

Farmacogenetica van cytochroom-P450-enzymen: toepassingen in de oncologie

R.H.N. VAN SCHAİK

Interindividuele variatie in de respons op geneesmiddelen blijft een groot probleem in de hedendaagse geneeskunde: in 1994 bleken in de Verenigde Staten de 'adverse drug reactions' (ADR) op de 4rde plaats te staan als doodsoorzaak, met ongeveer 100.000 gevallen per jaar. Geschat wordt dat het totale aantal patiënten met een ADR in de USA rond de 3 miljoen per jaar ligt. Daarnaast zijn geneesmiddelen niet altijd effectief: antipsychotica en geneesmiddelen tegen astma halen 60% effectiviteit, terwijl chemotherapeutica slechts een percentage van 25% halen. Een deel van die geconstateerde ADR's en suboptimale therapieën zou verklaard kunnen worden door erfelijk bepaalde variatie in de afbraak van geneesmiddelen in de populatie. Met andere woorden: niet voor iedereen bestaat dezelfde relatie tussen dosis en plasmaspiegel. Een deel van deze variatie wordt veroorzaakt door het voorkomen van DNA-varianten coderend voor inactieve geneesmiddelmetaboliserende enzymen. Deze DNA-varianten worden vaak gekenmerkt door de aanwezigheid van 'single nucleotide polymorphisms' (SNPs): de aanwezigheid van een andere base in het DNA vergeleken met de meerderheid van de bevolking met een frequentie van minimaal >1%. Dergelijke SNPs kunnen aanleiding geven tot een verlaagde RNA-transcriptie, tot verstoring van de vertaling van RNA in eiwit, of tot incorporatie van andere aminozuren waardoor de stabiliteit dan wel enzymatische functie van het eiwit wordt ontregeld. Door de relatief hoge frequentie van voorkomen (>1% van de bevolking) kunnen dergelijke polymorfismen invloed hebben op de manier en de snelheid waarop individuen hun geneesmiddelen afbreken. Omdat deze informatie vastligt in het DNA, is het mogelijk dergelijke farmacogenetische kennis van te voren te verkrijgen, wat zou kunnen bijdragen aan het geven van therapie op maat. Het cytochroom-P450-systeem, bestaande uit diverse subfamilies die voornamelijk in de lever tot expressie komen, is betrokken bij de afbraak van veel geneesmiddelen. Daarnaast is bekend dat veel van deze enzymen genetisch polymorf zijn, met inactieve varianten die voorkomen in de bevolking. In de afgelopen jaren is de kennis over DNA-varianten in deze groep enzymen sterk toegenomen, waardoor de relatie tussen deze genetische polymorfismen en de respons op geneesmiddelen steeds gerichter kan worden onderzocht.

Afd. Klinische Chemie, Erasmus MC Rotterdam

Correspondentie: dr. R.H.N. van Schaik, Afd. Klinische Chemie, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam

De oncologie is het terrein waar extra kennis omtrent voorspellende factoren voor geneesmiddelmetabolisme een grote waarde kunnen hebben. Immers, veel chemotherapeutica worden in verband met de fatale gevolgen van onderdosering, vaak voorgeschreven in doses die worden gelimiteerd door de toxiciteit van de betrokken middelen. Onderzoek naar genetische polymorfismen in het CYP450-systeem in relatie tot de behandeling van kanker staat nog redelijk in de kinderschoenen, maar steeds meer studies worden over dit onderwerp gepubliceerd (1, 2). De vraag is of er reeds een klinische toegevoegde waarde van CYP450-genotyperingen voor de behandeling van kanker kan worden vastgesteld.

