Algemene achtergrondtekst Farmacogenetica – CYP3A4

Laatst gewijzigd: 24 augustus 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**), 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 comedicatie, voeding en ziektetoestanden.

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**). Variaties in exonen leiden meestal tot variaties in het eiwitproduct. Variaties in intronen – de niet coderende gedeeltes van het gen – leiden in de regel niet tot variaties in het eiwitproduct. Wel kunnen intronen, en daarmee variaties in deze gebieden, de hoogte van de productie van het eiwit beïnvloeden.

Veranderingen in de activiteit van het enzym en klinische gevolgen

Cytochroom-P450-enzymen, waartoe het iso-enzym CYP3A4 behoort, zijn betrokken bij het metabolisme van veel geneesmiddelen. CYP3A4 is betrokken bij het metabolisme van ongeveer de helft van alle geneesmiddelen [1,2]. CYP3A4 is waarschijnlijk verantwoordelijk voor een groot scala aan metaboliseringsreacties, zoals hydroxylering, sulfoxidering en N- en O-dealkylering [3]. Variaties in de activiteit van CYP3A4 kunnen leiden tot een toename of afname van de metabolisering van geneesmiddelen.

De activiteit van CYP3A4 kan een factor 10-100 verschillen tussen personen [3]. De oorzaken van variaties in de activiteit van CYP3A4 zijn voor een belangrijk deel niet-genetisch. CYP3A4 wordt geremd door grapefuitsap en door geneesmiddelen als ketoconazol, itraconazol, claritromycine, valproïnezuur, ritonavir en saquinavir [3-5]. Het wordt geïnduceerd door geneesmiddelen als carbamazepine, fenytoïne, efavirenz, rifampicine en hypericum [4]. Voor volwassenen neemt de activiteit af met de leeftijd [3,5], terwijl de activiteit hoger is in vrouwen dan in mannen [6].

Daarnaast kunnen variaties in het gen dat codeert voor CYP3A4 leiden tot een verlaagde enzymactiviteit [7]. Op basis van de aanwezige metabole capaciteit van CYP3A4 kan de populatie in drie fenotypes opgedeeld worden:

- poor metaboliser (PM), sterk verlaagde metabole capaciteit (twee allelen met verminderde of afwezige activiteit)
- intermediate metaboliser (IM), verlaagde metabole capaciteit (één allel met verminderde of afwezige activiteit en één met normale activiteit)
- normal metaboliser (NM), 'normale' metabole capaciteit (twee allelen met normale activiteit)

Omdat de resterende activiteit van verminderd actieve allelen niet goed gekwantificeerd is en inactieve allelen weinig voorkomen, wordt bij de voorspelde fenotypes van CYP3A4 vooralsnog geen onderscheid gemaakt tussen allelen met verminderde of afwezige activiteit.

Genotypering

Bij genotypering wordt het genotype vastgesteld. Het geeft aan welke allelen van het gen voor CYP3A4 het geteste individu bezit. Elk allel heeft een naam die bestaat uit een ster (*) en een nummer, een voorbeeld van een mogelijk CYP3A4-genotype is CYP3A4*1A/*22. De tabel onderaan deze paragraaf bevat de alternatieve notaties voor het belangrijkste variantallelen.

Van CYP3A4 zijn er meer dan 40 verschillende genvarianten [1,7].

Voor één genvariant (*22) is vastgesteld dat de genvariatie leidt tot een verminderde productie en dus verminderde enzymactiviteit in de lever (maar niet in de darm) [6]. In dragers van *22 is de activiteit verminderd met een factor 2,5 [6]. *22 verklaart 12% van de variatie in CYP3A4-activiteit [6]. De genvariant is gelegen in intron 6 en leidt tot een wijziging van een C in een T.
Andere genvarianten komen minder vaak voor dan *22. Eén van deze genvarianten (*18) heeft ook een verminderde activiteit *in vivo*, terwijl drie van deze varianten (*6, *20 en *26) een inactiverende genvariatie hebben [7]. Voor 6 genvarianten zijn er *in vitro* aanwijzingen voor een verminderde activiteit gevonden [7].
Voor de veel voorkomende variant *1B zijn tegenstrijdige resultaten gevonden [1,6]. Vijf verschillende studies vonden geen effect van *1B op de expressie van het CYP3A4-enzym [1,2,6]. *1B vertoont bij Afro-Amerikanen een sterk linkage disequilibrium met genvariant CYP3A5*1, die tot CYP3A5-expressie leidt [1]. Dit bemoeilijkt de interpretatie van studies naar de activiteit van genvariant *1B. Gezien de linkage met actief CYP3A5 wordt aan CYP3A4*1B zelf geen verhoogde activiteit toegeschreven.
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 (zie ook het document 'Onzekerheden in genotyperingsuitkomsten' op de KNMP-site).

