

Algemene achtergrondtekst Farmacogenetica – VKORC1

Laatst gewijzigd: 13 juli 2018

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. Dit betekent dat een individu van de meeste genen twee exemplaren (twee **allelen**) bezit. Elk allel is gelegen op één 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.

De meeste menselijke genen zijn opgebouwd uit coderende gedeeltes (**exonen**) afgewisseld met niet-coderende gedeeltes (**intronen**). De **promoter** is een gedeelte voorafgaand aan het gen, dat met name verantwoordelijk is voor het regelen van de activiteit (expressie) van het gen. Variaties in exonen leiden meestal tot variaties in het eiwitproduct. Variaties in promoters of intronen – de niet coderende gedeeltes van het gen – leiden in de regel niet tot variaties in het eiwitproduct. Wel kunnen promoters en intronen, en daarmee variaties in deze gebieden, de hoogte van de productie van het eiwit beïnvloeden.

Polymorfismen op verschillende posities binnen een gen kunnen gekoppeld zijn, d.w.z. dat ze altijd samen overerven. Men spreekt dan van een **haplotype**: een deel van het erfelijk materiaal dat als een geheel overerft. Voor het aan elkaar gekoppeld zijn van polymorfismen, waardoor ze niet onafhankelijk van elkaar overerven, wordt in de literatuur vaak de Engelse term 'linkage disequilibrium' gebruikt.

Veranderingen in (de productie van) het doeleiwit en klinische gevolgen

Vitamine K is een essentiële cofactor voor de carboxylering van glutaminezuurresiduen op stollingsfactoren II, VII, IX en X en de anti-stollingseiwitten C, S en Z. Vitamine K is inactief in de geoxideerde vorm (vitamine-K-2,3-epoxide) en actief in de gereduceerde vorm (vitamine-K-hydrochinon). Het enzym vitamine-K-2,3-epoxide-reductase (VKOR) regenereert inactief vitamine K tot de actieve vorm. Cumarines remmen VKOR en zorgen op deze wijze voor een verminderde stollingsactiviteit.

VKOR is een enzymcomplex bestaande uit meerdere eiwitketens. Een van deze ketens wordt VKOR, subeenheid 1 (VKORC1) genoemd. Variaties in het VKORC1-gen kunnen leiden tot een verminderde productie van VKORC1 en daarmee van VKOR [2] en op deze wijze het effect van cumarines verhogen.

Genotypering

Bij genotypering wordt het genotype vastgesteld. Het geeft aan welke allelen van het gen voor VKORC1 het geteste individu bezit.

In het VKORC1-gen zijn verschillende polymorfismen gevonden. Van deze polymorfismen blijken twee gekoppelde polymorfismen (-1639G>A en 1173C>T) voldoende te zijn voor verklaring van de variatie in cumarinegevoeligheid ten gevolge van verschillen in het VKORC1-gen [1]. -1639G>A betekent dat nucleotide -1639 van het VKORC1-gen guanosine (G) is in het wildtype en adenosine (A) in het variantallel. 1173C>T betekent dat nucleotide 1173 van het VKORC1-gen cytidine (C) is in het wildtype en thymidine (T) in het variantallel. Nucleotide -1639 ligt in de promoter van het gen, nucleotide 1173 in een intron. Variantallelen (-1639A/1173T) zijn geassocieerd met lagere benodigde dagdoses cumarine dan wildtype allelen (-1639G/1173C). Omdat beide polymorfismen gekoppeld zijn, is voor genotypering slechts vaststelling van één polymorfisme

nodig. In Kaukasische bevolkingsgroepen zijn voor de variantallelen frequenties gevonden variërend van 37% tot 45,8% [1-5].

Momenteel is er nog geen standaardnotatie voor de bovengenoemde wildtype en variant VKORC1-allelen. Tabel 1 geeft een overzicht van de gebruikte notaties.

Aanvankelijk werden op basis van de polymorfismen van nucleotiden -2659, -1639, 497, 698, 1173, 1542 en 3730 verschillende VKORC1-haplotypes (H1-H9) vastgesteld en voor het Europees Kaukasische ras de erfelijke klassen A en B [2]. Haplotype H1 en H2 (beiden variantallelen oftewel -1639A/1173T) vormen hierbij erfelijke klasse A en haplotype H7, H8 en H9 (alledrie wildtype allelen oftewel -1639G/1173C) vormen klasse B. Haplotypes H3 tot en met H6 zijn zeldzaam bij het Kaukasische ras (kleiner of gelijk aan 1%).

