

Algemene achtergrondtekst Farmacogenetica – ATP-Binding Cassette subfamily G member 2 (ABCG2)

Laatst gewijzigd: 18 september 2020

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.

Veranderde transporteractiviteit en klinische gevolgen

De effluxtransporter ATP-binding cassette subfamily G member 2 (ABCG2) is aanwezig in darm, lever, nier en bloed-hersenbarrière en speelt een belangrijke rol bij de uitscheiding van urinezuur door de nieren en het darmkanaal. Het eiwit wordt ook wel breast cancer resistance protein (BCRP) genoemd, aangezien het ook een belangrijke rol speelt bij de efflux van mitoxantron, doxorubicine, en daunorubicine. Genvarianten die de activiteit van deze transporter verminderen, verminderen de excretie van urinezuur en kunnen daarom het risico op hyperurikemie en jicht verhogen [1].

Allopurinol wordt in het lichaam snel omgezet in de actieve metaboliet oxypurinol, die verantwoordelijk is voor het grootste deel van het urinezuurverlagende effect. Allopurinol en oxypurinol verlagen urinezuurconcentraties door het verminderen van de urinezuurproductie. Ze remmen het enzym xanthineoxidase, dat hypoxanthine en xanthine afbreekt tot urinezuur.

Het mechanisme waarmee genvarianten die de ABCG2-activiteit verminderen, de allopurinolrespons wijzigen, is niet duidelijk. Aan de ene kant is het waarschijnlijk, dat een sterkere remming van de urinezuurproductie en dus een hogere allopurinoldosis nodig is in patiënten met een verminderde urinezuursecretie, zoals dragers van zo'n genvariantie. Aan de andere kant is oxypurinol ook een substraat van ABCG2 en zou verminderde excretie van oxypurinol tot hogere oxypurinolconcentraties en dus een hogere effectiviteit van allopurinol leiden in dragers van zo'n genvariantie [2]. Dit laatste mechanisme lijkt echter niet plaats te vinden. In dragers van zo'n genvariantie was de plasmaconcentratie van oxypurinol lager in plaats van hoger, suggererend dat het variantallel de secretie van oxypurinol verhoogt [3].

Genotypering

Bij genotypering wordt het genotype vastgesteld. Het geeft aan welke allelen van het gen voor ABCG2 het geteste individu bezit.

Voor ABCG2 zijn meer dan 100 verschillende allelvarianten geïdentificeerd/beschreven in de literatuur [1]. Slechts 2 van deze allelvarianten komen voor in een frequentie van meer dan 1% (en zijn dus polymorfismen). Van deze twee allelvarianten is er van slechts één een klinisch effect aangetoond (een verminderde effectiviteit van allopurinol). Het betreft het allel dat leidt tot wijziging van het 141^e aminozuur van ABCG2 van glutamine (afkorting Gln of Q) in lysine (afkorting Lys of K). De betreffende genvariantie wordt in de regel aangeduid als Q141K. Andere notaties voor de genvariantie zijn opgenomen in tabel 1. Het 141K-allel leidt tot een eiwit met een verminderde expressie in de celmembranen en daardoor een verminderde transportfunctie. De afname bedraagt ongeveer 50%.

Tabel 1. Overzicht van de gebruikte notaties en transporteractiviteit voor het wildtype en variant ABCG2-allel [1]

Notaties voor de variant ^a en het bijbehorende polymorfisme			Transporter-activiteit
aminozuurwijziging	nucleotidewijziging	rs-nummer	
-	-	-	normaal
Q141K (= Gln141Lys)	421C>A	2231142	verminderd

^a De notatie voor de variant betreft het nummer in de polymorfisme-notatie gevolgd door het laatstgenoemde aminozuur of nucleotide. De notatie voor het wildtype allel (normale functionaliteit) betreft het nummer in de polymorfisme-notatie gevolgd door het eerstgenoemde aminozuur of nucleotide.

Etnische variatie in prevalentie fenotypes en allelfrequentie

De frequentie van voorkomen van het ABCG2 141K-allel alsmede van de verschillende fenotypes kent een sterke variatie tussen bevolkingsgroepen.

Het ABCG2 141K-allel komt zeer vaak voor bij mensen van Oost-Aziatische afkomst, vaak bij mensen van Europese, Latijns-Amerikaanse en Zuid-Aziatische afkomst en weinig bij mensen van Afrikaanse afkomst [1]. De prevalentie in een kleine groep Nederlanders van Europese afkomst (n = 85) was 11% [5].

ABCG2 is een effluxtransporter van urinezuur en er zijn studies die een associatie vonden tussen ABCG2 Q141K en hyperurikemie en jicht [1], leidend tot een hogere frequentie van het 141K-allel in deze patiënten, dus in patiënten met een indicatie voor allopurinol. Om deze reden zijn hieronder ook voor twee groepen met jicht de prevalenties van het 141K-allel en van de genotypes met en zonder dit allel opgenomen.

Gevonden fenotype- en allelfrequenties per bevolkingsgroep zijn weergegeven in tabel 2.

Tabel 2. Etnische variatie in prevalentie genotypes en allelfrequentie [1,4-7]

bevolkingsgroep/afkomst	prevalentie genotype (%)			allelfrequentie 141K (%)
	141KK	141QK	141QQ	
Europees	0,9-3	17-28	69-82	9,4-17
Europees (niet-Fins)	1	18	81	10
Nederlands	1	20	79	11
Fins	0,5	14	86	7,3
Oost-Aziatisch	8-10	41-43	47-51	29-31
Chinees	12-20	45-50	30-43	34-45
Chinees, jicht	26	48	26	50
Japans	13-17	46-48	35-41	36-41
Koreaans	16	48	36	40
Zuid-Aziatisch	1	17	82	9,3-9,7
Afrikaans	0,02-0,07	3-5	95-97	1,3-2,7
Afrikaans-Amerikaans	0,3	10	90	5
Latijns-Amerikaans	2-5	24-34	61-74	14-22
Ashkenazisch joods	0,4	12	88	6,5
Nieuw Zeelands, jicht	8	34	58	25

Literatuur

- Chen L et al. Development of precision medicine approaches based on inter-individual variability of BCRP/ABCG2. *Acta Pharm Sin B* 2019;9:659-74. PMID: 31384528.
- Nakamura M et al. Investigation of the transport of xanthine dehydrogenase inhibitors by the urate transporter ABCG2. *Drug Metab Pharmacokinet* 2018;33:77-81. PMID: 29342419.
- Stamp LK et al. Relationships between allopurinol dose, oxypurinol concentration and urate-lowering response -in search of a minimum effective oxypurinol concentration. *Clin Transl Sci* 2020;13:110-5. PMID: 31444839.
- genome aggregation database (gnomAD) v2.1.1, <https://gnomad.broadinstitute.org>.
- de Jong FA et al. ABCG2 pharmacogenetics: ethnic differences in allele frequency and assessment of influence on irinotecan disposition. *Clin Cancer Res* 2004;10:5889-94. PMID: 15355921.
- Zhang K et al. ABCG2 gene polymorphism rs2231142 is associated with gout comorbidities but not allopurinol response in primary gout patients of a Chinese Han male population. *Hereditas* 2019;156:26. PMID: 31367212.
- Wallace MC et al. Association between ABCG2 rs2231142 and poor response to allopurinol: replication and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2018;57:656-60. PMID: 29342288.