

Algemene achtergrondtekst Farmacogenetica - CYP1A2

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 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 promotors of intronen – de niet coderende gedeeltes van het gen – leiden in de regel niet tot variaties in het eiwitproduct. Wel kunnen promotors en intronen, en daarmee variaties in deze gebieden, de hoogte van de productie van het eiwit beïnvloeden.

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

Cytochroom-P450-enzymen, waartoe het iso-enzym CYP1A2 behoort, zijn betrokken bij het metabolisme van veel geneesmiddelen. CYP1A2 metaboliseert ongeveer 8-10% van de geneesmiddelen die door cytochroom-P450-enzymen worden gemetaboliseerd. CYP1A2 is verantwoordelijk voor een groot scala aan metaboliseringsreacties, zoals hydroxylering, N-demethylering en O-deëthylering [1]. Variaties in de activiteit van CYP1A2 kunnen leiden tot een toename of afname van de metabolisering van geneesmiddelen. De oorzaken van variaties in de activiteit van CYP1A2 zijn voor een belangrijk deel niet-genetisch. CYP1A2 wordt geïnduceerd door roken, koolsoorten, geroosterd vlees en geneesmiddelen als omeprazol en carbamazepine. CYP1A2 wordt geremd door geneesmiddelen als fluvoxamine en ciprofloxacin [1]. Daarnaast kunnen variaties in het gen dat codeert voor CYP1A2 leiden tot een verlaagde of verhoogde enzymactiviteit.

Genotypering en vertaling van genotype naar fenotype/genotypegroep

Bij genotypering wordt het genotype vastgesteld. Het geeft aan welke allelen van het gen voor CYP1A2 het geteste individu bezit. Elk allel heeft een naam die bestaat uit een ster (*) en een nummer, een voorbeeld van een mogelijk CYP1A2-genotype is CYP1A2*1F/*1C. Omdat de CYP1A2-allelen in de literatuur op dit moment nog vaak met andere notaties worden aangeduid, bevat de tabel onderaan deze paragraaf ook de alternatieve notaties voor de belangrijkste allelen.

Genvarianties in CYP1A2 betreffen grotendeels variaties in intronen en de promoter [2].

De meest voorkomende genvariant is *1F. Dit allel heeft een enkele variatie, die gelegen is in intron 1, een intron dat voor het coderende gedeelte van het gen ligt. Voor dit allel is in twee studies een verhoogde induceerbaarheid van het coffeinemetabolisme door roken gevonden [3,4]. In een van de studies is gevonden dat dit allel 18% van de variatie in het coffeinemetabolisme in rokers voorspelt. Coffeïne wordt voornamelijk (voor ca. 95%) gemetaboliseerd door CYP1A2. Voor clozapine en olanzapine die ook door andere enzymen worden gemetaboliseerd is geen effect van *1F gevonden op inductie door roken. Het *1F-allel komt in Nederland vaker voor dan het wildtype allel *1A. De frequentie van het genotype *1F/*1F is vier maal zo hoog is als van het genotype *1A/*1A. Daarom worden adviezen alleen gegeven voor andere genotypes dan *1F/*1F.

Van de allelen met verminderde activiteit komt *1C het meest voor. Dit allel heeft een variatie in het promotergebied. De andere allelen met verminderde of ontbrekende activiteit komen zo weinig voor dat ze meestal niet worden gevonden in studies. Om deze reden wordt apart bewaakt op *1C. Over de andere allelen met verminderde of ontbrekende activiteit zijn weinig tot geen gegevens te vinden en de bewaking is gebaseerd op de bewaking op *1C.

Voor een aantal allelen (*1B, *1D, *1E) is geen gewijzigde enzymactiviteit gevonden. Deze allelen worden beschouwd als wild type (*1A).

Een aantal allelen (*1J, *1K, *1L, *1V en *1W) heeft naast de variatie die voorkomt in *1F nog andere variaties. Deze allelen missen de verhoogde induceerbaarheid van het coffeïnemetabolisme die gevonden is voor *1F, waarbij zelfs is gevonden dat *1K tot een verminderde CYP1A2-activiteit leidt.

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. Tevens is voor elk van de allelgroepen aangegeven tot welke genotypes en genotypegroepen waarop wordt bewaakt, zij kunnen behoren. Deze laatste kolom kan worden gebruikt om te bepalen aan welke genotypegroep een patiënt moet worden gekoppeld, als de patiënt een genotype heeft waarop niet apart wordt bewaakt.

