

## Algemene achtergrondtekst Farmacogenetica – Humaan leukocytenantigeen (HLA)

Laatst gewijzigd: 25 maart 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 zoals 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 meest eenvoudige 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**. Voor een bepaald allel kan sprake zijn van verschillende polymorfismen.

### HLA-eiwitten

Humaan leukocytenantigeen (HLA) is de benaming voor de eiwitten van het humane Major Histocompatibility Complex (MHC). Deze eiwitten zijn onder te verdelen in 2 klassen: klasse I en klasse II, elk met een eigen functie. MHC klasse I-eiwitten komen op het oppervlak van bijna alle lichaamscellen voor. Ze binden peptiden in de cel en brengen deze naar het oppervlak, waardoor afweercellen kunnen 'zien' of de cel eiwitten maakt die niet in de cel thuishoren (bijvoorbeeld na een virusinfectie). Indien dit het geval is, wordt de cel gedood.

MHC klasse II-eiwitten komen alleen op gespecialiseerde afweercellen voor. Zij binden peptiden afkomstig van eiwitten die door de cel van buiten af zijn opgenomen. Zij brengen deze peptiden naar het oppervlak, waardoor andere afweercellen kunnen 'zien' of er niet-lichaamseigen eiwitten in het lichaam voorkomen. Indien dit het geval is, wordt het afweersysteem geactiveerd.

De klasse I-eiwitten en de klasse II-eiwitten worden elk gecodeerd door 3 verschillende polymorfe genen (resp. HLA-A, HLA-B, HLA-C en HLA-DP, HLA-DQ en HLA-DR). Het aantal verschillende allelen per polymorf gen is zeer hoog, zodat de kans zeer klein is om twee mensen te treffen met dezelfde combinatie HLA-allelen (uiteraard met uitzondering van eenzijdige tweelingen).

### HLA-polymorfismen en klinische gevolgen

De polymorfe HLA-eiwitten verschillen in de peptiden die ze kunnen binden en bepalen daardoor tegen welke peptiden het lichaam een afweerreactie op kan wekken. Pathogenen bestaan uit meerdere eiwitten, die elk tot meerdere peptiden worden afgebroken, waardoor polymorfe variaties in HLA er in de regel niet toe leiden dat de ene persoon wel en de andere geen afweerreactie opwekt tegen een pathogeen. Wel kan de sterkte van de reactie op pathogenen en andere lichaamsvreemde eiwitten van persoon tot persoon verschillen.

HLA-polymorfismen kunnen daarom een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van afweerreacties of afweerstoffen tegen een eiwitgeneesmiddel of tegen een geneesmiddel dat leidt tot modificatie van eiwitten in het lichaam (bijvoorbeeld door binding van geneesmiddel of metabolieten aan eiwitten).

Omdat het afweersysteem sterker reageert op pathogenen/eiwitten dat het eerder gezien heeft, is een belangrijk kenmerk van afweergemedieerde overgevoeligheid dat de overgevoeligheidsreactie ernstiger wordt bij langer gebruik van of rechallengen met het geneesmiddel.

## Genotypering

Bij genotypering wordt het genotype vastgesteld. Het geeft aan welke allelen van de verschillende HLA-genen het geteste individu bezit. Elk allel heeft een naam die bestaat uit de naam van het gen, gevolgd door een ster (\*) en een nummer, een voorbeeld van een mogelijk HLA-allel is HLA-B\*5701.

Omdat de werking van HLA-allelen zeer specifiek is, heeft meestal slechts een allel van de 6 polymorfe genen een duidelijk effect op (eiwit)geneesmiddelen. Dit betekent dat bij een HLA-geneesmiddelinteractie meestal van slechts een van de polymorfe genen de allelen bepaald hoeven te worden.

Aangezien de HLA-allelen worden bepaald in het kader van de weefseltypering waarbij wordt vastgesteld of het weefsel van donor en ontvanger van een transplantaat compatibel zijn, is typering van polymorfe HLA-allelen een standaardprocedure in veel immunologische en klinisch chemische laboratoria. Veelal wordt hierbij echter gebruik gemaakt van fenotypering in plaats van het duurdere genotypering. De standaard genotyperingsmethode is DNA-sequentie-gebaseerde typering.

