

# CYP3A4

## Bepaling

CYP3A4 genotypering

Varianten: \*1B (-392G>A), \*2, (664T>C), \*3 (1334T>C), \*6 (17661\_17662insA), \*12 (21896C>T), \*17 (15615T>C), \*18 (20070T>C), \*20 (25889\_25890insA) en \*22 (15389C>T)

## Klinische informatie

Het CYP3A4 is het belangrijkste lid van de CYP3A familie, en is betrokken bij het metabolisme van ongeveer 40% van alle voorgeschreven geneesmiddelen.

CYP3A5 heeft een overlap in substraat specificiteit, waardoor het op bescheiden schaal kan bijdragen aan het totale CYP3A metabolisme.

Het \*1B allel (allel frequentie 7%) zou een matig verhoogde CYP3A activiteit geven, maar dit wordt mogelijk echter veroorzaakt door linkage met CYP3A5\*1 allel.

De klinische relevantie van dit allel lijkt beperkt. Het \*22 allel (allelfrequentie 5%) geeft een naar schatting 30% verminderde CYP3A4 activiteit (is afhankelijk van het geneesmiddel), aangetoond voor tacrolimus, cyclosporine, erytromycine, statines en midazolam. Voor andere geneesmiddelen is op dit moment nog geen informatie beschikbaar.

Het \*18 allel (allelfrequentie 0.1% in Caucasiërs, 10% in Aziëten) codeert voor een verhoogde CYP3A4 activiteit op o.a. testosteron, maar een verlaagde enzymactiviteit op basis van in vivo experimenten met midazolam. De overige variant allelen zijn relatief zeldzaam (<1%).

## Betrokken geneesmiddelen (o.a.)

Zie [www.drug-interactions.com](http://www.drug-interactions.com)

## Methode

Duplo analyse (QuantStudio, INFINITI (CE-IVD)) op \*1B (-392G>A), \*2, (664T>C), \*3 (1334T>C), \*6 (17661\_17662insA), \*12 (21896C>T), \*17 (15615T>C), \*18 (20070T>C), \*20 (25889\_25890insA) en \*22 (15389C>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
Intermediair	*1/*22 of heterozygoot voor een inactief allel
Traag	*22/*22 of homozygoot voor twee inactieve allelen

NB: CYP3A4 activiteit kan in sterke mate worden geïnduceerd of geïnhibeerd door comedatie (zie o.a. [www.drug-interactions.com](http://www.drug-interactions.com)) of dieet.

## Referentiewaarden

Nederland\*: 0.1-0.5% traag, 10-15% intermediair, 85-90% normaal metabolisme

\*KNMP Congres

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
CYP3A4	7	-392A>G	rs2740574	*1B	licht verhoogd, niet klinisch relevant	<b>2,8%</b>	93%	6,5%	<0,1%	<b>77%</b>	33%	33%	34%	<b>0,40%</b>	-	-	-
		664T>C	rs55785340	*2	verminderd	<b>1,1%</b>	-	-	-	<b>&lt;0,1%</b>	-	-	-	<b>&lt;0,1%</b>	-	-	-
		1334T>C	rs4986910	*3	onbekend	<b>2,1%</b>	97%	2,7%	<0,1%	<b>0,08%</b>	-	-	-	<b>&lt;0,1%</b>	-	-	-
		17661_17662insA	rs4646438	*6	verminderd	<b>&lt;0,1%</b>	-	-	-	<b>&lt;0,1%</b>	-	-	-	<b>1%</b>	-	-	-
		21896C>T	rs12721629	*12	verminderd	<b>&lt;0,1%</b>	-	-	-	<b>0,4%</b>	-	-	-	<b>&lt;0,1%</b>	-	-	-
		15615T>C	rs4987161	*17	verminderd	<b>1,7%</b>	97%	3%	<0,1%	<b>&lt;0,1%</b>	-	-	-	<b>&lt;0,1%</b>	-	-	-
		20070T>C	rs28371759	*18	verhoogd	<b>&lt;0,1%</b>	-	-	-	<b>&lt;0,1%</b>	-	-	-	<b>1,1%</b>	-	-	-
		25889_25890insA	rs67666821	*20	inactief	<b>&lt;0,1%</b>	-	-	-	<b>&lt;0,1%</b>	-	-	-	<b>&lt;0,1%</b>	-	-	-
		15389C>T	rs35599367	*22	verminderd	<b>5%</b>	-	-	-	<b>&lt;0,1%</b>	-	-	-	<b>&lt;0,1%</b>	-	-	-

Bron: Cytochrom P450 allelen nomenclatuur (<https://www.pharmvar.org/gene/CYP3A4>); \*\*dbSNP

## Interpretatie en consequenties voor therapie

Door de relatief lage frequentie van de meeste variant allelen, en de vrij recent bekend geworden \*22 variant is er momenteel in de literatuur weinig bekend over klinische implicaties van dit allel.

## 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. Wang et al (Pharmacogenomics J. Intrinsic polymorphism in CYP3A4 affects hepatic expression and response to statin drugs.
2. Elens et al. Clin Chem (2011). A new functional CYP3A4 intron 6 polymorphism significantly affects tacrolimus pharmacokinetics in kidney transplant recipients.