

# CYP2C19

## Bepaling

CYP2C19 genotypering

Varianten: \*2 (681G>A), \*3 (636G>A), \*4 (1A>G), \*5 (1297C>T), \*6 (395G>A\*6), \*7 (19294T>A), \*8 (358T>C), \*9 (431G>A), \*10 (680C>T), \*17 (806C>T)

## Klinische informatie

Ongeveer 3-5% van de blanke en 15-20% van de Aziatische bevolking is een CYP2C19 trage metaboliseerder (poor metaboliser: PM) door de aanwezigheid van twee variant allelen. De belangrijkste varianten zijn \*2 en \*3, beiden coderend voor inactief CYP2C19 (<https://www.pharmvar.org/>). Heterozygoten (1 actief en 1 inactief allel) vertonen een intermediair metabolisme (IM). De overige inactieve allelen (\*4-\*8) en allelen met een verminderde activiteit (\*9, \*10) komen minder vaak voor binnen de Kaukasische, Afrikaanse en Aziatische bevolking. Het \*17 allel codeert voor een hogere expressie van CYP2C19, en is geassocieerd met een hogere enzymactiviteit met het genotype CYP2C19\*17/\*17.

## Betrokken geneesmiddelen (o.a.)

Amitriptyline, clobazam (omzetting van desmethyloclobazam), clomipramine, clopidogrel (activering), diazepam, fenytoïne, imipramine, omeprazol, pantoprazol (zie ook [www.drug-interactions.com](http://www.drug-interactions.com)).

## Methode

Duplo analyse (QuantStudio, INFINITI (CE-IVD)) op -\*2 (681G>A), \*3 (636G>A), \*4 (1A>G), \*5 (1297C>T), \*6 (395G>A\*6), \*7 (19294T>A), \*8 (358T>C), \*9 (431G>A), \*10 (680C>T), \*17 (806C>T).

## Materiaal

EDTA-bloed (4 mL). Opslag in koelkast (max. 5 dagen), verzenden kan bij kamertemperatuur. DNA isolatie ook mogelijk uit wangslimvlies. DNA wangslimvliesafname kit wordt op verzoek (aangekruist op aanvraagformulier) verstuurd naar adres van patiënt.

## Uitkomst van de test

Metabolisme	Allel combinatie
Normaal	2 actieve allelen (*1/*1) of *1/*17
Intermediair	1 actief allel en 1 inactief/1 verminderd actief allel, 1 hyperactief en 1 inactief/1 verminderd actief allel
Traag	2 inactieve allelen, 2 verminderd actieve allelen, 1 verminderd actief en 1 inactief allel
Ultrasnel	2 hyperactieve allelen

## Referentiewaarden

Nederland\*: 2-3% traag, 20-30% intermediair, 60-75% normaal, 3-7% ultrasnel metabolisme

Afrikanen\*\*: 4-6% traag, 19-29% intermediair, 62-76% normaal, 1-3% ultrasnel metabolisme

Aziaten\*\*: 12-15% traag, 26-47% intermediair, 35-62% normaal, 0-3% ultrasnel metabolisme

\*KNMP Congres

\*\*PharmGkB: <https://www.pharmgkb.org/page/cyp2c19RefMaterials>

Gen	Chr	SNP	rs-nummer	Allel*	Activiteit*	SNP freq. Caucasianers				SNP freq. Afrikanen				SNP freq. Aziaten			
						MAF#	wt	het	hom	MAF#	wt	het	hom	MAF#	wt	het	hom
CYP2C19	10	681G>A	rs4244285	*2	inactief	15%	74%	21%	5,2%	17%	75%	21%	5,2%	<b>33%</b>	50%	43%	6,8%
		636G>A	rs4986893	*3	inactief	<0,1%	-	-	-	0,23%	-	-	-	<b>3,4%</b>	-	-	-
		1A>G	rs28399504	*4	inactief	<0,1%	-	-	-	<b>0,1%</b>	-	-	-	<b>0,1%</b>	-	-	-
		1297C>T	rs56337013	*5	inactief	<0,1%	-	-	-	<0,1%	-	-	-	<b>0,1%</b>	-	-	-
		395G>A	rs72552267	*6	inactief	<b>0,8%</b>	98%	1,5%	<0,1%	<0,1%	-	-	-	<0,1%	-	-	-
		19294T>A	rs72558186	*7	inactief	<0,1%	-	-	-	<0,1%	-	-	-	<b>0,1%</b>	-	-	-
		358T>C	rs41291556	*8	inactief	<b>0,3%</b>	96%	3,3%	<0,1%	<0,1%	-	-	-	<0,1%	-	-	-
		431G>A	rs17884712	*9	verminderd	<0,1%	-	-	-	<b>0,98%</b>	-	-	-	<0,1%	-	-	-
		680C>T	rs6413438	*10	verminderd	<0,1%	-	-	-	<b>0,15%</b>	-	-	-	<0,1%	-	-	-
		-806C>T	rs12248560	*17	verhoogd	22%	58%	40%	1,7%	<b>24%</b>	53%	38%	8,3%	8%	-	-	-

Bron: \*Cytochroom P450 allelen nomenclatuur (<https://www.pharmvar.org/gene/CYP2C9>); #dbSNP and Zhou et al. 2017

## Gevoeligheid en beperkingen

Afwijkend metabolisme als gevolg van zeldzamere DNA varianten kan niet 100% worden uitgesloten.

## Bepalingsfrequentie:

2 keer per week (start analyse maandag- en woensdagochtend).

## Literatuur:

1. Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. Br J Clin Pharmacol. 2001 Oct;52(4):349-55. Review.