

Algemene achtergrondtekst Farmacogenetica - CYP2C9

Laatst gewijzigd: 5 mei 2022

Begrippen in de farmacogenetica

Het **genotype** is de erfelijke informatie over een bepaalde eigenschap van een individu. Deze informatie bevindt zich in de genen, in het DNA dat bestaat uit nucleotiden. Het deel van het DNA met informatie voor één specifieke erfelijke eigenschap wordt **gen** genoemd. Het DNA is verdeeld in chromosomen die meestal in paren voorkomen. Een persoon heeft van een gen over het algemeen twee kopieën (**allelen**), een op elk van de chromosomen van een chromosomenpaar.

Het **fenotype** geeft aan wat de uiteindelijke verschijningsvorm van een bepaald genotype is. Dit kan de functionaliteit van een eiwit (bijvoorbeeld het enzym of de receptor) betreffen, maar ook de verschijningsvorm van een ziekte. Het fenotype vloeit voort uit het genotype dat men bezit, de mate van expressie van het desbetreffende gen en de combinatie met omgevingsfactoren zoals comedicaatie, voeding en ziekte toestanden.

Van DNA dat codeert voor een eiwit kunnen variaties bestaan in de bevolking. Variaties kunnen er toe leiden dat allelen coderen voor niet of minder actieve eiwitten. De eenvoudigste vorm van variaties zijn '**single-nucleotide polymorphisms**' (**SNP's**), waarbij een bepaald deel van een gen slechts in één nucleotide verschilt. Als een genvariant bij tenminste 1% van de bevolking voorkomt, spreekt men van een genetisch **polymorfisme**. **Wildtype** is de benaming voor het meest voorkomende actieve allel. Voor een bepaald allel kan sprake zijn van verschillende polymorfismen.

Veranderde metabole capaciteit en klinische gevolgen

Cytochroom-P450-enzymen, waartoe het isoenzym CYP2C9 behoort, zijn betrokken bij het metabolisme van veel geneesmiddelen. CYP2C9 is betrokken bij het metabolisme van ca. 10%-20% van alle geneesmiddelen [1,2].

Variaties in het gen dat codeert voor het CYP2C9-isoenzym kunnen leiden tot een verlaagde of afwezige enzymactiviteit.

Op basis van de aanwezige metabole capaciteit van het CYP2C9 kan de populatie in drie fenotypes opgedeeld worden. Omdat de resterende metabole capaciteit van de twee meest voorkomende allelen (*2 en *3) klinisch significant verschilt, worden de twee fenotypes met verlaagde metabole capaciteit verder onderverdeeld op basis van de aanwezigheid van deze of andere allelen (zie hieronder en tabel 1).

- **poor metabolizer (PM)**, sterk verlaagde metabole capaciteit (twee allelen met verminderde enzymactiviteit), onderverdeeld in (eerste drie gerangschikt op afnemende metabole capaciteit):
 - twee *2-allelen (*2/*2)
 - één *2-allel en één *3-allel (*2/*3)
 - twee *3-allelen (*3/*3)
 - twee allelen met verminderde activiteit, waarvan minimaal één geen *2 of *3 (PM ANDERS)
- **intermediate metabolizer (IM)**, verlaagde metabole capaciteit (één allel met verminderde enzymactiviteit en één allel met normale enzymactiviteit), onderverdeeld in (eerste twee gerangschikt op afnemende metabole capaciteit):
 - allel met verminderde enzymactiviteit is *2 (*1/*2)
 - allel met verminderde enzymactiviteit is *3 (*1/*3)
 - allel met verminderde enzymactiviteit is noch *2 noch *3 (IM ANDERS)
- **extensive metabolizer (EM)**, 'normale' metabole capaciteit (twee allelen met normale enzymactiviteit) (*1/*1).

Het verschil in metabole capaciteit kan therapeutische consequenties hebben wanneer plasmaspiegel en effect of het optreden van bijwerkingen aan elkaar gerelateerd zijn. Een aanpassing van de standaarddosage of de keuze voor een ander geneesmiddel kan dan nodig zijn.