Tabel 1. Overzicht van de gebruikte notaties voor het variant- en wildtype allel van VKORC1.

Erfelijke klasse	VKORC1-haplotypes	Polymorfismen*	Verkorte weergave allelen	Farmacologische respons
A	H1, H2	-1639A/1173T (oude benaming**: 3673A/6484T)	T	Verhoogde gevoeligheid voor cumarines
B	H7, H8, H9	-1639G/1173C (oude benaming**: 3673G/6484C)	C	Normale gevoeligheid voor cumarines

* Deze polymorfismen zijn tot nu toe altijd gekoppeld gevonden. Bepaling van een van beide polymorfismen volstaat dus voor de genotypering.

** In de oude benaming werden nucleotiden genummerd vanaf het eerste nucleotide van het geïsoleerde DNA-fragment met het humane VKORC1-gen. Dit is later vervangen door de meer gebruikelijke nummering vanaf het eerste nucleotide van het ATG-startcodon. In deze nummering worden de hieraan voorafgaande nucleotiden – waaronder die van het promotergebied - met een minteken aangeduid.

Etnische variatie in prevalentie van genotypes en haplotypes

Etnische variatie in prevalentie van genotypes en haplotypes is onderzocht in Amerikanen van Europese, Aziatische of Afrikaanse afkomst [2]. Hierbij zijn significante verschillen gevonden tussen deze drie bevolkingsgroepen.

Vrijwel alle mensen van Europese en Aziatische afkomst behoren ofwel tot erfelijkheidsklasse A ofwel tot erfelijkheidsklasse B. Hierbij komt erfelijkheidsklasse A (en dus een verhoogde gevoeligheid voor cumarines) voor bij een minderheid van de personen van Europese afkomst en bij een grote meerderheid van de personen van Aziatische afkomst.

Van de mensen van Afrikaanse afkomst valt slechts ongeveer 2/3^e binnen de erfelijkheidsklassen A en B. Bij hen is er nog een grote derde groep (38%) bestaande uit andere haplotypes. In de literatuur is niet vermeld in hoeverre deze 'andere haplotypes' bestaan uit wildtype (-1639G/1173C) of variant (-1639A/1173T) allelen. Wel is uit onderzoek gebleken dat personen van Afrikaanse afkomst gemiddeld hogere dagdoses nodig hebben dan personen van Europese afkomst.

Tabel 2 bevat een overzicht van de prevalentiegegevens.

afkomst	Prevalentie haplotype/erfelijkheidsklasse (in %)			
	Klasse A (H1, H2)	Klasse B (H7, H8, H9)	Totaal Klasse A en B	Overige haplotypes
Europees (n=119)	37	58	96	4
Aziatisch (n=120)	89	10	99	1
Afrikaans (n=96)	14	49	62	38

Tabel 2. Etnische variatie in prevalentie haplotypes/erfelijkheidsklassen [2]

Literatuur

1. Bodin L, Verstuyft C, Tregouet DA, Robert A, Dubert L, Funck-Brentano C, Jaillon P, Beaune P, Laurent-Puig P, Becquemont L, Lorient MA. Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity. *Blood*. 2005; 106(1):135-40.
2. Rieder MJ, Reiner AP, Gage BF, Nickerson DA, Eby CS, McLeod HL, Blough DK, Thummel KE, Veenstra DL, Rettie AE. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose. *N Engl J Med*. 2005;352(22):2285-93.
3. D'Andrea G, D'Ambrosio RL, Di Perna P, Chetta M, Santacroce R, Brancaccio V, Grandone E, Margaglione M. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin. *Blood*. 2005;105(2):645-9.

4. Geisen C, Watzka M, Sittinger K, Steffens M, Daugela L, Seifried E, Muller CR, Wienker TF, Oldenburg J. VKORC1 haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnic variability of oral anticoagulation. *Thromb Haemost.* 2005;94(4):773-9.
5. Schalekamp T, Brasse BP, Roijers JF, Chahid Y, van Geest-Daalderop JH, de Vries-Goldschmeding H, van Wijk EM, Egberts AC, de Boer A. VKORC1 and CYP2C9 genotypes and acenocoumarol anticoagulation status: interaction between both genotypes affects overanticoagulation. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(1):13-22.