

Algemene achtergrondtekst Farmacogenetica – CYP2B6

Laatst gewijzigd: 1 oktober 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**), 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 medicatie, 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 tenminste 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.

Veranderde metabole capaciteit en klinische gevolgen

Cytochroom-P450-enzymen, waartoe het iso-enzym CYP2B6 behoort, zijn betrokken bij het metabolisme van veel geneesmiddelen. CYP2B6 is het voornaamste metaboliserende enzym voor een aantal geneesmiddelen, waaronder efavirenz. CYP2B6 is een hydroxylerend enzym.[1]

Variaties in de activiteit van CYP2B6 kunnen leiden tot een toe- of afname van de metabolisering van geneesmiddelen. De oorzaken van variaties in de activiteit van CYP2B6 zijn voor een deel niet-genetisch. CYP2B6 wordt geïnduceerd door xenobiotica, waaronder pesticiden en geneesmiddelen als efavirenz, rifampicine, fenytoïne, fenobarbital, cyclofosfamide, carbamazepine, artemisininederivaten, metamizol, ritonavir en statines. Bij deze inductie spelen waarschijnlijk de constitutieve androstaanreceptor en de pregnaan-X-receptor een rol. CYP2B6 wordt geremd door geneesmiddelen als clopidogrel, ticlopidine en thiotepa [1]. Daarnaast kunnen variaties in het gen dat codeert voor CYP2B6 leiden tot een verlaagde of afwezige enzymactiviteit.

Op basis van de aanwezige metabole capaciteit van CYP2B6 kan de populatie in drie fenotypes worden opgedeeld (zie hieronder en tabel 3):

- poor metaboliser (PM), sterk verlaagde of afwezige metabole capaciteit;
- intermediate metaboliser (IM), verlaagde metabole capaciteit;
- normal metaboliser (NM), 'normale' metabole capaciteit;

Poor metabolisers hebben twee allelen die tot verlaagde of afwezige metabole capaciteit leiden (*6 en/of *18). Intermediate metabolisers hebben een allel dat tot normale activiteit leidt en een allel dat tot verlaagde of afwezige metabole capaciteit leidt. Normal metabolisers hebben twee allelen die tot normale activiteit leiden.

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 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 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 CYP2B6 het geteste individu bezit. Elk allel heeft een naam die bestaat uit een ster (*) en een nummer, een voorbeeld van een mogelijk CYP2B6-genotype is CYP2B6*1/*6. Omdat de CYP2B6-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.

De meest voorkomende genvariant is *6. Dit allel wordt gekenmerkt door een variatie, die gelegen is in exon 4. Het *6-allel leidt tot een verlaagde of afwezige CYP2B6-activiteit.

Bij patiënten met een Afrikaanse achtergrond komt ook een tweede allel met een verminderde of afwezige activiteit voor, *18. Dit allel heeft een variatie in exon 7.

Tabel 1. CYP2B6-allelen en enzymactiviteit [3]

enzymactiviteit	allelnummer
volledig functioneel	*1 *5
verminderd of niet functioneel	*6 (*7 ^a) *18

^a: Het *7-allel bevat naast dezelfde twee nucleotidewijzingen als in *6 ook de nucleotidewijziging in *5 [13]. In de Duitse bevolking heeft het een prevalentie van 3% versus 11% voor *5. Bij bepaling van *6 wordt dit allel mede bepaald en zal waarschijnlijk tot *6 worden gerekend, dat hetzelfde gebrek aan activiteit heeft.

Noot: PharmVar noemt de allelen *4 en *22 als allelen met verhoogde activiteit [3]. CPIC geeft in zijn efavirenz-richtlijn echter aan dat er onvoldoende bewijs is voor klinische relevantie van en dus noodzaak voor bewaking op heterozygoten (rapid metabolisers) of homozygoten (ultra-rapid metabolisers) van deze allelen (en dus onvoldoende bewijs dat *4 en *22 klinisch significant verschillen van allelen met een normale activiteit en rapid en ultra-rapid metabolisers klinisch significant verschillen van normal metabolisers) [15].

