

Algemene achtergrondtekst farmacogenetica – UGT1A1

Laatst gewijzigd: 18 april 2023

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 bijvoorbeeld 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 ten minste 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.

Het DNA bevat de informatie voor de aanmaak van eiwitten. Voor de vorming van eiwitten wordt het DNA eerst afgelezen. De **promotor** vormt het startpunt voor dit aflezen en is dus het deel van het gen dat de expressie reguleert. De **TATA-box** is een onderdeel van de promotor waarin de basepaarvolgorde 'TATA' veel voorkomt. We spreken van een **tandem repeat** als een aantal basen in tandem gerepeteerd wordt (herhalend motief).

Veranderde metabole capaciteit en klinische gevolgen

Uridine difosfaat-glucuronosyltransferases (UGT), waartoe het isoenzym UGT1A1 behoort, zijn betrokken bij de glucuronidering van veel geneesmiddelen en endogene substraten. De UGT-superfamilie is verdeeld in de UGT1- en UGT2-familie. Voor UGT1 zijn de functionele eiwitten UGT1A1, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A9 en UGT1A10 bekend. UGT1A1 katalyseert de glucuronidering van bilirubine, het komt tot expressie in verschillende weefsels, waaronder lever, darmen en maag [1].

Variaties in het gen dat codeert voor UGT1A1 kunnen leiden tot een verlaagde, verhoogde of afwezige enzymactiviteit.

Het verschil in metabole capaciteit kan therapeutische consequenties hebben wanneer de plasmaconcentratie gerelateerd is aan het effect of het optreden van bijwerkingen. Een aanpassing van de standaarddosering 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.

Genotypering

Bij genotypering wordt het genotype vastgesteld. Het geeft aan welke allelen van het gen voor UGT1A1 het geteste individu bezit. Elk allel heeft een naam die bestaat uit een ster (*) en een nummer, een voorbeeld van een mogelijk UGT1A1 genotype is UGT1A1*1/*28.

Voor UGT1A1 bestaan zeer veel variaties, meer dan 60 verschillende allelvarianten zijn geïdentificeerd/ beschreven in de literatuur [2]. Een aantal hiervan staat in Tabel 1, ook de functionaliteit is aangegeven. Veelbestudeerde polymorfismen voor UGT1A1 betreffen polymorfismen in de promotor-regio van het UGT1A1-gen. Het aantal 'TA' tandem repeats in de TATA-box van de promotor-regio kan variëren. De enzymactiviteit neemt af bij een toenemend aantal TA-repeats. Zie ook tabel 2. De variant *28, die leidt tot een verminderde

UGT1A1-activiteit door een verminderde aanmaak van het enzym, is de belangrijkste UGT1A1-variant in Kaukasische bevolkingsgroepen.

In Aziatische bevolkingsgroepen is *6, die ook tot een verminderde UGT1A1-activiteit leidt, de belangrijkste UGT1A1-variant. Bij *6 is er sprake van de nucleotidevariatie 211G>A, die leidt tot wijziging van het 71^e aminozuur van het enzym van glycine naar arginine. Het gewijzigde enzym is minder actief.

Hoewel *28 en *6 een vergelijkbaar effect op de UGT1A1-activiteit lijken te hebben, lijkt *28 het risico op hyperbilirubinemie en het syndroom van Gilbert sterker te verhogen dan *6. Het syndroom van Gilbert wordt gekarakteriseerd door normale leverfunctiewaarden en normale leverhistologie, maar een afgenomen klaring van bilirubine uit het bloed en milde geelzucht, die meestal in ernst fluctueert, vooral na vasten [3]. Een studie in 63 Japanse patiënten met het syndroom van Gilbert, vond dat 33% van deze patiënten homozygoot was voor *28 (genotype *28/*28), 17% heterozygoot voor zowel *28 als *6 (genotype *6/*28) en 9% homozygoot voor *6 (genotype *6/*6) [4]. Dit ondanks dat de frequentie van *6 in de Japanse bevolking hoger is dan die van *28. Evenzo vond een studie in 219 Koreaanse patiënten, waarin de frequenties van *28 en *6 respectievelijk 11% en 19% waren, wel meer ernstige hyperbilirubinemie (totaal bilirubine > 3,1 mg/dl) bij gebruik van de UGT1A1-remmer atazanavir voor dragers van *28, maar niet voor dragers van *6 [5]. De reden voor dit verschil is mogelijk dat door een sterk linkage disequilibrium, het *28-allel nog drie andere genvarianten bevat die zijn geassocieerd met hyperbilirubinemie (nucleotidevarianties -66T>C in de promotorregio van UGT1A3, -57T>G in de promotorregio van UGT1A7 en een variatie die het 129^e en 131^e aminozuur van UGT1A7 wijzigt van respectievelijk asparagine en arginine in lysine) [6].

