

Algemene achtergrondtekst Farmacogenetica - CYP2C19

Laatst gewijzigd: 16 november 2021

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.

De **promoter** is een gebied voorafgaand aan het gen, dat met name verantwoordelijk is voor het reguleren van de activiteit (expressie) van het gen. Variaties in de promoter leiden niet tot variaties in het eiwitproduct. Wel kunnen variaties in de promoter de hoogte van de productie van het eiwit beïnvloeden, waarbij een hogere productie leidt tot meer enzym en dus meer enzymactiviteit.

Veranderde metabole capaciteit en klinische gevolgen

Cytochroom-P450-enzymen, waartoe het isoenzym CYP2C19 behoort, zijn betrokken bij het metabolisme van veel geneesmiddelen. CYP2C19 metaboliseert ongeveer 8% van de geneesmiddelen.

Variaties in het gen dat codeert voor het CYP2C19-isoenzym kunnen leiden tot een verlaagde, verhoogde of afwezige enzymactiviteit.

Op basis van de aanwezige metabole capaciteit van het CYP2C19 kan de populatie in vier fenotypes opgedeeld worden:

- **poor metaboliser (PM)**, sterk verlaagde of afwezige metabole capaciteit (twee allelen met afwezige of verminderde activiteit);
- **intermediate metaboliser (IM)**, verlaagde metabole capaciteit (één allel met afwezige of verminderde activiteit en één allel met normale of verhoogde activiteit);
- **extensive metaboliser (EM)**, 'normale' metabole capaciteit (twee allelen met normale activiteit of één met normale en één met verhoogde activiteit);
- **ultrarapid metaboliser (UM)**, verhoogde metabole capaciteit (twee allelen met verhoogde activiteit).

In tabel 1 is voor verschillende allelen de mate van activiteit gegeven.

Binnen elke fenotypegroep bestaat ook nog een grote variatie in de metabole capaciteit.

Het verschil in metabole capaciteit kan therapeutische consequenties hebben wanneer de plasmaspiegel 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. Voor stoffen waarvoor monitoring gebruikelijk is en plasmaspiegel en effect of bijwerkingen gerelateerd zijn, kan therapeutische 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 CYP2C19 het geteste individu bezit. Elk allel heeft een naam die bestaat uit een * en een nummer, een voorbeeld van een mogelijk CYP2C19 genotype is dan ook CYP2C19*1/*3.

Voor CYP2C19 bestaan zeer veel variaties, er zijn zo'n 20 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' op de KNMP-site)..

Tabel 1. CYP2C19 allelen en metabole capaciteit [1]

allel nummer	metabole capaciteit	
	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i>
*1	normaal	
*2	afwezig	
*3	afwezig	
*4	afwezig	
*5	afwezig	
*6	afwezig	
*7	afwezig	
*8	afwezig	
*9		verminderd
*10		verminderd
*17 #	vermeerderd	

Omdat het effect van één *17-allel beperkt is, heeft de KNMP-werkgroep besloten om *1/*17 tot het EM-fenotype te rekenen, *2/*17 en *3/*17 tot het IM-fenotype en alleen *17/*17 tot het UM-fenotype.

Etnische variatie in prevalentie genotypes en allelfrequentie

De frequentie van voorkomen van de variantallelen *2 en *3 is in Aziatische bevolkingsgroepen veel hoger dan in Kaukasische en Afrikaanse populaties. Dit leidt tot een hogere prevalentie van poor metabolisers (PM) bij Aziaten. Het *4-allel wordt vrijwel niet in Aziaten en Afrikanen gevonden [2-4,16].

De frequentie van voorkomen van het variant allel *17 is in Kaukasische en Afrikaanse bevolkingsgroepen veel hoger dan in Oost-Aziatische populaties [6-8,16].

