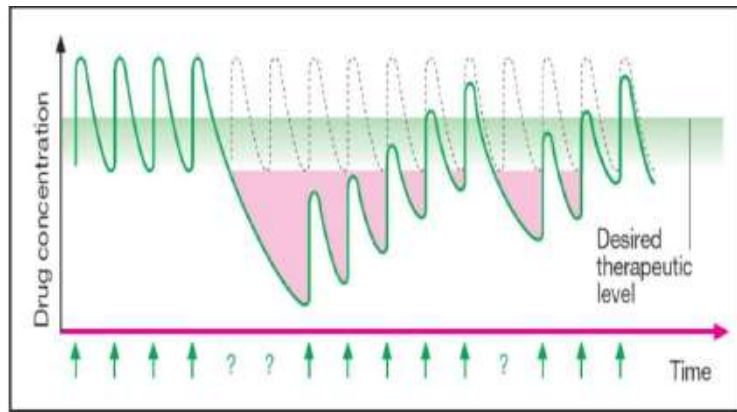
- Farmako baten eraginkortasuna ebaluatzeko. Erantzun terapeutikoaren maila aztertzeke.
- Farmakoak sortarazitako kontrako efektua (2.mailako efektuak) aztertzeke. Laborategiko efektu toxikoa ebaluatzeko.
- Pazientea farmakoa modu egokian hartzen dabilen ebaluatzeko.



Honetarako ebaluaketa analitikoa oso lagungarria da. Pertsona batek duen farmako batekiko erantzuna faktore askoren menpekoea da; 2 taldetan banatzen direlarik: **farmakozinetika** eta **farmakodinamika**.

Paziente batek farmako bat hartzen duenean, farmako hori gorputzean zehar banatuko da, odoleko kontzentrazioaren handipen bat egongo delarik. Kontzentrazio maximo bat lortu ostean, farmako hori metabolizatu eta metabolismotik kanporatua izango da (kontzentrazioaren murrizpena).

Dosiak 8 orduro hartu behar direnean, ezinbestekoa da horiek 8 orduro hartzea farmako horren kontzentrazioak konstante edo tarte terapeutiko baten barnean mantendu dadin. Baina dosia batzuk ez badira hartzen (adibidez antibiotikoen kasuan, goizekoa eta gauekoa ez badira hartzen) farmakoaren odoleko kontzentrazioa asko murrizten da. Horregatik, tarte terapeutikora itzultzeko dosi ezberdinak hartu behar izaten dira. Parasetamolaren kasuan, 30 minutura edo 1 ordura gertatzen da dosi terapeutikoa, nahiko azkar. Adiz beste medikamentu batzuetan dosiak ezin dira saltatu bestela kontzentrazioa asko murrizten da eta berriz tarte terapeutikoaren barnean egoteko agian 2-3 dosi hartu behar dira. Tratamendua egokia izateko odolean farmakoaren kontzentrazioa tarte terapeutiko baten barnean egotea ezinbestekoa da. Tarte terapeutikotik behera badago farmakoak ez du efekturik izango eta kontzentrazioa horretatik gora efektu sekundarioak edo 2.mailako efektu toxikoak agertu daitezke.



B. Time course of drug concentration with irregular intake

✓ Farmakozinetika:

Farmako batek organismo barruan jasaten dituen prozesuak ikasten dituen farmakologiaren adarra da. Farmakozinetikak farmako baten hasierako dosia hartzen denetik gorputzetik guztiz kanporatua den arteko prozesua aztertzen du.