cytochroom-P450-enzymen en genetische varianten

Het cytochroom-P450-systeem bestaat uit verschillende subfamilies. De belangrijkste voor het metabolisme van geneesmiddelen zijn CYP3A4, CYP3A5, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 en CYP2D6. Deze zeven enzymen zijn betrokken bij het metabolisme van ongeveer 75% van alle geneesmiddelen. CYP2D6 (chromosoom 22q13.1) is hierbij het sterkst genetisch polymorf en tevens het best onderzocht: ongeveer 5-10% van de blanke bevolking heeft geen CYP2D6-activiteit door overerving van een inactieve DNA-variant, waarvan er inmiddels meer dan 60 beschreven zijn (3). De bekendste hiervan is het CYP2D6*4 allel (1846G>A, splicingdefect) met een allelfrequentie van 18% in de Kaukasische populatie. Hiernaast bezit 1-2% van de blanke bevolking een CYP2D6-genduplicatie, waardoor deze personen een ultra snel CYP2D6-metabolisme kunnen vertonen. De frequentie van zowel het trage metabolisme als het ultrasnelle metabolisme blijkt sterk afhankelijk van etniciteit. Zo blijkt het ultra snelle CYP2D6 metabolisme een noord-zuidgradiënt te vertonen, met 1-2% ultrasnelle metabolisierders in Zweden, 3.6% in Duitsland, 7-10% in Spanje en Italië, 20% in Saoedi-Arabië tot zelfs 29% in Ethiopië (1). Voor de CYP2C-familie (chromosoom 10q24) blijkt ongeveer 1-2% van de Kaukasische populatie een trage metaboliseerder te zijn voor het CYP2C9, op basis van overerving van inactieve DNA-varianten. Voor CYP2C19 is dit 3-5% van de Kaukasische en 12-23% van de Aziatische bevolking. Voor het CYP2C8 blijkt dat het variantallel CYP2C8*2 voornamelijk bij Afrikanen voorkomt (18% allelfrequentie) en de CYP2C8*3-variant bij de blanke bevolking (8-13% allelfrequentie), waardoor het aantal personen met een verlaagde CYP2C8-activiteit in beide populaties geschat kan worden op 4%. Het CYP2B6-enzym

(chromosoom 11q13.2) komt voornamelijk tot expressie in de lever, maar wordt ook in lage concentraties gevonden in onder andere darm, nier, long, hersenen en huid. Er wordt een 26-voudige variatie in enzymactiviteit gerapporteerd, en meer dan 25 variantallelen zijn inmiddels beschreven (3). Het meest in de belangstelling staat momenteel de 516G>T SNP (Gln172His), welke voorkomt in de variantallelen *6, *7, *9, *13, *19 en *20. De CYP3A-familie (chromosoom 7q22.1) is betrokken bij de afbraak van meeste geneesmiddelen: ongeveer 50% van alle geneesmiddelen worden door deze enzymen gemetaboliseerd. De familie bestaat uit CYP3A4 (belangrijkste lid van de familie) en CYP3A5 (aanwezig bij 20% van de Kaukasische bevolking). Hiernaast bestaat het CYP3A7, dat met name in de prenatale periode actief is, en dat wordt uitgeschakeld na de geboorte, en het CYP3A43, waarvan de bijdrage aan de totale CYP3A-activiteit gering geacht wordt. Genetische polymorfismen in CYP3A4 zijn niet echt bekend: van de 20 beschreven SNPs hebben de meeste varianten een allelfrequentie <1%, terwijl van de wat vaker voorkomende varianten (o.a. de promotervariant CYP3A5*1B, allelfrequentie 5%) de invloed van het polymorfisme op de activiteit gering is, danwel ter discussie staat. Voor het CYP3A5 blijkt 80% van de Kaukasische bevolking twee inactieve variantallelen (CYP3A5*3/*3) te hebben, waardoor 1 op de 5 personen in feite een (onverwachte) bijdrage van CYP3A5 aan de totale CYP3A-activiteit zal hebben. Vaak is van veel geneesmiddelen, waarvan gepubliceerd is dat de afbraak via CYP3A4 wordt gekatalyseerd, niet bekend wat de bijdrage van het CYP3A5 is.

Cytochroom-P450 en de behandeling van kanker

Welke middelen die worden gebruikt in de oncologie zouden nu baat kunnen hebben bij vooraf genotyperen om toxiciteit danwel effectiviteit te voorspellen? Tabel 1 laat een aantal veel gebruikte geneesmiddelen zien met de cytochroom-P450-enzymen die een rol spelen bij het metabolisme. De precieze klinische relevantie van genetische polymorfismen is hieruit echter niet direct af te leiden: immers, een middel kan een prima substraat zijn voor een bepaald cyto-

Tabel 1. Geneesmiddelen en het betrokken cytochroom

Middel	Cytochroom
Cyclofosfamide	CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5
Docetaxel	CYP3A4/5
Etoposide	CYP1A2, CYP3A4/5
Gefitinib (Iressa)	CYP3A4/5, CYP2D6
Ifosfamide	CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5
Imatinib (Gleevec)	CYP3A4/5
Irinotecan	CYP3A4/5
Paclitaxel (Taxol)	CYP2C8, CYP3A4
Tamoxifen	CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4/5
Teniposide	CYP3A4/5
Vincristine	CYP3A4/5