Tabel 2. Overzicht van de gebruikte notaties voor de belangrijkste CYP2B6-allelen [1-3]

allelnummer	nucleotidewijziging	aminozuurwijziging	rs-nummer
*6	516G>T	Gln172His	rs3745274
*18	983T>C	Ile328Thr	rs28399499

Noot 1: Allel *6 bevat naast 516G>T ook het polymorfisme 785G>A (het kenmerkende polymorfisme in *4). In alle onderzochte bevolkingsgroepen is echter een sterk linkage disequilibrium gevonden tussen beide polymorfismen. Hierdoor komt bepaling van 516G>T goed overeen met bepaling van *6. [2]

Noot 2: In sommige bevolkingsgroepen (Tanzanianen en Turken) komt 983T>C ook voor in combinatie met 785G>A (allel *16). Omdat het *16-allel net als het *18-allel een verminderde of afwezige activiteit heeft, is dit voor het bepalen van de voorspelde metabole activiteit niet relevant. [3]

Vertaling genotype naar fenotype/genotypegroep

Om een patiënt aan de juiste farmacogeneticacontra-indicatie te kunnen koppelen, is een vertaling nodig van het genotyperingsresultaat naar een voorspeld fenotype of een genotypegroep. De tabel hieronder geeft aan wat de juiste vertaling is voor verschillende genotyperingsresultaten.

Tabel 3. Verband tussen genotyperingsresultaat en voorspeld fenotype/genotypegroep

genotyperingsresultaat	farmacogenetica-contra-indicatie (= voorspeld fenotype)
geen genvariant met verminderde activiteit (bijv. *1/*1 of *1/*5)	normal metaboliser (NM)
één verminderd functionele of niet-functionele genvariant (bijv. *1/*6 of *1/*18)	intermediate metaboliser (IM)
twee verminderd of niet-functionele genvarianten (*6/*6, *6/*18 of *18/*18)	poor metaboliser (PM)

Fenotypering

Bij fenotypering wordt het fenotype vastgesteld, dit houdt in: het meten of schatten van de activiteit van het CYP2B6-enzym. Omdat de oorzaken van de variaties in de activiteit van CYP2B6 voor een deel niet-genetisch zijn, levert fenotypering van CYP2B6 maar beperkt informatie over de aan- of afwezigheid van varianten allelen.

Etnische variatie in prevalentie fenotypes en allelfrequentie

De frequentie van voorkomen van de verschillende CYP2B6-allelen alsmede van de verschillende fenotypes varieert tussen etnische groeperingen.

Het *6-allel komt in alle bevolkingsgroepen voor, maar de frequentie kan sterk variëren tussen landen en etnische groepen. Het *18-allel komt bijna alleen bij mensen van Afrikaanse oorsprong voor.

Tabel 4. Etnische variatie in prevalentie genotypes en genotypegroepen en allelfrequentie [1,2,4-12,14]

bevolkings-groep	gebied of subgroep	prevalentie genotype/genotypegroep (%)			allelfrequentie (%)	
		NM	IM	PM	*6	*18
Kaukasisch		44-85	15-45	6-12	8-34	0
	Duitsland	49	42	9	30	0
	Italië	59	36	5	23	0
	VS				3,4	
	Finland	65	31	4	19	0
	Europa zonder Finland	58	36	6	24	0,015
Aziatisch		62-81	18-33	1-4	10-21	0
	Japan	65	31	4	19	0
	China				19	
	Cambodia				32	
	Oost-Azië	65	31	4	19	0
	Zuid-Azië	37	48	15	39	0,016
Afrikaans		14-38	47-50	14-38	33-50	5-12
	Ghana	23	50	27	48	4
	Ethiopië				31	
	Tanzania				42	
	Zimbabwe				49	
	Uganda				35	
	Europees-Afrikaans	35	48	17	37	4
	Afro-Amerikaans	18-58	36-49	6-34	20-50	4-8
	Afrikaans/Afro-Amerikaans	31	49	19	37	7,0
Oceanië	Papua Nieuw Guinea	12-14	45-47	38-42	62-65	0
Latijns-Amerikaans		38-85	15-47	0,6-14	7-37	1
Latijns-Amerikaans/Amerikaans, gemengde etniciteit		47	43	10	31	0,35
Asjkenazisch joods		53	40	7	27	0

#: berekend uit de allelfrequenties.