Tabel 1. CYP1A2-allelen en enzymactiviteit [2,3]

enzymactiviteit	allelnummer	genotypes en genotypegroepen
volledig functioneel	*1A *1B *1D *1E *1J *1L *1V *1W	- normal metaboliser (twee volledig functionele allelen) - *1A/*1F (waaronder ook *1B/*1F, *1D/*1F, *1E/*1F, *1F/*1J, *1F/*1L, *1F/*1V en *1F/*1W vallen) - *1C-heterozygoot (een volledig functioneel allel en *1C) - IM (een volledig functioneel allel en een allel uit de onderste rij)
verhoogde induceerbaarheid	*1F	- *1F/*1F (het meest voorkomende genotype) - *1A/*1F (waaronder ook *1B/*1F, *1D/*1F, *1E/*1F, *1F/*1J, *1F/*1L, *1F/*1V en *1F/*1W vallen) - *1C-heterozygoot (*1F/*1C) - IM (*1F en een allel uit de onderste rij)
verminderd functioneel	*1C	- *1C/*1C - *1C-heterozygoot (*1C en een allel met volledige functionaliteit of verhoogde induceerbaarheid) - PM (*1C met een ander verminderd of niet functioneel allel)
verminderd of niet functioneel	*1K *3 *4 *6 *7	- PM (twee verminderd of niet functionele allelen, waarvan minimaal één geen *1C) - IM (een van deze allelen en een allel met volledige functionaliteit of verhoogde induceerbaarheid)

Tabel 2. Overzicht van de gebruikte notaties voor de belangrijkste CYP1A2-allelen [2]

allelnummer	nucleotidewijziging	rs-nummer
*1C	-3860G>A als enige variatie	rs2069514
*1F	-163C>A als enige variatie	rs762551

Noot 1: De 7 allelen met het voor *1C kenmerkende polymorfisme -3860G>A, die werden gevonden in twee Nederlandse studies, waren alle *1L (normale activiteit) in plaats van *1C (verminderde activiteit) [7,8]. *1L bevat zowel het voor *1C kenmerkende polymorfisme -3860G>A als het voor *1F kenmerkende polymorfisme -163C>A.

Noot 2: In Kaukasiërs is bepaling van alleen -163C>A goed voorspellend voor het *1F-genotype. -163C>A komt bij Kaukasiërs voornamelijk voor in het *1F-allel. Bij Koreanen komt -163C>A echter voornamelijk voor in de *1L- en *1V-allelen en is bepaling van alleen -163C>A onvoldoende voor identificatie van *1F.

Noot 3: De definitie en nomenclatuur van *1F varieert in de literatuur. Soms wordt -164 gebruikt in plaats van -163. Soms is de definitie tegengesteld (-163A>C in plaats van -163C>A). Wij houden de nomenclatuur en definitie aan van de CYP450 Nomenclature Committee (www.pharmvar.org/gene/CYP1A2).

Noot 4: Omdat *1F een variant in een intron is, is de naam van deze variant volgens de HGVS-nomenclatuur niet -163C>A, maar -9-154C>A. De gebruikte notatie voor *1C is ook niet volgens de HGVS-nomenclatuur. Het betreft hier niet de notatie voor het cDNA, maar voor het genomisch DNA. Omdat in het cDNA het eerste intron, dat nog voor het startcodon ligt, is verwijderd, is in het cDNA de afstand van het gewijzigde nucleotide tot het startcodon kleiner dan in het genomisch DNA. Wijzigingen in genomisch DNA worden in de HGVS-nomenclatuur echter nooit ten opzichte van het startcodon, maar altijd ten opzichte van de start van het DNA-fragment weergegeven en geven daarom geen inzicht in de positie van de nucleotidewijziging ten opzichte van het coderende gedeelte van het gen. Door de

grote afstand van de nucleotidewijziging ten opzichte van de transcriptiestart is er voor *1C geen cDNA-notatie beschikbaar.

Fenotypering

Bij fenotypering wordt het fenotype vastgesteld, dit houdt in: het meten of schatten van de activiteit van het CYP1A2-enzym. Omdat de oorzaken van de variaties in de activiteit van CYP1A2 voor een belangrijk deel niet-genetisch zijn, levert fenotypering van CYP1A2 geen informatie over de aan- of afwezigheid van variante allelen.

Etnische variatie in prevalentie fenotypes en genvariantfrequentie

De frequentie van voorkomen van de voor het *1F-allel kenmerkende genvariant -163C>A varieert weinig tussen etnische groeperingen. In alle bevolkingsgroepen is dit de meest voorkomende genvariant en komt dus vaker voor dan het wildtype (geen *1F).

