

## Algemene achtergrondtekst Farmacogenetica – CYP2B6

Laatst gewijzigd: 21 december 2017

### 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 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 zes groepen worden opgedeeld:

- poor metabolizer, genotype anderszins (PM), sterk verlaagde of afwezige metabole capaciteit;
- intermediate metabolizer, genotype anderszins (IM), verlaagde metabole capaciteit;
- \*5/\*5, afhankelijk van het geneesmiddel sterk verlaagde of normale metabole capaciteit,
- \*1/\*5, afhankelijk van het geneesmiddel verlaagde of normale metabole capaciteit
- \*5/\*6 of \*5/\*18, afhankelijk van het geneesmiddel sterk verlaagde of verlaagde metabole capaciteit
- extensive metabolizer (EM), 'normale' metabole capaciteit;

Poor metabolizers hebben twee allelen die tot verlaagde of afwezige metabole capaciteit leiden (\*6 en/of \*18). Intermediate metabolizers hebben een allel dat tot normale activiteit leidt en een allel dat tot verlaagde of afwezige metabole capaciteit leidt. Extensive metabolizers hebben twee allelen die tot normale activiteit leiden. \*5 is een allel dat voor sommige geneesmiddelen tot een verlaagde metabole activiteit leidt en voor andere niet.

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 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. 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.

De bij Kaukasiërs op een na meest voorkomende genvariant is \*5. Dit allel leidt tot een verminderd metabolisme voor bepaalde geneesmiddelen, maar heeft geen invloed op het metabolisme van andere geneesmiddelen, waaronder efavirenz. Dit allel heeft een variatie in exon 9.

Tabel 1. CYP2B6-allelen en enzymactiviteit [3]

enzymactiviteit	allelnummer
volledig functioneel	*1
verminderd of niet functioneel	*6 (*7 <sup>a</sup> ) *18
afhankelijk van het geneesmiddel verminderd of volledig functioneel	*5

<sup>a</sup>: Het \*7-allel bevat naast dezelfde twee nucleotidewijzigingen als in \*6 ook de nucleotidewijziging in \*5 [14]. 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. Bij bepaling van alleen \*5 zal dit allel waarschijnlijk tot \*5 worden gerekend. Voor geneesmiddelen waarvoor \*5 het metabolisme niet beïnvloedt, is dit niet correct. Bij patiënten dient naast \*5 ook altijd \*6 te worden bepaald. Bij patiënten die zowel de nucleotidewijzigingen in \*5 als in \*6 hebben, dient te worden vastgesteld of deze patiënten genotype \*5/\*6 (genotypegroep \*5/\*6 of \*5/\*18) of genotype \*1/\*7 (fenotype IM, genotype anderszins) hebben door ofwel clonen en sequencen van een cDNA-fragment dat de positie van beide nucleotidewijzigingen bevat ofwel bepaling van de farmacokinetiek van een geneesmiddel waarvan het metabolisme wordt beïnvloed door \*5.

<sup>b</sup>: Het \*5-allel leidt tot een verlaagde expressie van CYP2B6. Dit lijkt voor een aantal geneesmiddelen, waaronder efavirenz echter gedeeltelijk gecompenseerd te worden door een hogere specifieke activiteit [1,15]. Een studie met 228 patiënten vond geen significant effect van het \*5-allel op de farmacokinetiek van efavirenz [13].

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
*5	1459C>T	Arg487Cys	rs3211371

Noot 1: Allel \*6 bevat naast 516G>T ook het polymorfisme 785G>A. 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-contraïndicatie (= voorspeld fenotype of genotypegroep)
geen genvariant (*1/*1)	extensive metaboliser (EM)
één verminderd functionele of niet-functionele genvariant (*1/*6 of *1/*18)	intermediate metaboliser, genotype anderszins (IM, geno anders)

één afhankelijk van het geneesmiddel verminderd of volledig functionele genvariant (*1/*5)	*1/*5
twee verminderd of niet-functionele genvarianten (*6/*6, *6/*18 of *18/*18)	poor metaboliser, genotype anderszins (PM, geno anders)
twee afhankelijk van het geneesmiddel verminderd of volledig functionele genvarianten (*5/*5)	*5/*5
één verminderd functionele of niet-functionele genvariant en één afhankelijk van het geneesmiddel verminderd of volledig functionele genvariant (*5/*6 of *1/*7, *5/*18) (*7 heeft de *5- en *6-varianties op hetzelfde allel)	*5/*6 of *5/*18: *5/*6 of *5/*18  *1/*7: intermediate metaboliser, genotype anderszins (IM, geno anders)

### 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 variante 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. Het \*5-allel komt in alle bevolkingsgroepen voor, maar de frequentie is het hoogst bij Kaukasiërs.

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

ras	land	prevalentie genotype/genotypegroep (%)			allelfrequentie (%)		
		EM	IM	PM	*6	*18	*5
Kaukasisch		44-85	15-45	6-12	8-34	0	9-12
	Duitsland				30	0	
	Italië				23	0	
	VS				3,4		
Aziatisch		62-81	18-33	1-4	10-21	0	1-4
	Japan				19	0	
	China				19		
	Cambodia				32		
Afrikaans		14-38	47-50	14-38	33-50	5-12	1-4
	Ghana				48	4	
	Ethiopië				31		
	Tanzania				42		
	Zimbabwe				49		
	Uganda				35		
Oceanië	Papua Nieuw Guinea	12-14	45-47	38-42	62-65	0	
Europees-afrikaans					37	4	
Afro-amerikaans					20-50	4-8	1-4
Spaans-amerikaans					7-37	1	5-12

### 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>

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. Burger D et al. Interpatient variability in the pharmacokinetics of the HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz: the effect of gender, race, and CYP2B6 polymorphism. *Br J Clin Pharmacol* 2006;61:148-54. PubMed PMID: 16433869.
14. 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.
15. Desta Z et al. Impact of CYP2B6 polymorphism on hepatic efavirenz metabolism in vitro. *Pharmacogenomics* 2007;8:547-58. PubMed PMID: 17559344.