Voor speciale allelen zijn vaak goedkopere methoden ontwikkeld, zoals PCR met sequentiespecifieke primers voor identificatie van HLA-B\*5701. HLA-DRB-typering is ook mogelijk met behulp van een chip.

*Genotypering van HLA-B\*1502 op basis van buiten het gen gelegen DNA-variaties is onvoldoende betrouwbaar*  
Soms wordt HLA-B\*1502 gegenotypeerd met behulp van variaties in dicht bij het HLA-B-gen gelegen DNA (rs2844682 in het MUC21-gen en rs3909184). Deze manier van genotyperen lijkt echter niet betrouwbaar (Zhu GD et al. Genotypes at rs2844682 and rs3909184 have no clinical value in identifying HLA-B\*15:02 carriers. Eur J Clin Pharmacol 2015;71:1021-3). Daarom is de KNMP Werkgroep Farmacogenetica van mening dat het vanwege onvoldoende betrouwbaarheid van deze genotyperingsmethode afgeraden moet worden om genotyperingsresultaten te gebruiken die op deze wijze verkregen zijn. Beter is het om deze patiënten te beschouwen als niet gegenotypeerd voor HLA-B\*1502.

## Fenotypering

Bij fenotypering wordt het fenotype vastgesteld, dit houdt in: het vaststellen van de aanwezige HLA-eiwitten. Dit kan worden gedaan met standaard serologische tests, waarbij cellen worden aangekleurd met antilichamen tegen verschillende HLA-eiwitten. Een andere mogelijkheid zijn functionele testen (complement-afhankelijke cytotoxiciteitstesten voor identificatie van klasse I-eiwitten). Een nadeel van deze tests is dat deze geen onderscheid kunnen maken tussen de subtypen van een polymorf HLA-eiwit. Zo kunnen ze bijvoorbeeld wel worden gebruikt om vast te stellen of iemand HLA-B57 heeft, maar niet of deze persoon HLA-B\*5701, HLA-B\*5702 of een van de andere subtypen heeft.

## Etnische variatie in prevalentie fenotypes en allelfrequentie

De frequentie van voorkomen van de verschillende HLA-allelen kan sterk variëren tussen etnische groeperingen. Voor vijf farmacogenetisch geïmpliceerde HLA-allelen zijn gevonden dragerfrequenties per bevolkingsgroep weergegeven in tabel 1.

Tabel 1. Etnische variatie in percentage personen met het betreffende allel

| bevolkingsgroep | gebied/land  | HLA-B*5701 | HLA-A*3101 | HLA-B*1502 | HLA-B*1511 | HLA-B*5801 |
|-----------------|--------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Kaukasisch      |              | 0-11,2     | 3,0-13,4   | 0-1,2      | 0-0,38     | 0-9,0      |
|                 | Nederland    | 6,7        | 3,0-6,6    | 0          | 0          | 1,2        |
|                 | Noord-Europa | 1,4-11,2%  | 3,0-6,6    | 0-0,04     | 0-0,02     | 0-1,8      |
|                 | Zuid-Europa  |            | 3,6-5,0    | 0-1,2      | 0          | 0-9,0      |
| Aziatisch       | VS           | 2,0-4,2    |            |            |            |            |
|                 | China        | 0-6,5      | 0,8-12,6   | 0-59       | 0-24       | 4,6-31     |
|                 | Taiwan       | 0,2-1,4    | 5,6        | 8,4-12     | 1,8        | 19         |
|                 | Japan        | 0          | 16,8       | 0,06-0,2   | 0,8-1,8    | 0,8-1,2    |
|                 | Thailand     | 3,6-6,1    | 2,6        | 17         | 2,0        | 12-17      |
|                 | Maleisië     | 0,5-6,9    | 0,8-2,6    | 0,04-31    | 0,22-0,52  | 12-26      |
|                 | India        | 5,7-15,7   |            | 0-12       |            | 12-18      |
|                 | Zuid-Korea   | 0,4%       | 11,2       | 0,4-4,4    | 3,3-4,0    | 12-13      |
|                 | Vietnam      | 5,7%       |            | 26         |            | 13         |
|                 | Myanmar      |            | 4,6        | 18-34      |            |            |
|                 | Indonesië    | 2,5%       |            | 21-31      |            | 8,4-16     |
|                 | Filipijnen   |            |            | 39         | 0          |            |