De gevonden frequentie van de voor het *1C-allel kenmerkende genvariant -3860G>A varieert wel tussen bevolkingsgroepen (van 1,3% in Europa tot 27% in Oost-Aziaten, Afrikaanse of Afrikaans-Amerikaanse personen en personen met een Latijns-Amerikaanse of gemengde Amerikaanse etniciteit). Deze grote verschillen in *1C-genvariantfrequentie dragen mogelijk bij aan gevonden verschillen in CYP1A2-activiteit tussen verschillende etnische groeperingen.

Tabel 3. Etnische variatie in prevalentie genotypes en genotypegroepen en genvariantfrequentie [1, 6-8]

bevolkingsgroep	land/gebied	prevalentie genotype/genotypegroep (%) ^a			genvariantfrequentie (%)	
		*1F/*1F	*1A/*1F	NM	*1F ^{b,c}	*1C ^d
Kaukasisch						
	Nederland	43	45	12	65	2,3
	Noorwegen				69	
	Finland				69	5
	Europa zonder Finland				71	1,3
Aziatisch	Turkije					4
	Japan					21-25
	Oost-Azië				66	27
	Zuid-Azië				58	9
Afrikaans						7
	Afrikaans/Afrikaans-Amerikaans				61	27
Latijns-Amerikaans/Amerikaans, gemengde etniciteit					70	27
Asjkenazisch joods					68	3

^a Berekend op basis van de genvariantfrequentie van *1F, dus onder de aanname dat alle *1F-genvarianten in een *1F-allel voorkomen. Voor de Nederlandse situatie lijkt dit grotendeels het geval. De 2,3% allelen met de *1C-genvariant heeft ook een *1F-genvariant (*1L-allelen) (zie noot d). Dit zou echter overeenkomen met slechts 3,5% van de *1F-genvarianten.

^b Bij Koreanen komt de *1F-genvariant voornamelijk voor in de *1L- en *1V-allelen en is de *1F-genvariantfrequentie dus veel hoger dan de frequentie van het *1F-allel. Dit speelt mogelijk ook voor de andere niet-Kaukasiërs. Voor Kaukasiërs lijkt er wel een goede overeenstemming te zijn tussen de frequenties van de *1F-genvariant en het *1F-allel.

^c Zhou 2010 geeft een frequentie < 50% aan voor de *1F-genvariant in Duitsland. De studie waarop dit is gebaseerd (Sachse 1999) vond echter een frequentie > 50%. Het lijkt er op dat Zhou 2010 hier de frequentie van *1A in plaats van *1F geeft. Om deze reden zijn de gegevens van Zhou 2010 over de *1F-genvariantfrequenties niet in bovenstaande tabel opgenomen.

^d In de Nederlandse studies was de *1C-genvariant aanwezig in het *1L-allel in plaats van het *1C-allel. Voor de andere studies is dit niet bekend.

Literatuur

1. Zhou SF et al. Structure, function, regulation and polymorphism and the clinical significance of human cytochrome P450 1A2. Drug Metab Rev 2010;42:268-354. PubMed PMID: 19961320.
2. <https://www.pharmvar.org/gene/CYP1A2>

3. Sachse C et al. Functional significance of a C-->A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:445-9. PubMed PMID: 10233211.
4. Ghotbi R et al. Comparisons of CYP1A2 genetic polymorphisms, enzyme activity and the genotype-phenotype relationship in Swedes and Koreans. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:537-46. PubMed PMID: 17370067.
5. van der Weide J et al. The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. *Pharmacogenetics* 2003;13:169-72. PubMed PMID: 12618594.
6. Söderberg MM et al. Influence of CYP1A1/CYP1A2 and AHR polymorphisms on systemic olanzapine exposure. *Pharmacogenet Genomics* 2013;23:279-85. PubMed PMID: 23492908.
7. Looman NMG et al. Associatie van genetische variatie in CYP1A2 en UGT1A4 met metabole stoornissen bij gebruikers van clozapine en olanzapine. *PW Wetenschappelijk Platform* 2013;7:a1310.
8. Kootstra-Ros JE et al. The cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphisms *1F and *1D do not affect clozapine clearance in a group of schizophrenic patients. *Ann Clin Biochem* 2005;42:216-9. PubMed PMID: 15949157.
9. genome aggregation database (gnomAD) v3.1.1, <https://gnomad.broadinstitute.org>.