

CYP3A5

Bepaling

CYP3A5 genotypering

Varianten: *2 (27289C>A), *3 (6986A>G), *6 (14690G>A), *7 (27131_27132insT), *8(3699C>T), *9(19386G>A)

Klinische informatie

Het CYP3A5 is lid van de CYP3A familie. Het belangrijkste lid van die familie, CYP3A4, is betrokken bij het metabolisme van ongeveer 50% van alle voorgeschreven geneesmiddelen. CYP3A5 heeft een overlap in substraat specificiteit, waardoor het op bescheiden schaal kan bijdragen aan het totale CYP3A metabolisme. Affiniteit voor bepaalde stoffen kan echter verschillen. Zo blijkt het immunosuppressivum tacrolimus voor een aanzienlijk deel door CYP3A5 te worden afgebroken. Voor andere middelen is de bijdrage (nog) onduidelijk.

CYP3A5 is als actief enzym aanwezig in slechts 20% van de Kaukasische bevolking, terwijl in 80% CYP3A5 activiteit afwezig is als gevolg van genetische polymorfismen. Op basis van het genotype zijn met name Kaukasische CYP3A5 expressors (20% van de populatie) die zich anders zullen gedragen qua metabolisme ten opzichte van de 80% non-expressors. Veruit het meest voorkomende inactieve allel is het CYP3A5*3 allel. Binnen de Afrikaanse bevolking resulteren ook het *6 en *7 allel in een inactief CYP3A5. In de Afrikaanse bevolking is overigens slechts 30% een CYP3A5 non-expressor. Het *8 en *9 allel zijn zeldzame varianten bij de Afrikaanse en Aziatische bevolking respectievelijk, welke leiden tot een verminderde CYP3A5 activiteit.

Betrokken geneesmiddelen (o.a.)

Tacrolimus, vincristine

Methode

Duplo analyse (QuantStudio, INFINITI (CE-IVD)) op *2 (27289C>A), *3 (6986A>G), *6 (14690G>A), *7 (27131_27132insT), *8(3699C>T), *9(19386G>A).

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.

Referentiewaarden

Nederland*: 15-25% expressor, 75-85% non-expressor

Afrikanen**: 21-74% expressor, 26-79% non-expressor

Aziaten**: 25-34% expressor, 66-75% non-expressor

*KNMP Congres

**PharmGkB: <https://www.pharmgkb.org/page/cyp3a5RefMaterials>

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
CYP3A5	7	27289C>A	rs28365083	*2	onbekend	1,7%	97%	3%	<0,1%	<0,1%	-	-	-	<0,1%	-	-	-
		6986A>G	rs776746	*3	sterk verminderd	87%	4,5%	15%	80%	18%	70%	24%	5,5%	70%	5,7 %	49%	45%
		14690G>A	rs10264272	*6	inactief/sterk verminderd	<0,1%	-	-	-	19%	69%	24%	6,7%	<0,1%	-	-	-
		27131_27132insT	rs41303343	*7	onbekend	<0,1%	-	-	-	12%	64%	29%	7,1%	<0,1%	-	-	-
		3699C>T	rs55817950	*8	verminderd	<0,1%	-	-	-	<0,1%	-	-	-	0,6%	99%	1,1%	<0,1%
		19386G>A	rs28383479	*9	verminderd	<0,1%	-	-	-	<0,1%	-	-	-	2,1%	96%	4,1%	<0,1%

Bron: *Cytochroom P450 allelen nomenclatuur (<https://www.pharmvar.org/gene/CYP3A5>); #dbSNP and Zhou et al. 2017

Interpretatie en consequenties voor therapie

CYP3A5 expressors behoren tot de 20% patiënten die wel CYP3A5 activiteit hebben, en dus mogelijk qua metabolisme afwijken van de gemiddelde patiënt. Voor tacrolimus hebben CYP3A5 expressors een verlaagde plasmaspiegel op een standaard dosering vergeleken met non-expressors.

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. Chen et al. 2018. CYP3A5 polymorphisms in renal transplant recipients: influence on tacrolimus treatment. *Pharmacogenomics Pers Med* 11;23-33.
2. Hesselink et al. 2003. Genetic polymorphisms of the CYP3A4, CYP3A5, and MDR-1 genes and pharmacokinetics of the calcineurin inhibitors cyclosporine and tacrolimus. *Clin Pharmacol Ther.* 74(3):245-54.
3. van Schaik et al. 2002. CYP3A5 variant allele frequencies in Dutch Caucasians. *Clin Chem* 48(10):1668-71