|                          |                                                                                             |         |         |       |       |          |
|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------|-------|-------|----------|
|                          | Midden Oosten                                                                               | 0,5-4,4 |         | 0-1,2 | 0     | 2,8-14   |
| Afrikaans                | Onder de Sahara                                                                             | 0-6,1   | 0,8-1,8 | 0     | 0     | 1,4-28   |
|                          | Noord-Afrikaans                                                                             | 0-5,9   | 3,0     | 0     | 0     | 2,4-8,0  |
|                          | Burkina Faso,<br>Guinee-Bissau,<br>Kameroen,<br>Kenia, Oeganda,<br>Senegal, Zuid-<br>Afrika |         |         |       |       | 10-16    |
|                          | Kaapverdië,<br>Ghana, Sao<br>Tomé en Princi-<br>pe, Soedan,<br>Zimbabwe                     |         |         |       |       | 7,2-9,0  |
|                          | Ivoorkust, Mali,<br>Tunesië                                                                 |         |         |       |       | 4,4-6,4  |
|                          | Zambia                                                                                      |         |         |       |       | 0        |
| Afrikaans-<br>Amerikaans |                                                                                             | 1,0-4,7 | 2,0     | 0-0,4 | 0     | 7,6      |
| Hispanics                |                                                                                             | 1,6-3,8 |         |       |       | 1,4-1,45 |
| Indianen                 |                                                                                             | 1,0-4,2 |         |       |       |          |
| Zuid-<br>Amerikaans      |                                                                                             | 1,4-4,0 | 5,6-44  | 0-1,6 | 0-1,0 | 1,0-5,5  |

#### Literatuur

1. Martin AM et al. HLA-B\*5701 typing by sequence-specific amplification: validation and comparison with sequence-based typing. *Tissue Antigens* 2005;65:571-4.
2. Jiao J et al. Hepatitis C virus genotypes, HLA-DRB alleles and their response to interferon-alpha and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2005;4:80-3.
3. Cao K et al. Analysis of the frequencies of HLA-A, B, and C alleles and haplotypes in the five major ethnic groups of the United States reveals high levels of diversity in these loci and contrasting distribution patterns in these populations. *Hum Immunol* 2001;62:1009-30.
4. Waters LJ et al. Prospective HLA-B\*5701 screening and abacavir hypersensitivity: a single centre experience. *AIDS* 2007;21:2533-4.
5. Nolan D et al. Pharmacogenetics: a practical role in predicting antiretroviral drug toxicity? *J HIV Ther* 2003;8:36-41.
6. Phillips EJ. Genetic screening to prevent abacavir hypersensitivity reaction: are we there yet? *Clin Infect Dis* 2006;43:103-5.
7. Abel S et al. Abacavir hypersensitivity. *N Engl J Med* 2008;358:2515.
8. Sadiq ST et al. Uncertainties of routine HLA B\*5701 testing in black African HIV cohorts in the UK. *Sex Transm Infect* 2007;83:181-2.
9. Schipper RF et al. HLA gene haplotype frequencies in bone marrow donors worldwide registries. *Hum Immunol* 1997;52:54-71.
10. Allele Frequency Net Database: <http://www.allelefrequencies.net>
11. Zhou Y et al. Global frequencies of clinically important HLA alleles and their implications for the cost-effectiveness of pre-emptive pharmacogenetic testing. *Clin Pharmacol Ther* 2020 Jun 14 (online ahead of print).
12. Zhu GD et al. Genotypes at rs2844682 and rs3909184 have no clinical value in identifying HLA-B\*15:02 carriers. *Eur J Clin Pharmacol* 2015;71:1021-3.