Bij genotypering screent men meestal op aanwezigheid van de meest voorkomende allelvarianten. Hierdoor kan het voorkomen dat het gerapporteerde genotype afwijkt van het werkelijke genotype.

Tabel 1. UGT1A1-allelen en metabole capaciteit [2]

metabole capaciteit	allelnummer
toegenomen functionaliteit	*36
volledig functioneel	*1 (= wild-type, wt)
verminderd functioneel	*6 t/m *9 *12 *27 t/m *30 *32 t/m *35 *37
volledig disfunctioneel (nul-allelen)	*2 t/m *5 *10 t/m *11 *13 t/m *26 *31

Tabel 2. Polymorfismen in UGT1A1-promotor [2]

allelnummer	aantal TA-repeats	TATA-box
*1	TA ₆	[A(TA) ₆ TAA]
*28	TA ₇	[A(TA) ₇ TAA]
*36	TA ₅	[A(TA) ₅ TAA]
*37	TA ₈	[A(TA) ₈ TAA]

Genotype-fenotypevertaling

Op basis van de aanwezige metabole capaciteit van UGT1A1 kan de populatie in drie fenotypes opgedeeld worden. Omdat in de Kaukasische bevolkingsgroep met name variantallel *28 voorkomt en van dit allel ook de meeste gegevens bekend zijn, worden de twee fenotypes met verlaagde metabole capaciteit verder onderverdeeld op basis van of *28 al dan niet de enige genvariant is die tot een verlaagde metabole capaciteit leidt. Voor het allel dat leidt tot een verhoogde metabole capaciteit (*36) zijn er momenteel geen gegevens dat deze leidt tot klinisch relevante effecten. Daarom wordt deze bij de indeling vooralsnog beschouwd als allel met een normale functionaliteit (het wildtype-allel *1).

De genotype-fenotypevertaling is hieronder (en in tabel 3) weergegeven:

- normal metaboliser (NM, *1/*1), 'normale' metabole capaciteit (twee allelen met normale (of verhoogde) enzymactiviteit) (*1/*1 (TA₆/TA₆) (normal metaboliser))
- intermediate metaboliser (IM), verlaagde metabole capaciteit (één allel met verminderde enzymactiviteit en één allel met normale (of verhoogde) enzymactiviteit), onderverdeeld in *28 of een ander allel met verlaagde enzymactiviteit:
 - allel met verminderde enzymactiviteit is *28 (*1/*28)

- allel met verminderde enzymactiviteit is niet *28 (IM ANDERS)
- poor metabolizer (PM), sterk verlaagde metabole capaciteit (twee allelen met verminderde enzymactiviteit), onderverdeeld in alleen *28 of (ook) een ander allel met verlaagde enzymactiviteit:
 - twee *28-allelen (*28/*28)
 - minimaal één van de 2-allelen met verlaagde enzymactiviteit is niet *28 (PM ANDERS)

Tabel 3. Genotype-fenotypevertaling

genotype		op basis van genotype voorspeld fenotype (farmacogeneticacontra-indicatie)
omschrijving	voorbeelden	
twee allelen met normale (of verhoogde) enzymactiviteit	*1/*1, *1/*36	*1/*1 (TA6/TA6) (normal metaboliser) (verkort: *1/*1 (TA6/TA6) (NM))
*28 en één allel met normale (of verhoogde) enzymactiviteit	*1/*28, *28/*36	*1/*28 (TA6/TA7)
één allel met verminderde enzymactiviteit anders dan *28 en één allel met normale (of verhoogde) enzymactiviteit	*1/*6, *1/*37, *36/*37	genotype anderszins - fenotype interm.metab (verkort: IM ANDERS)
twee *28-allelen	*28/*28	*28/*28
twee allelen met verminderde enzymactiviteit, waarvan minimaal één anders dan *28	*6/*6, *6/*28, *28/*37	genotype anderszins - fenotype poor metab (verkort: PM ANDERS)

Etnische variatie in prevalentie genotypes

De frequentie van voorkomen van de verschillende UGT1A1-allelen kent een sterke variatie tussen etnische groeperingen.

Globaal genomen komt het genotype *28/*28 (TA₇/TA₇) veelvuldig voor bij inwoners van het Indiase subcontinent (Srilanka 24%, India en Bangladesh 19%) en veel minder in de rest van Azië (2-10%). Binnen Europa varieert de prevalentie sterk, zie ook tabel 3.

Bij Aziatische bevolkingsgroepen komt het variantallem *6 vaak voor [11-13]. Bij Japanners is de frequentie van *6 22,2% en de frequentie van *28 10,4% [11]. Bij deze bevolkingsgroepen levert genotypering voor alleen *28 onvoldoende informatie over het genotype.