Ondorengo prozesuak hartzen ditu bere baitan: (gaztelaniazko LADME)

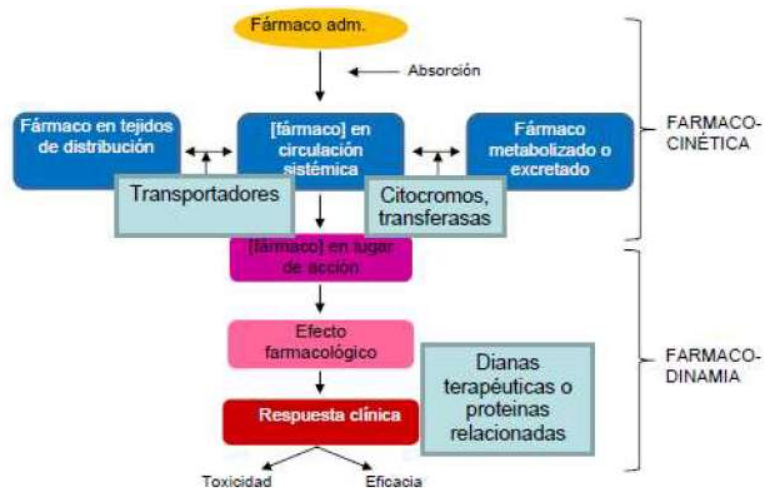
- Produktu aktiboaren **askapena**.
- Produktu horren **xurgapena**.
- Organismo zeharreko **banaketa**.
- Farmakoaren **metabolismoa** edo **bioeraldakuntza**.
- Iraizketa

✓ Farmakodinamika:

Farmakoak organismoan duen funtzioa aztertzen du. Kontzentrazioaren efektu biokimiko eta fisiologikoa, eta farmakoaren jardura mekanismoa organismoan ikasten duen atala da. Dosia erabakitzeke kontutan hartu beharreko faktore garrantzitsuak honakoak dira:

- Adina.
- Sexua.
- Funtzio errenal.
- Beste farmako batzuk hartzea.

Farmakoen ekintza eta metabolismoa: farmako bat hartzerakoan, hau xurgatua izango da. Hau bere iturriaren arabera banatuko da, garraiatzaile batzuei esker (albumina esaterako). Farmako hori behin banatuta, metabolizatu eta kanporatu egiten da, normalean giblean. Prozesu hauek aztertzen dituen adarra farmakozinetika da. Farmako horrek bere iturriaren efektu bat izango du, horrek erantzun kliniko bat sortuko duelarik (guk bilatzen duguna edo bilatzen ez duguna izan daiteke). Azken atal hau farmakodinamikak aztertuko du.

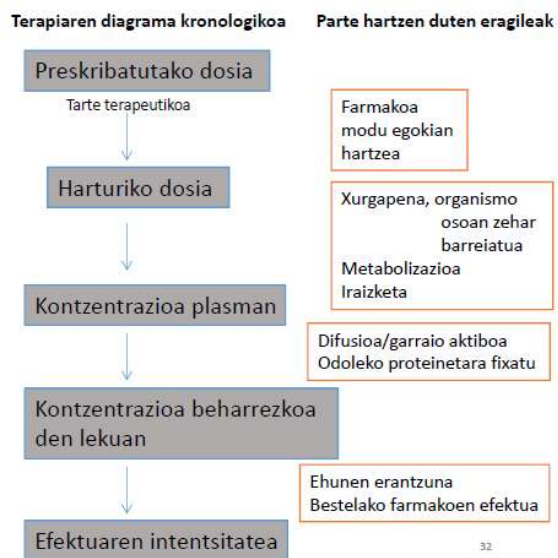


Farmako-dosia erabakitzea, bere efektua ikusten bada, erraza gerta daiteke; baina farmakoaren efektua ez denean horren erraz ikusten, dosia doitzeta eta farmakoak benetan funtzionatzen duen ikustea zaila izango da.

Plasman dagoen farmako kontzentrazioa efektuaren intentsitatearekin erlazionatuta dago, eta ez hasieran harturiko dosiarekin.