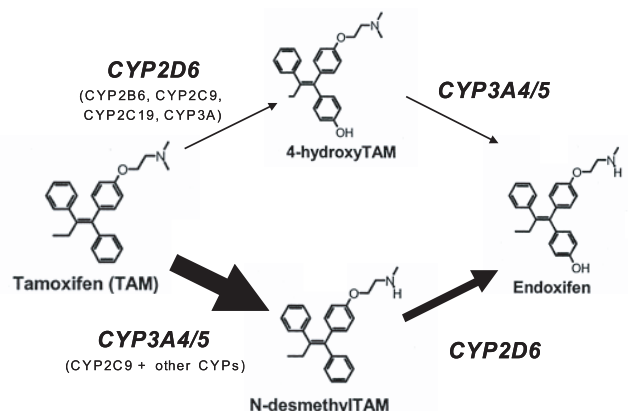
chroom, maar wanneer dit cytochroom slechts een fractie van het totale metabolisme voor z'n rekening neemt, zullen genetische polymorfismen geen invloed laten zien op toxiciteit of effectiviteit.

Tamoxifen

De beste toepassing van farmacogenetische analyse van cytochroom-P450-enzymen lijkt op dit moment tamoxifen te zijn. Tamoxifen, dat momenteel wordt gebruikt als adjuvante therapie bij de behandeling van borstkanker, kan via 2 paden worden geactiveerd tot endoxifen, de metaboliet met een sterke anti-oestrogene werking. Beide paden worden gecontroleerd door het genetisch polymorfe CYP2D6 (figuur 1). Dit houdt in dat 1 op de 10 personen (de CYP2D6-deficiënte individuen) deze activatiestap niet kunnen maken, en dus mogelijk suboptimale therapie zullen krijgen. Inderdaad zijn er onlangs studies gepubliceerd die een kortere ziektevrije overleving laten zien in CYP2D6-trage metaboliseerders die behandeld worden met tamoxifen in verband met borstkanker (4). De resultaten zijn dan ook aanleiding voor de FDA om een advies betreffende CYP2D6-gentypering voor behandeling met tamoxifen, op te laten nemen in de bijsluiter. Echter, effecten op totale overleving in relatie met CYP2D6-genotype zijn (nog) niet gevonden. Een andere studie laat zien dat ook CYP3A5-expressers een grotere kans zouden hebben op terugkeer van de ziekte. De relevantie van deze observatie dient echter nog bevestigd te worden in andere studies.

Paclitaxel (Taxol)

Paclitaxel wordt toegepast voor de behandeling van een groot scala van solide tumoren, waaronder borst-, long-, hoofd- & nek- en eierstokkanker. Het optreden van neutropenie en perifere neuropathie zijn de toxische bijwerkingen die dosislimiterend werken. Paclitaxel wordt voor 85% omgezet door CYP2C8, terwijl het CYP3A4 de overige 15% voor z'n rekening neemt (figuur 2). De aanwezigheid van genetische varianten van CYP2C8 met een verlaagde activiteit suggereren dat genotypering voor deze varianten wellicht kan voorspellen welke patiënten meer last zullen hebben van toxiciteit. De twee studies die klaring van paclitaxel bestuderen in relatie tot CYP2C8-genotype komen echter tot verschillende conclusies: de ene studie



Figuur 1. Metabolisme van tamoxifen

beschrijft een significante correlatie met het CYP2C8-genotype en paclitaxelklaring in humane levermicrosomen, terwijl de andere studie, uitgevoerd in patiënten, juist geen correlatie tussen deze parameters vindt. Verdere studies zullen moeten uitwijzen welk van de twee observaties juist is.