Omdat het genotype slechts voor een deel de metabole capaciteit bepaalt zijn adviezen voor dosisaanpassing op basis van het genotype niet meer dan een handvat om de gewenste plasmaconcentratie te bereiken. Voor stoffen waarvoor monitoring gebruikelijk is en plasmaspiegel en effect of bijwerkingen gerelateerd zijn, kan therapeutisch drug monitoring (TDM) nuttig zijn om de dosering te optimaliseren.

Tabel 1. Genotype-fenotypevertaling

genotype		op basis van genotype voorspeld fenotype (farmacogeneticacontra-indicatie)
omschrijving	voorbeelden	
twee allelen met normale enzymactiviteit	*1/*1, *1/*9	*1/*1
*2 en één allel met normale enzymactiviteit	*1/*2	*1/*2
*3 en één allel met normale enzymactiviteit	*1/*3	*1/*3
één allel met verminderde enzymactiviteit anders dan *2 en *3 en één allel met normale enzymactiviteit	*1/*8, *1/*11	genotype anderszins - fenotype interm.metab (verkort: IM ANDERS)
twee *2-allelen	*2/*2	*2/*2
één *2- en één *3-allel	*2/*3	*2/*3
twee *3-allelen	*3/*3	*3/*3
twee allelen met verminderde enzymactiviteit, waarvan minimaal één anders dan *2 en *3	*2/*8, *3/*11, *8/*11	genotype anderszins - fenotype poor metab (verkort: PM ANDERS)

Genotypering

Bij genotypering wordt het genotype vastgesteld. Het geeft aan welke allelen van het gen voor CYP2C9 het geteste individu bezit. Elk allel heeft een naam die bestaat uit een * en een nummer, een voorbeeld van een mogelijk CYP2C9-genotype is dan ook CYP2C9*1/*3.

Voor CYP2C9 bestaan zeer veel variaties, er zijn zo'n 30 verschillende allelvarianten geïdentificeerd/beschreven in de literatuur. De belangrijkste staan in tabel 2, ook de functionaliteit is hierin opgenomen. Bij genotypering wordt meestal gescreend op slechts de meest voorkomende allelvarianten. Hierdoor kan het voorkomen dat het gerapporteerde genotype afwijkt van het werkelijke genotype.

Tabel 2. CYP2C9-allelen en metabole capaciteit [3,6,7,8]

allelnummer	metabole capaciteit
*1	normaal
*2	verminderd
*3	(vrijwel) afwezig
*4	verminderd
*5	verminderd
*6	afwezig
*7	onbekend
*8	verminderd
*9	normaal
*10	onbekend
*11	verminderd
*12	verminderd
*13	afwezig

Voor in ieder geval de variantallelen *2 en *3 geldt dat er grote substraat-specifieke verschillen in metabolisme zijn. Bij CYP2C9*2 is de substraataffiniteit niet significant veranderd, maar de maximale omzettingssnelheid (V_{max}) is ongeveer de helft van die van CYP2C9*1. Bij variantallel CYP2C9*3 zijn zowel de Michaelis-Mentenconstante K_m als de maximale omzettingssnelheid V_{max} significant veranderd t.o.v. CYP2C9*1 (resp. verhoogd en verlaagd) [2,4].

Etnische variatie in prevalentie genotypes en allelfrequentie

In het Kaukasische ras hebben van de variantallelen vooral *2 en *3 een hoge prevalentie. Tussen de verschillende Kaukasische populaties bestaat een grote variatie in de frequentie van voorkomen. Voor *2 varieert deze van 8% tot 19% en voor *3 van 3% tot 16% [1]. Deze allelen hebben een veel lagere prevalentie in de Afrikaanse en Oost-Aziatische bevolkingsgroepen. Andere allelen (*5, *6, *8 en *11) komen juist veel meer voor bij de Afrikaanse bevolkingsgroep [2,9].