Medikuak dosi bat errezetatuko digu, helburu tarte terapeutikoan egotea izango delarik. Dosi hori modu egokian hartu behar da (askotan gaixoez ez dute modu egokian jarraitzen, eta hau izango da tarte terapeutikoaren mantentze ezaren arrazoiak). Ondoren, substantzia aktiboa bere eramailetik askatu behar da, xurgatua izan dadin. Farmako edo printzipio aktibo hori proteinetara batu edo aske gera daiteke. Horrek efektu bat eragin dezake ehun ezberdinean edo metabolizatu eta kanporatu egin daiteke.

Ehunetan kontzentrazio zehatz bat lortu behar dugu eta hori prozesu honetan parte hartzen duen faktorea izango da: difusioa edo garraio aktiboa zein proteina plasmatikoen bidezko garraioa. Hau aldatu egin daiteke eta ez da farmako horren menpekora bakarrik, beste farmako batzuen garraioa dagoenean ere aldatu egin daiteke. Albuminara batzen diren 2 farmako badaude, lotutako farmako bakoitzaren proportzioa txikiagoa izango da.

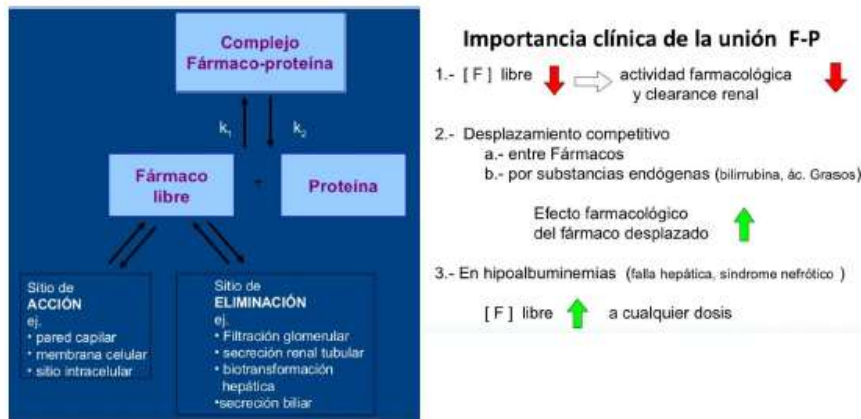


Farmakoak normalean proteina plasmatikoei batuta garraiatzen dira. Baina zergatitik aztertu behar da farmako eta proteina plasmatikoen arteko batuketak? 3 egoera ezberdin egon daitezke:

1. Farmakoaren kontzentrazioa askea murriztu egiten da proteinari batuta dagoenean. Hori dela eta, alde batek bere efektua txikiagoa izango da eta bestetik bere kanporaketa emango da.

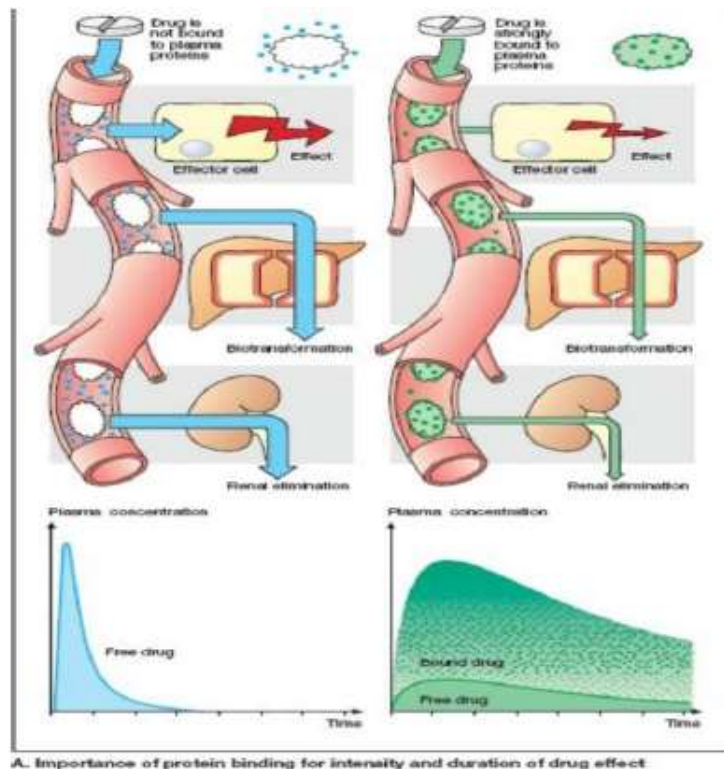
2. Hainbat farmako proteina plasmatikoei batuta garraiatu behar badira, eta 2 farmakoen kontzentrazioak altuak badira, albuminari batutakoen proportzioa txikiagoa izango da. Batek afinitate handiagoa badu afinitate txikiena duenaren odoleko kontzentrazioa handiagoa izango da.

