

# Algemene achtergrondtekst Farmacogenetica – UGT1A1

Laatst gewijzigd: 16 april 2014

## 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 comediatie, 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.

Het dna bevat de informatie voor de aanmaak van eiwitten. Voor de vorming van eiwitten wordt het dna eerst afgelezen. De **promotor** vormt het startpunt voor dit aflezen en is dus het deel van het gen dat de expressie reguleert. De **TATA box** is onderdeel van de promotor waarin de basepaarvolgorde 'TATA' veel voorkomt. We spreken van een **tandem repeat** als aantal basen in tandem gerepeteerd wordt (herhalend motief).

## Veranderde metabole capaciteit en klinische gevolgen

Uridine difosfaat-glucuronosyltransferases (UGT), waartoe het isoenzym UGT1A1 behoort, zijn betrokken bij de glucuronidering van veel geneesmiddelen en endogene substraten. De UGT-superfamilie is verdeeld in de UGT1- en UGT2-familie. Voor UGT1 zijn de functionele eiwitten UGT1A1, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A9 en UGT1A10 bekend. UGT1A1 katalyseert de glucuronidering van bilirubine, het komt tot expressie in verschillende weefsels, waaronder lever, darmen en maag [1].

Variaties in het gen dat codeert voor UGT1A1 kunnen leiden tot een verlaagde, verhoogde of afwezige enzymactiviteit.

Het verschil in metabole capaciteit kan therapeutische consequenties hebben wanneer plasmaconcentratie gerelateerd is aan het effect of het optreden van bijwerkingen. Een aanpassing van de standaarddosis 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.

## Genotypering

Bij genotypering wordt het genotype vastgesteld. Het geeft aan welke allelen van het gen voor UGT1A1 het geteste individu bezit. Elk allel heeft een naam die bestaat uit een ster (\*) en een nummer, een voorbeeld van een mogelijk UGT1A1 genotype is UGT1A1\*1/\*28.

Voor UGT1A1 bestaan zeer veel variaties, meer dan 60 verschillende allelvarianten zijn geïdentificeerd/beschreven in de literatuur [2]. Een aantal hiervan staat in Tabel 1, ook de functionaliteit is aangegeven. Veel bestudeerde polymorfismen voor UGT1A1 betreffen polymorfismen in de promotor-regio van het UGT1A1-gen. Het aantal 'TA' tandem repeats in de TATA box van de promotor-regio kan variëren. De enzymactiviteit neemt af bij een toenemend aantal TA repeats. Zie ook tabel 2.

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.

Tabel 1. UGT1A1-allelen en metabole capaciteit [2]

metabole capaciteit	allelnummer
toegenomen functionaliteit	*36
volledig functioneel	*1 (= wild-type, wt)
verminderd functioneel	*6 t/m *9 *12 *27 t/m *30 *32 t/m *35 *37
volledig disfunctioneel (nul-allelen)	*2 t/m *5 *10 t/m *11 *13 t/m *26 *31

Tabel 2. Polymorfismen in UGT1A1-promotor [2]

allel nummer	aantal TA repeats	TATA box
*1	TA <sub>6</sub>	[A(TA) <sub>6</sub> TAA]
*28	TA <sub>7</sub>	[A(TA) <sub>7</sub> TAA]
*36	TA <sub>5</sub>	[A(TA) <sub>5</sub> TAA]
*37	TA <sub>8</sub>	[A(TA) <sub>8</sub> TAA]

### Etnische variatie in prevalentie genotypes

De frequentie van voorkomen van de verschillende UGT1A1-allelen kent een sterke variatie tussen etnische groeperingen.

Globaal genomen komt het genotype \*28/\*28 (TA<sub>7</sub>/TA<sub>7</sub>) veelvuldig voor bij inwoners van het Indiase subcontinent (Srilanka 24%, India en Bangladesh 19%) en veel minder in de rest van Azië (2-10%). Binnen Europa varieert de prevalentie sterk, zie ook tabel 3.

Bij Aziatische bevolkingsgroepen komt het variante allel \*6 vaak voor [7-9]. Bij Japanners is de frequentie van \*6 22,2% en de frequentie van \*28 10,4% [7]. Bij deze bevolkingsgroepen levert genotypering voor alleen \*28 onvoldoende informatie over het genotype.

Tabel 3. Etnische variatie in prevalentie genotypes [3,4,5,6]

	prevalentie genotype (%)							
	*1/*1 TA <sub>6</sub> /TA <sub>6</sub>	*1/*28 TA <sub>6</sub> /TA <sub>7</sub>	*28/*28 TA <sub>7</sub> /TA <sub>7</sub>	*36/*1 TA <sub>5</sub> /TA <sub>6</sub>	*36/*28 TA <sub>5</sub> /TA <sub>7</sub>	*36/*37 TA <sub>5</sub> /TA <sub>8</sub>	*1/*37 TA <sub>6</sub> /TA <sub>8</sub>	*28/*37 TA <sub>7</sub> /TA <sub>8</sub>
Nederland (Kaukasiërs)	37	54	9					
Europa	30-50	40-60	5-15					
Afrika	20-60	30-50	6-18	4-12	7-8	1-2	3-8	1-14
Azië	25-75	15-60	2-20					
Zuid-Amerika	55	30	12					
Pacific	75-95	5-20	2					
Kaukasisch	34-38	46-55	11-13	0-2	0	0	0	0-2
Aziatisch	70	28	2	0	0	0	0	0
Afrikaans-Amerikaans	26	33-37	13-19	0-2	5	3	4-15	5-6

### Literatuur

1. Nagar S, Blanchard RL. Pharmacogenetics of uridine diphosphoglucuronosyltransferase (UGT) 1A family members and its role in patient response to irinotecan. Drug Metab Rev 2006;38:393-409.
2. <http://galien.pha.ulaval.ca/alleles/UGT1A/UGT1A1.htm> geraadpleegd op 4 oktober 2006.
3. Premawardhena A, Fisher CA, Liu YT, Verma IC, de Silva S, Arambepola M, Clegg JB, Weatherall DJ. The global distribution of length polymorphisms of the promoters of the glucuronosyltransferase 1 gene (UGT1A1): hematologic and evolutionary implications. Blood Cells Mol Dis 2003;31:98-101.

4. Innocenti F, Grimsley C, Das S, Ramirez J, Cheng C, Kuttab-Boulos H, Ratain MJ, Di Rienzo A. Haplotype structure of the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 promoter in different ethnic groups. *Pharmacogenetics*. 2002;12:725-33.
5. Beutler E, Gelbart T, Demina A. Racial variability in the UDP-glucuronosyltransferase 1 (UGT1A1) promoter: a balanced polymorphism for regulation of bilirubin metabolism? *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:8170-4.
6. Bosch TM, Doodeman VD, Smits PH, Meijerman I, Schellens JH, Beijnen JH. Pharmacogenetic screening for polymorphisms in drug-metabolizing enzymes and drug transporters in a Dutch population. *Mol Diagn Ther*. 2006;10:175-85.
7. Akiyama Y et al. Genetic testing for UGT1A1\*28 and \*6 in Japanese patients who receive irinotecan chemotherapy. *Ann Oncol* 2008;19:2089-90.
8. Teh LK et al. Polymorphisms of UGT1A1\*6, UGT1A1\*27 & UGT1A1\*28 in three major ethnic groups from Malaysia. *Indian J Med Res* 2012;136:249-59.
9. Sung C et al. Pharmacogenetic risk for adverse reactions to irinotecan in the major ethnic populations of Singapore: regulatory evaluation by the health sciences authority. *Drug Saf* 2011 1;34:1167-75.