Tabel 3. Etnische variatie in prevalentie genotypes[#] en allelfrequenties [1,2,4,5,9]

bevolkings-groep	gebied of subgroep	prevalentie genotype (%)						allelfrequentie (%)						
		*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3	*2	*3	*4	*5	*6	*8	*11
Kaukasisch		66,6 (42-78)	18,0 (12-29)	11,4 (4,7-24,2)	1,2 (0,6-3,6)	1,5 (0,5-6,1)	0,5 (0,09-2,6)	11 (8-19)	7 (3-16)	0	0	0	?	0,4
	Nederland [1]	58,7	21,8	14,1	2,0	2,6	0,8	14,2	9,2					
	Finland	66,7	18,6	10,3	1,3	1,4	0,4	11,4	6,3	0	0	0	0	0,6
	Europa zonder Finland	64,5	20,2	10,9	1,6	1,7	0,5	12,6	6,8	0,002	0,005	0,002	0,04	0,26
Aziatisch		77,4-96,0	0-7,5	3,8-14,7	0-0,2	0-0,6	0,04-0,6	0-4	2-8	?	0	0	?	?
	Oost-Azië	93,4	0,08	6,4	< 0,001	0,003	0,11	0,04	3,3	0,015	0	0	0,01	0,005
	Zuid-Azië	70,5	7,9	18,5	0,2	1,0	1,2	4,7	11,0	0	0,003	0	0,07	0,25
Afrikaans		66,1-72,3	4,9-6,7	3,3-3,4	0,09-0,16	0,12-0,16	0,04	3-4	2	0	0-1,8	0,6-1,5	6,7	2,7
	Afrikaans/Afro-Amerikaans	75,0	3,8	2,1	0,05	0,05	0,01	2,2	1,2	0,004	1,1	1,0	6,0	1,9
Latijns-Amerikaans/Amerikaans, gemengde etniciteit		79,0	12,1	6,8	0,5	0,5	0,14	6,8	3,8	0	0,06	0,03	0,2	0,2
Asjkenazisch joods		61,0	21,1	13,1	1,8	2,3	0,7	13,5	8,4	0	0	0	0	0

[#]: berekend uit de allelfrequenties.

Noot: Volgens de richtlijn van de Association for Molecular Pathology en College of American Pathologists moeten bij genotypering van CYP2C9 minimaal de allelen *2, *3, *5, *6, *8 en *11 worden bepaald [10].

Literatuur

1. Xie HG, Prasad HC, Kim RB, Stein CM. CYP2C9 allelic variants: ethnic distribution and functional significance. Adv Drug Deliv Rev. 2002 Nov 18;54:1257-70.
2. Kirchheiner J, Brockmüller J. Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. Clin Pharmacol Ther. 2005;77:1-16.
3. <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c9.htm> (voorloper van PharmVar (<https://www.pharmvar.org/genes>)), geraadpleegd op 13 juni 2016.
4. Kirchheiner J, Tsahuridu M, Jabrane W, Roots I, Brockmüller J. The CYP2C9 polymorphism: from enzyme kinetics to clinical dose recommendations. Personalized Med. 2004;1:63-84.
5. Jose R, Chandrasekaran A, Sam SS, Gerard N, Chanolean S, Abraham BK, Satyanarayanamoorthy K, Peter A, Rajagopal K. CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms: frequencies in the south Indian population. Fundam Clin Pharmacol. 2005;19:101-5.
6. Rettie AE, Farin FM, Beri NG, Srinouanprachanh SL, Rieder MJ, Thijssen HH. A case study of acenocoumarol sensitivity and genotype-phenotype discordancy explained by combinations of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9. Br J Clin Pharmacol. 2006;62:617-20.
7. <https://www.pharmgkb.org/gene/PA126#tabRelated>, geraadpleegd op 29 juni 2016.
8. <https://www.pharmvar.org/genes>, geraadpleegd op 5 mei 2022.

9. genome aggregation database (gnomAD) v2.1.1, <https://gnomad.broadinstitute.org>.
10. Pratt VM et al. Recommendations for clinical CYP2C9 genotyping allele selection: a joint recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists. J Mol Diagn 2019;21:746-55.