Onderstaande tabel geeft een overzicht van de allelen en de resulterende enzymactiviteit. In de vorige paragraaf is aangegeven, welke genotypes leiden tot welke op basis van de genactiviteit voorspelde fenotypes.

Tabel 1. CYP3A4-allelen en enzymactiviteit [1,2,7]

Bron enzym-activiteit / Enzymactiviteit	*in vivo* meting	eiwit-structuur	*in vitro* meting
volledig functioneel	*1A *1B *1G		
verminderd functioneel	*18[a] *22		*8 *11 *12?[b] *13 *16 *17
inactief[c]		*6 *20 *26	

[a] Voor *18 is *in vivo* een afgenomen activiteit gevonden met midazolam als substraat. *In vitro* werd juist een toegenomen activiteit gevonden met testosteron, oestrogenen of het insecticide chloorpyrifos als substraat. Het effect is dus substraatafhankelijk.
[b] Uit de *in vitro* meting kon niet met zekerheid worden afgeleid dat de activiteit voor *12 was verminderd.
[c] Omdat de resterende activiteit van verminderd actieve allelen niet goed gekwantificeerd is en inactieve allelen weinig voorkomen, wordt bij de voorspelde fenotypes van CYP3A4 vooralsnog geen onderscheid gemaakt tussen allelen met verminderde of afwezige activiteit.
Bij *6 en *20 leiden de genvariaties tot een frameshift, bij *26 tot een prematuur stopcodon. Dit zijn inactiverende genvariaties. Voor *20 en *26 is dit bevestigd door meting van de *in vitro* activiteit.

Tabel 2. Overzicht van de gebruikte notaties voor het belangrijkste CYP3A4-allelen [6,7,11]

allelnummer	nucleotidewijziging	aminozuurwijziging	rs-nummer
*22	522-191C>T	onbekend (splicingdefect)	rs35599367
*20	1461_1462insA	Pro488fs (frameshift na aminozuur 487)	rs67666821
*16 (*16A en *16B)	554C>G	Thr185Ser	rs12721627

Fenotypering
Bij fenotypering wordt het fenotype vastgesteld, dit houdt in: het meten of schatten van de activiteit van het CYP3A4-enzym. Omdat de oorzaken van de variaties in de activiteit van CYP3A4 voor een belangrijk deel niet-genetisch zijn, levert fenotypering van CYP3A4 weinig informatie over de aan- of afwezigheid van variante allelen.

Etnische variatie in prevalentie van op basis van de genactiviteit voorspelde fenotypes en allelfrequenties
Voor zover op basis van de huidige gegevens bekend, is er weinig variatie tussen etnische groeperingen in de frequentie van voorkomen van het CYP3A4*22-allel. De frequentie voor Afro-Amerikanen en voor Chinezen uit

de VS ligt in hetzelfde gebied als de frequentie voor Kaukasiërs [8]. Echter, de gnomAD-database geeft een lage frequentie aan voor Afrikanen/Afro-Amerikanen en vond geen *22 in Oost-Aziaten. Gezien het aantal Oost-Aziatische allelen waarvoor gegevens waren opgenomen in gnomAD komt dit laatste overeen met een allelfrequentie van minder dan 0,064%. Er zijn geen gegevens voor *22 in Zuid-Aziaten in gnomAD.
*20 lijkt bijna alleen voor te komen bij Spanjaarden en Latijns-Amerikanen en ook *16 lijkt alleen in bepaalde landen voor te komen.
In de tabel hieronder is de allelfrequentie per bevolkingsgroep weergegeven.