Cyclofosfamide en ifosfamide

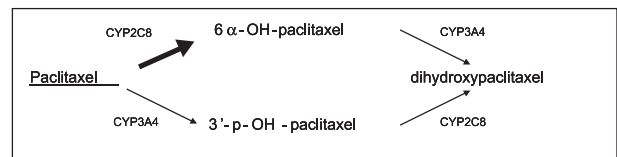
Cyclofosfamide (CPA) en ifosfamide zijn alkylerende agentia die veelvuldig worden toegepast in de oncologie, vaak in combinatie met andere chemotherapeutica. Beiden worden in het lichaam geactiveerd naar de 4-hydroxy(4OH-)metabolieten (90%), danwel geïnactiveerd via CYP3A4/5 door N-dechloro-ethylering in neurotoxische stoffen (10%) (figuur 3). De activering van CPA naar 4OH-CPA geschiedt voor een groot deel door het genetisch polymorfe CYP2B6, waardoor mogelijk individuen met een genetisch laag CYP2B6-gehalte minder effectiviteit van deze therapie zullen ondervinden, en dus een geringere kans op overleving zullen hebben. Resultaten van diverse studies betreffende effecten van genetische polymorfismen in CYP2B6, maar ook CYP2C19 en CYP3A5, laten correlaties zien met effectiviteit en toxiciteit van CPA-behandeling. Echter, de diverse studies geven niet altijd hetzelfde beeld, wat aangeeft dat deze polymorfismen wel invloed hebben, maar dat deze invloed beperkt is en mogelijk beïnvloed wordt door andere factoren.

Vincristine, etoposide, docetaxel

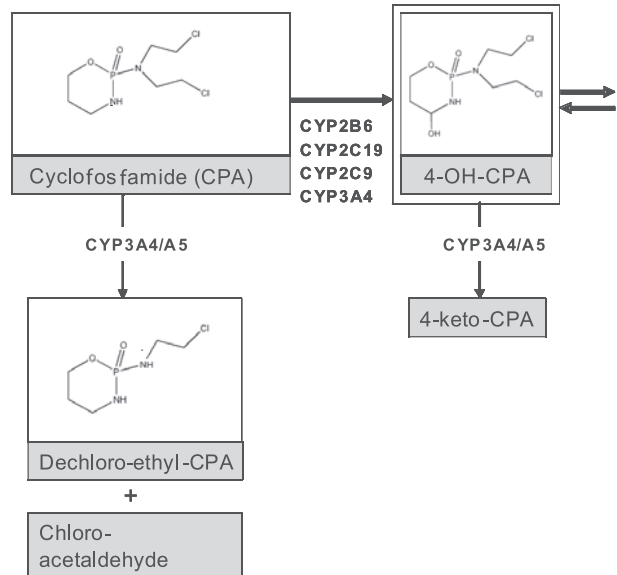
Zoals al eerder aangegeven, is voor het metabolisme van veel antitumormiddelen niet duidelijk wat de bijdrage van CYP3A5 is. Gezien het feit dat de aantallen CYP3A5-expressers en non-expressers groot zijn, kunnen correlaties met bepaalde therapieën betrekkelijk eenvoudig worden uitgevoerd. Zo zijn er inmiddels correlaties beschreven tussen CYP3A5-genotype en effectiviteit van behandeling met tamoxifen bij borstkanker, alsmede correlaties van CYP3A5-expresserstatus met de klaringen van docetaxel, vincristine en etoposide. Nadere studies zullen moeten uitwijzen in hoeverre CYP3A5-genotyperingen kunnen bijdragen aan het aanpassen van therapie in de oncologie.

Conclusie

Genetische polymorfismen in cytochrom-P450-enzymen blijken inderdaad van invloed op het metabolisme van een aantal geneesmiddelen die worden toegepast binnen de oncologie. Het meest duidelijk is dit voor de CYP2D6-genotypering ten aanzien van de



Figuur 2. Metabolisme van paclitaxel



Figuur 3. Metabolisme van cyclofosfamide

behandeling met tamoxifen, waarbij de CYP2D6-trage metaboliseerders minder effect hebben van deze therapie. Voor een aantal andere middelen zal het effect op metabolisme in vervolgstudies moeten worden bevestigd, en volgt nog de grote vraag of CYP450-genotypestatus voor die middelen uiteindelijk voorspellend kan zijn voor toxiciteit danwel effectiviteit van therapie.

Referenties

1. Schaik RHN van. Cancer treatment and pharmacogenetics of cytochrome P450 enzymes. *Invest New Drugs* 2005; 23: 513-22.
2. Rodrigues-Antona C, Ingelman-Sunberg, M. Cytochrome P450 pharmacogenetics and cancer. *Oncogene* 2006; 25: 1679-91.
3. www.cypalleles.ki.se
4. Goetz MP, Knox SK, Suman VJ, Rae JM, Safgren SL, Ames MM, Visscher DW, et al. The impact of cytochrome P450 2D6 metabolism in women receiving adjuvant tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 101: 113-21.