

Algemene achtergrondtekst Farmacogenetica – Organisch Anion Transporter 1B1 (SLCO1B1, OATP1B1, OATP-C)

Laatst gewijzigd: 11 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. 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.

In sommige gevallen kan de afkorting van de naam van een gen afwijken van die van de naam van het genproduct. Dit is bijvoorbeeld het geval voor organisch anion transporter 1B1. Hierbij wordt het gen afgekort tot SLCO1B1 en het eiwit tot ofwel SLCO1B1 (solute carrier organic anion transporter 1B1) ofwel OATP1B1 (organic anion transporter polypeptide 1B1) ofwel OATP-C.

Veranderde transporteractiviteit en klinische gevolgen

Statines remmen de productie van cholesterol door remming van het enzym 3-hydroxy-3-methylglutaryl-co-enzym A-reductase. Dit enzym bevindt zich in de lever en is een van de enzymen in de biosyntheseroute van cholesterol.

Statines kunnen myopathie induceren: toename van de plasmaconcentratie van creatinekinase tot meer dan 10 maal de bovenlimiet van normaal, vaak gepaard gaand met spierpijn. In ernstige gevallen kan dit leiden tot spieraafbraak waarbij myoglobine vrijkomt (rhabdomyolyse). Het risico op myopathie neemt toe bij hoge doseringen en bij aandoeningen die de plasmaconcentratie van statines verhogen, zoals nier- of leverfunctiestoornis.

De organisch anion transporter 1B1 speelt een belangrijke rol bij het transport van statines van de poortader naar de levercellen. Polymorfismen die de activiteit van deze transporter verminderen, kunnen daarom leiden tot afname van de hoeveelheid statine in de lever en toename van de plasmaconcentratie van het statine. Dit laatste kan het risico op myopathie verhogen [1,2].

Genotypering

Bij genotypering wordt het genotype vastgesteld. Het geeft aan welke allelen van het gen voor SLCO1B1 het geteste individu bezit.

In het SLCO1B1-gen zijn verschillende polymorfismen gevonden. Van deze polymorfismen is alleen voor 521T>C een associatie met het risico op myopathie gevonden. 521T>C betekent dat nucleotide 521 van het SLCO1B1-gen thymidine (T) is in het wildtype en cytidine (C) in het variant allel. Het genpolymorfisme ligt in exon 5 en leidt tot een wijziging van het aminozuur valine op positie 174 van het transportereiwit in alanine. In Kaukasische bevolkingsgroepen zijn voor het variantallel frequenties gevonden variërend van 8% tot 22% [1,2].

Voor geen van de polymorfismen is er duidelijk en consistent bewijs voor een klinisch relevant effect op verlaging van cholesterol door statines.

Momenteel is er nog geen standaardnotatie voor de bovengenoemde wildtype en variant SLCO1B1-allelen, met uitzondering van de standaardnotatie *1 voor een wildtype allel. Tabel 1 geeft een overzicht van de gebruikte

notaties en kenmerken van de belangrijkste 3 polymorfismen.

De haplotypes worden gedefinieerd door combinaties van polymorfismen, waardoor de polymorfismen elk in meerdere haplotypes voorkomen. Alleen de meest voorkomende haplotypes zijn vermeld.

Tabel 1. Overzicht van de belangrijkste SLCO1B1-polymorfismen

Nucleotide-polymorfisme	rs-nummer	Eiwitpolymorfisme	Haplotypes (allelen) met de variant	Farmacologische respons
521T>C	rs4149056	174 Val>Ala	*5 *15	Associatie met risico op myopathie
388A>G	rs2306283	130 Asn>Asp	*14 *15	Geen consistent effect
463C>A	rs11045819	155 Pro>Thr	*4 *14	Geen consistent effect
Geen (521T)	-	- (174 Val)	*1	Normaal

Etnische variatie in prevalentie fenotypes en allelfrequentie

In de Kaukasische populatie heeft ongeveer 8-22% een 521C-allel [1-3]. In een grote Nederlandse studie (n=2576) wordt een percentage van 15% gevonden en in een kleine Nederlandse studie (n=39) een percentage van 18%, resulterend in een gewogen gemiddelde van 15% [3,4]. Dit komt overeen met een percentage van ongeveer 2,3% van de bevolking met het 521CC-genotype en ongeveer 26% met het 521TC-genotype. Bij Oost-Aziaten is dit percentage van de populatie met een 521C-allel vergelijkbaar met 8-16%. In de Afrikaanse of Afrikaans-Amerikaanse populatie is dit echter slechts 1-8%.

Ook voor de 388A>G- en 463C>A-polymorfismen zijn er sterke variaties in allelfrequenties tussen de etnische groepen.

Gevonden allelfrequenties per bevolkingsgroep zijn weergegeven in tabel 2.

Tabel 2. Etnische variatie in prevalentie allelfrequentie [1-4, 6]

bevolkings-groep	gebied of subgroep	prevalentie genotype/genotypegroep (%) [#]			allelfrequentie (%)		
		521TT	521TC	521CC	521C	388G	463A
Kaukasisch		61-74	24-34	2-5	14-22	30-51	
	Europa	64-85	15-32	0,6-4	8-20	30-45	13-23
	Nederland	72	26	2,25	15		
	Finland	63	33	4	21	45	11
	Europa zonder Finland	71	27	2,5	16	40	16
Aziatisch	Oost-Azië (Niemi et al.)	71-85	15-27	0,6-2,6	8-16	59-86	0-3
	Oost-Azië (gnomAd)	76	22	1,7	13	75	0,05
	Zuid-Azië	90	9,5	0,25	5,0	47	4,3
	Japan	66-72	26-31	2,3-3,6	15-19	63-74	
Afrikaans	Afrika ten zuiden van de Sahara/ Afro-Amerikaans	85-98	2-15	0,01-0,6	1-8	72-83	2- 10
	Afro-Amerikaans	92-98	2-8	0,01-0,16	1-4	74-77	
	Afrikaans/Afro-Amerikaans	94	6	0,09	3,0	77	7,7
Latijns-Amerikaans/Amerikaans, gemengde etniciteit		79	20	1,2	11	43	7,0
Asjkenazisch joods		67	30	3	18	45	20

[#]: berekend uit de allelfrequentie.

Literatuur

1. Niemi M et al. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. Pharmacol Rev 2011;63:157-81. PubMed PMID: 21245207.
2. Romaine SP et al. The influence of SLCO1B1 (OATP1B1) gene polymorphisms on response to statin therapy. Pharmacogenomics J 2010;10:1-11. PubMed PMID: 19884908.

3. Brunham LR et al. Differential effect of the rs4149056 variant in SLCO1B1 on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin. *Pharmacogenomics J* 2012;12:233-7. PubMed PMID: 21243006.
4. de Keyser CE et al. The SLCO1B1 c.521T>C polymorphism is associated with dose decrease or switching during statin therapy in the Rotterdam Study. *Pharmacogenet Genomics* 2014;24:43-51. PubMed PMID: 24263182.
5. PharmVar: <https://www.pharmvar.org/gene/SLCO1B1>, geraadpleegd op 15-3-2023.
6. genome aggregation database (gnomAD) v2.1.1, <https://gnomad.broadinstitute.org>.