Tabel 2. Etnische variatie in prevalentie van op basis van de genactiviteit voorspelde fenotypes en allelfrequentie [2-5,9-16]

bevolkingsgroep	gebied of subgroep	prevalentie voorspeld fenotype (%)#				allelfrequentie (%)						
		PM	IM	EM	UM	*2	*3	*4	*5	*6	*8	*17
Kaukasisch		2,4	26	64-68	3,2-7,3	15	0,04	0,6	0	0	0	18-27
	Nederland	1,7-3,3	23-30	61-71	4,8-5,8	13-18	0,2					22-24
	Finland	2,9	28	65	3,6	17	0,01	0	0	0	0,05	19
	Europa zonder Finland	2,4	26	66	5,3	15	0,03	0,25	0	0,03	0,3	23
Aziatisch		12-17	46-49	34-42	0,01-0,16	30	5-11	0,2	0,1	0-0,1	0	1-4
	Oost-Azië	14	47	39	0,005	31	6	0,04	0,01	0,09	0	0,7
	Zuid-Azië	11	45	41	2,9	33	0,4	0,03	0,01	0	0,06	17
Afrikaans		2,7-3,0	27-29	65-67	3,2	16-17	0,4	0	?	0	0	18
	Afrikaans/Afro-Amerikaans	4,1	32	59	4,4	20	0,04	0,04	0	0,01	0,05	21
Latijns-Amerikaans/Amerikaans, gemengde etniciteit		1,3	20	77	1,0	11	0,02	0,3	0	0,07	0,08	10
Asjkenazisch joods		2,1	25	69	3,6	13	0	1,6	0	0	0,01	19

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

Noot: Volgens de richtlijn van de Association for Molecular Pathology moeten bij genotypering van CYP2C19 minimaal de allelen *2, *3 en *17 worden bepaald [17].

Literatuur

1. <http://www.cypalleles.ki.se/cyp2c19.htm>, geraadpleegd op 18 oktober 2006 (voorloper van <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2C19>).
2. Wedlund PJ. The CYP2C19 enzyme polymorphism. *Pharmacology* 2000;61:174-83.
3. Shimizu T et al. Bioinformatics research on inter-racial difference in drug metabolism I. Analysis on frequencies of mutant alleles and poor metabolizers on CYP2D6 and CYP2C19. *Drug Metab pharmacokinet* 2003;18:48-70.
4. Desta Z et al. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:913-58.
5. Bosch TM et al. Pharmacogenetic screening for polymorphisms in drug-metabolizing enzymes and drug transporters in a Dutch population. *Mol Diagn Ther* 2006;10:175-85.
6. Sim SC et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:103-13.
7. Kurzawski M et al. Effect of CYP2C19*17 gene variant on *Helicobacter pylori* eradication in peptic ulcer patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:877-80.
8. Sugimoto K et al. Limited frequency of the CYP2C19*17 allele and its minor role in a Japanese population. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65:437-9.
9. Tamminga WJ et al. The prevalence of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in a population of healthy Dutch volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:717-22.
10. Schenk PW et al. Association of graded allele-specific changes in CYP2D6 function with imipramine dose requirement in a large group of depressed patients. *Mol Psychiatry* 2008;13:597-605.
11. Ekhardt C et al. Relations between polymorphisms in drug-metabolising enzymes and toxicity of chemotherapy with cyclophosphamide, thiotepa and carboplatin. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18:1009-15.
12. Harmsze A et al. Besides CYP2C19*2, the variant allele CYP2C9*3 is associated with higher on-clopidogrel platelet reactivity in patients on dual antiplatelet therapy undergoing elective coronary stent implantation. *Pharmacogenet Genomics* 2010;20:18-25.
13. Schenk PW et al. The CYP2C19*17 genotype is associated with lower imipramine plasma concentrations in a large group of depressed patients. *Pharmacogenomics J* 2010;10:219-25.
14. de Vos A et al. Association between CYP2C19*17 and metabolism of amitriptyline, citalopram and clomipramine in Dutch hospitalized patients. *Pharmacogenomics J* 2011;11:359-67.
15. Scott SA et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther* 2013;94:317-23.
16. genome aggregation database (gnomAD) v2.1.1 (alle allelen behalve *17 in Zuid-Aziaten) en v3 (*17 in Zuid-Aziaten), <https://gnomad.broadinstitute.org>.
17. Pratt VM et al. Recommendations for clinical CYP2C19 genotyping allele selection: a report of the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn* 2018;20:269-76.