3. Hipoalbuminemia egoeran: albuminaren kontzentrazioa murriztua dagoenean, farmakoen odoleko kontzentrazioa askea altua izango da. Hau kontutan hartu behar da tarte terapeutikoa lortzeko eta agian farmakoaren kontzentrazioa murriztu egin beharko da.



Ezkerreko grafikoa: Farmakoa proteina plasmatikoei batzen ez bada, bere kontzentrazio piko oso handia da. Oso azkar igo baina aldi berean oso azkar murrizten da, izan ere, farmako askea azkarrago metabolizatu eta iraitzen da.

Eskuineko grafikoa: Printzipio aktiboa proteinetara batzean, bere efektua mantendu egiten da, bere kontzentrazioak mantendu egiten dira eta denboran zehar egonkorragoak dira. Proteinara batuta daudenez, askapena geldoagoa izango da, ez dira horren azkar metabolizatzen eta odolean hauen kontzentrazioa mantendu egiten da.



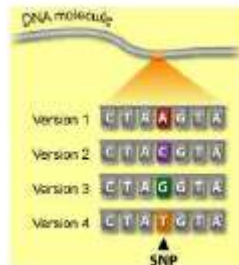
A. Importance of protein binding for intensity and duration of drug effect

MARKATZAILE FARMAKOGENETIKOAK

Farmakogenetika: farmako baten aurrean gizabanakoen aldakortasun genetikoaren eragina ikasten duen disziplina da.

Erabilgarritasunari dagokionez, gehienbat 2 alorretan erabili daiteke:

- Klinikari:
 - Farmakoaren hautaketa
 - Dosi-doiketa.
- Farmako berrien garapenean:
 - Pazienteen hautaketa.
 - Dosi-hautaketa.



Aldakortasun genetikoa: giza-genomak %99,8ko homogeneotasuna dauka. Gainerako %0,2a gizabanako aniztasunaren arduraduna da. Aldakortasun horren erantzuleak %90eko kasuetan SNPak dira. Aldakortasun genetikoaren ondorioak hauek dira:

- Proteina funtzionala: itzulpen maila murriztua, berdina edo emendatua.
- Proteina aldakortasun funtzionalarekin.

Fenotipo metabolizatzaileen eragina: polimorfismoaren bilaketa eta jarduera entzimatiakoaren ikasketa egiten da. Fenotipoaren sailkapen aleloan aldakortasunaren arabera:

- Markatzaile geldoa: 2 aleloak inaktiboak. Farmakoa metabolizatzen duen entzima aldatua dago, adibide honetan farmako horren metabolizazioaren abiadura murriztua dago. Horregatik, farmakoarrn kontzentrazio plasmaticoak oso altuak izango dira. 2.mailako efektuak gerta daitezke, odoleko kontzentrazioak tarte terapeutikotik gora daudelako.
- Metabolizatzaile bitartekoa: alelo bat aktiboa baina aktibitate murriztua duenean. Aktibitatea mantendu egiten denez, dosi terapeutikoa ere mantendu egiten da.
- Metabolizatzaile arina (normala): gutxienez alelo bat baliagarria da.
- Metabolizatzaile ultraarina: alelo funtzionalaren kopia ugari.