Tabel 4. Etnische variatie in prevalentie genotypes en frequentie allelen [7,8,9,10,11,14]

bevolkings-groep/ gebied	prevalentie genotype (%)								allelfrequentie (%)		
	*1/*1 TA ₆ / TA ₆	*1/*28 TA ₆ / TA ₇	*28/*28 TA ₇ / TA ₇	*36/*1 TA ₅ / TA ₆	*36/*28 TA ₅ / TA ₇	*36/*37 TA ₅ / TA ₈	*1/*37 TA ₆ / TA ₈	*28/*37 TA ₇ / TA ₈	*28	*6	*37
Kaukasisch	34-38	46-55	11-13	0-2	0	0	0	0-2	33-36		0-2,8
Nederland (Kaukasiërs)	37	54	9						36		
Europa	30-50	40-60	5-15						22-39		
Europa (zonder Finland)									32	0,2	0,07
Finland									42	4,6	0,05
Afrika	20-60	30-50	6-18	4-12	7-8	1-2	3-8	1-14	24-42		1,2- 29
Afrikaans- Amerikaans	26	33-37	13-19	0-2	5	3	4-15	5-6	36-44		5,7-8,3
Afrikaans/ Afrikaans- Amerikaans									40	0,07	5
Azië	25-75	15-60	2-20	0	0	0	0	0	14-45		0
Oost-Azië									12	15,3	
Japan									10,4	22,2	
Zuid-Azië									41	2,0	0,2
Zuid- Amerika	55	30	12						27		
Latijns- Amerikaans/ Amerikaans,									31	2,4	0,4

gemengde etniciteit											
Pacific	75-95	5-20	2						4,5-12		
Asjkenazisch joods									38	0,5	

Literatuur

1. Nagar S, Blanchard RL. Pharmacogenetics of uridine diphosphoglucuronosyltransferase (UGT) 1A family members and its role in patient response to irinotecan. *Drug Metab Rev* 2006;38:393-409.
2. <http://galien.pha.ulaval.ca/alleles/UGT1A/UGT1A1.htm> geraadpleegd op 4 oktober 2006.
3. Gilbert Syndrome. <https://www.omim.org/entry/143500> geraadpleegd op 18 mei 2023.
4. Takeuchi K et al. Genetic polymorphisms of bilirubin uridine diphosphate-glucuronosyltransferase gene in Japanese patients with Crigler-Najjar syndrome or Gilbert's syndrome as well as in healthy Japanese subjects. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1023-28.
5. Park WB et al. Genetic factors influencing severe atazanavir-associated hyperbilirubinemia in a population with low UDP-glucuronosyltransferase 1A1*28 allele frequency. *Clin Infect Dis* 2010;51:101-6.
6. Lankisch TO et al. Gilbert's disease and atazanavir: from phenotype to UDP-glucuronosyltransferase haplotype. *Hepatology* 2006;44:1324-32.
7. Premawardhena A, Fisher CA, Liu YT, Verma IC, de Silva S, Arambepola M, Clegg JB, Weatherall DJ. The global distribution of length polymorphisms of the promoters of the glucuronosyltransferase 1 gene (UGT1A1): hematologic and evolutionary implications. *Blood Cells Mol Dis* 2003;31:98-101.
8. Innocenti F, Grimsley C, Das S, Ramirez J, Cheng C, Kuttub-Boulos H, Ratain MJ, Di Rienzo A. Haplotype structure of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 promoter in different ethnic groups. *Pharmacogenetics*. 2002;12:725-33.
9. Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:8170-4.
10. Bosch TM, Doodeman VD, Smits PH, Meijerman I, Schellens JH, Beijnen JH. Pharmacogenetic screening for polymorphisms in drug-metabolizing enzymes and drug transporters in a Dutch population. *Mol Diagn Ther*. 2006;10:175-85.
11. Akiyama Y et al. Genetic testing for UGT1A1*28 and *6 in Japanese patients who receive irinotecan chemotherapy. *Ann Oncol* 2008;19:2089-90.
12. Teh LK et al. Polymorphisms of UGT1A1*6, UGT1A1*27 & UGT1A1*28 in three major ethnic groups from Malaysia. *Indian J Med Res* 2012;136:249-59.
13. Sung C et al. Pharmacogenetic risk for adverse reactions to irinotecan in the major ethnic populations of Singapore: regulatory evaluation by the health sciences authority. *Drug Saf* 2011 1;34:1167-75.
14. genome aggregation database (gnomAD) v2.1.1 (*6) en v3.1.1 (*28 en *37), <https://gnomad.broadinstitute.org>.