Tabel 3. Etnische variatie in prevalentie van op basis van de genactiviteit voorspelde fenotypes en allelfrequentie [1,6,8-10,12-14]

		prevalentie voorspeld fenotype (%)[#]			allelfrequentie (%)		
bevolkings-groep	gebied of subgroep	PM	IM	NM	*22	*20	*16
Kaukasisch					3,2-10,6		0
	Nederland	0,1-1,1	6,2-19,0	80-94	3,2-10,6		
	VS	0,3-0,7	9,9-15,2	84-90	5,2-8,3		
	Spanje	0,2	7,5	92	3,2	0,7	0
	Finland	0,1	6,9	93	3,6	0	0
	Europa zonder Finland	0,2	8,5	91	4,4	0,03	0
Aziatisch	Chinees-Amerikaans	0,2	8,2	92	4,3		
	Japan	0,04-0,25	3,9-9,5	90-96			2-5
	China						0
	Zuidoost Azië excl. China en Japan						0
	Oost-Azië	0,0001	0,2	100	0	0	0,1
	Zuid-Azië					0	0
Afrikaans	Afro-Amerikaans	0,2	8,2	92	4,3		0
	Afrikaans/Afro-Amerikaans	0,008	1,8	98	0,9	0,008	0
Latijns-Amerikaans	Mexico	0,25	9,5	96			5
	Latijns-Amerikaans/ Amerikaans, gemeng-de etniciteit	0,07	5,1	95	2,5	0,12	0
Asjkena-zisch joods		0,8	16,4	83	9,0	0	0

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

Literatuur

1. Lamba JK et al. Common allelic variants of cytochrome P4503A4 and their prevalence in different populations. Pharmacogenetics 2002;12:121-32. PubMed PMID: 11875366.
2. García-Martín E et al. CYP3A4 variant alleles in white individuals with low CYP3A4 enzyme activity. Clin Pharmacol Ther 2002;71:196-204. PubMed PMID: 11907494.
3. van der Weide K et al. The influence of the CYP3A4*22 polymorphism on serum concentration of quetiapine in psychiatric patients. J Clin Psychopharmacol 2014;34:256-60. PubMed PMID: 24525658.
4. Flockhart DA. P450 drug interaction table [Division of Clinical Pharmacology, Indiana University], 25 januari 2012. http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx. Geraadpleegd op 20 januari 2016.
5. Aichhorn W et al. Influence of age, gender, body weight and valproate comedication on quetiapine plasma concentrations. Int Clin Psychopharmacol 2006;21:81-5. PubMed PMID: 16421458.
6. Wang D et al. Intronic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs. Pharmacogenomics J 2011;11:274-86. PubMed PMID: 20386561.
7. https://www.pharmvar.org/gene/CYP3A4, geraadpleegd op 11 oktober 2019.
8. Thompson EE et al. CYP3A variation and the evolution of salt-sensitivity variants. Am J Hum Genet 2004;75:1059-69. PubMed PMID: 15492926.
9. Elens L et al. The new CYP3A4 intron 6 C>T polymorphism (CYP3A4*22) is associated with an increased risk of delayed graft function and worse renal function in cyclosporine-treated kidney transplant patients. Pharmacogenet Genomics 2012;22:373-80. PubMed PMID: 22388796.
10. Elens L et al. Novel CYP3A4 intron 6 single nucleotide polymorphism is associated with simvastatin-mediated cholesterol reduction in the Rotterdam Study. Pharmacogenet Genomics 2011;21:861-6. PubMed PMID: 21946898.
11. https://www.pharmgkb.org/gene/PA130/haplotype, geraadpleegd op 11 oktober 219.

12. Apellániz-Ruiz M et al. Whole-exome sequencing reveals defective CYP3A4 variants predictive of paclitaxel dose-limiting neuropathy. Clin Cancer Res 2015;21:322-8. PubMed PMID: 25398452.
13. Nakajima Y et al. Impact of the haplotype CYP3A4*16B harboring the Thr185Ser substitution on paclitaxel metabolism in Japanese patients with cancer. Clin Pharmacol Ther 2006;80:179-91. PubMed PMID: 16890579.
14. genome aggregation database (gnomAD) v2.1.1, https://gnomad.broadinstitute.org.