Literatuur

1. Zanger UM et al. Pharmacogenetics of cytochrome P450 2B6 (CYP2B6): advances on polymorphisms, mechanisms, and clinical relevance. Front Genet 2013;4:24. PubMed PMID: 23467454.
2. Li J, Menard V et al. Worldwide variation in human drug-metabolism enzyme genes CYP2B6 and UGT2B7: implications for HIV/AIDS treatment. Pharmacogenomics 2012;13:555-70. PubMed PMID: 22462748.
3. https://www.pharmvar.org/gene/CYP2B6_geraadpleegd_op_4-1-2023.
4. Sarfo FS et al. Pharmacogenetic associations with plasma efavirenz concentrations and clinical correlates in a retrospective cohort of Ghanaian HIV-infected patients. J Antimicrob Chemother 2014;69:491-9. PubMed PMID: 24080498.
5. Ngaimisi E et al. Importance of ethnicity, CYP2B6 and ABCB1 genotype for efavirenz pharmacokinetics and treatment outcomes: a parallel-group prospective cohort study in two sub-Saharan Africa populations. PLoS One 2013;8:e67946. PubMed PMID: 23861838.

6. Nyakutira C et al. High prevalence of the CYP2B6 516G-->T(*6) variant and effect on the population pharmacokinetics of efavirenz in HIV/AIDS outpatients in Zimbabwe. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64: 357-65. PubMed PMID: 18057928.
7. Mukonzo JK et al. A novel polymorphism in ABCB1 gene, CYP2B6*6 and sex predict single-dose efavirenz population pharmacokinetics in Ugandans. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68: 690-9. PubMed PMID: 19916993.
8. Wyen C et al. Cytochrome P450 2B6 (CYP2B6) and constitutive androstane receptor (CAR) polymorphisms are associated with early discontinuation of efavirenz-containing regimens. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:2092-8. PubMed PMID: 21715435.
9. Gatanaga H et al. Successful efavirenz dose reduction in HIV type 1-infected individuals with cytochrome P450 2B6 *6 and *26. *Clin Infect Dis* 2007;45:1230-7. PubMed PMID: 17918089.
10. Cusato J et al. Efavirenz pharmacogenetics in a cohort of Italian patients. *Int J Antimicrob Agents* 2016;47:117-23. PubMed PMID: 26774523.
11. Meng X et al. Effect of CYP2B6 gene polymorphisms on efavirenz plasma concentrations in Chinese patients with HIV infection. *PLoS One* 2015;10:e0130583. PubMed PMID: 26107645.
12. Bertrand J et al. Dependence of efavirenz- and rifampicin-isoniazid-based antituberculosis treatment drug-drug interaction on CYP2B6 and NAT2 genetic polymorphisms: ANRS 12154 study in Cambodia. *J Infect Dis* 2014;209:399-408. PubMed PMID: 23990572.
13. Lang T et al. Extensive genetic polymorphism in the human CYP2B6 gene with impact on expression and function in human liver. *Pharmacogenetics* 2001;11:399-415. PubMed PMID: 11470993.
14. genome aggregation database (gnomAD) v2.1.1, <https://gnomad.broadinstitute.org>.
15. Desta Z et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for CYP2B6 and efavirenz-containing antiretroviral therapy. *Clin Pharmacol Ther* 2019;106:726-33. PMID: 31006110.