

Algemene achtergrondtekst Farmacogenetica – CYP3A5

Laatst gewijzigd: 16 april 2024

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**), één 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.

Veranderde metabole capaciteit en klinische gevolgen

Cytochroom P450 enzymen, waartoe het iso-enzym CYP3A5 behoort zijn betrokken bij het metabolisme van veel geneesmiddelen. CYP3A5 en het verwante enzym CYP3A4 zijn samen betrokken bij het metabolisme van 50-60% van alle geneesmiddelen [1-2].

Variaties in het gen dat codeert voor het CYP3A5-iso-enzym kunnen ertoe leiden, dat de enzymactiviteit verminderd of zelfs helemaal afwezig is.

Op basis van de aanwezige metabole capaciteit van het CYP3A5 kan de populatie in drie fenotypes opgedeeld worden:

- CYP3A5-non-expresser, geen metabole capaciteit (twee allelen die leiden tot afwezige (of verminderde) metabole activiteit);
- heterozygote CYP3A5-expresser, verlaagde metabole capaciteit (één allel dat leidt tot 'normale' metabole capaciteit en één allel dat leidt tot afwezige (of verminderde) metabole capaciteit);
- homozygote CYP3A5-expresser, 'normale' metabole capaciteit (twee allelen die leiden tot 'normale' metabole capaciteit).

In tegenstelling tot bij de meeste andere polymorfe enzymen, komt voor CYP3A5 niet het fenotype met de 'normale' metabole activiteit, maar het fenotype zonder metabole capaciteit het meest voor in de Kaukasische en Aziatische bevolking (zie ook de paragraaf over etnische variatie).

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 dosis 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.

Genotypering

Bij genotypering wordt het genotype vastgesteld. Het geeft aan welke allelen van het gen voor CYP3A5 het geteste individu bezit. Elk allel heeft een naam die bestaat uit een * en een nummer, een voorbeeld van een mogelijk CYP3A5 genotype is dan ook CYP3A5*1/*3.

Voor CYP3A5 zijn meer dan 10 verschillende allelvarianten geïdentificeerd/beschreven in de literatuur. De belangrijkste staan in tabel 1, 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 (zie ook het document 'Onzekerheden in genotyperingsuitkomsten' in de KNMP Kennisbank). Bij CYP3A5 is het *3-allel het meest voorkomende variantallel. Bij mensen van Afrikaanse afkomst komen daarnaast het *6- en *7-allel veel voor.

Tabel 1. CYP3A5-allelen en metabole capaciteit [2, 5]

allelnummer	metabole capaciteit
*1	normaal
*3	afwezig
*6	afwezig
*7	afwezig

Etnische variatie in prevalentie genotypes en allelfrequentie

Omdat de frequentie van het *3-allel in Kaukasiërs zeer hoog is, is de overgrote meerderheid van de Kaukasiërs CYP3A5 non-expresser. Bij Aziaten en Latijns-Amerikanen is het *3-allel ook het meest voorkomende allel, maar komt het in een lagere frequentie voor. Hierdoor is ongeveer de helft van deze bevolkingsgroepen CYP3A5-nonexpresser. Bij Afrikanen is ondanks de aanwezigheid van extra allelen, die tot een inactief enzym leiden (*6 en *7), *1 het meest voorkomende allel. Als gevolg hiervan is de minderheid van de mensen van Afrikaanse afkomst CYP3A5 non-expresser.

Tabel 2. Etnische variatie in prevalentie voorspelde fenotypes en allelfrequentie [1-4, 6,7]

bevolkingsgroep	gebied of subgroep	prevalentie voorspeld fenotype (%)			allelfrequentie (%) [@]			
		non-expresser	hetero-zygous expresser	homo-zygous expresser	*1	*3	*6	*7
Kaukasisch		49-86	13-42	0,5-9	7-30	70-93	0	0
	Nederland [1,4]	83,7	15,6	0,7	8,5	91,4	0,1	0
	Europa	85,6	13,8	0,6	7,4	92,4	0,15	0
	Europa zonder Finland	86,9	12,6	0,5	6,8	93,1	0,09	0,04
	Finland	87,4	12,2	0,4	6,5	93,5	0	0
Aziatisch		49-56	37-42	6-9	25-30	70-75	0	0
	Oost-Azië	52,5	39,9	7,6	27,6	72,4	0	0,02
	Zuid-Azië	49,0	42,0	9,0	30,0	69,9	0,06	0,04
	Centraal/Zuid-Azië	45,3	44,0	10,7	32,7	67,3	0	
Afrikaans	Afrikaans/Afro-Amerikaans	28,1	49,8	22,1	47,0	30,5	12,4	10,1
	Afrika onder de Sahara	27,0	49,9	23,0	48,0	24,1	19,3	8,6
	Afro-Amerikaans/Afrikaans-Caribisch	29,9	49,6	20,5	45,3	31,6	11,1	12,0
Latijns-Amerikaans		58,5	36,0	5,5	17,3	76,5	3,7	2,5
	Amerikaans, gemengde etniciteit	65,8	30,6	3,6	18,9	77,9	2,3	0,9
Arabisch	Midden-Oosten	83,7	15,6	0,7	8,5	88,0	3,5	0
Asjkenazisch joods		84,3	15,0	0,7	8,2	91,8	0	0
Amish		87,0	12,5	0,5	6,7	93,3	0	0

[#] De prevalenties van de voorspelde fenotypes zijn berekend uit de gevonden allelfrequenties.

[@] De frequentie van *1 is berekend als de frequentie van niet-*3, niet-*6 en niet-*7.

Noot: Volgens de richtlijn van de Association for Molecular Pathology moeten bij genotypering van CYP3A5 minimaal de allelen *3, *6, en *7 worden bepaald [8].

Literatuur

1. van Schaik RHN et al. CYP3A5 variant alleles in Dutch Caucasians. Clin Chem 2002; 48:1668–1671.
2. Xie HG et al. Genetic variability in CYP3A5 and its possible consequences. Pharmacogenomics 2004;5:243-72.
3. Roy JN et al. CYP3A5 genetic polymorphisms in different ethnic populations. Drug Metab Dispos 2005; 33:884–887.
4. Shuker N et al. A randomized controlled trial comparing the efficacy of Cyp3a5 genotype-based with body-weight-based tacrolimus dosing after living donor kidney transplantation. Am J Transplant 2016;16:2085-96.
5. <https://www.pharmvar.org/gene/CYP3A5>, geraadpleegd op 18 maart 2024.
6. <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-tacrolimus-and-cyp3a5>, geraadpleegd op 6 januari 2020.
7. genome aggregation database (gnomAD) v3.1.2. <https://gnomad.broadinstitute.org>.
8. Pratt VM et al. CYP3A4 and CYP3A5 genotyping recommendations: a joint consensus recommendation of the Association for Molecular Pathology, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association,

