

CYP3A5 Expressor-Status: Molekulargenetische Untersuchung einer Mutation im CYP3A5-Gen

Das Enzym Cytochrom P450 3A5 (CYP3A5) ist am Abbau verschiedener Medikamente beteiligt, wird aber in den meisten Patienten Europäischer Herkunft wegen einer genetischen Mutation (*3 Variante) nicht als funktionelles Protein exprimiert. Ein funktionelles CYP3A5 Enzym wird lediglich in Trägern des *CYP3A5*1* Allels exprimiert ("Expressors"). In Trägern dieses Allels ist für Medikamente, die durch CYP3A5 abgebaut werden, ein erhöhter Stoffwechsel zu beobachten.

In der Europäischen Bevölkerung ist das *CYP3A5*1* Allel sehr selten (< 10%), während die *CYP3A5*3* ("Non-Expressor") Variante am häufigsten ist. Die *CYP3A5*3* Variante (rs776746) ist charakterisiert durch einen A zu G Polymorphismus im Intron 3 des Gens, wodurch eine zusätzliche, „kryptische“ Spleisstelle entsteht mit der Konsequenz, dass zusätzliche Basenpaare in das *CYP3A5*-Gentranskript eingeführt werden. Dies wiederum führt zu einer Verschiebung des Leserasters, einem verfrühten Stopcodon und einem inaktiven Protein.

Die meisten Patienten Europäischer Herkunft sind homozygote Träger der *3 „Non-Expressor“ Variante und haben daher keine messbare CYP3A5-Aktivität. Aus diesem Grund sind die in Europa verwendeten Standarddosierungen von CYP3A5-metabolisierten Medikamenten auf den CYP3A5 „Non-Expressor“ Status ausgerichtet. Träger der „Expressor“ Variante benötigen deswegen bei bestimmten Medikamenten wie dem Immunsuppressivum Tacrolimus eine höhere Dosierung (<https://www.pharmgkb.org/gene/PA131>). In manchen Trägern der „Expressor“ Variante kann mit den empfohlenen Maximaldosen von Tacrolimus keine therapeutische Medikamentenkonzentration erreicht werden, so dass ein Medikamentenwechsel sinnvoll ist.

Referenzen

Birdwell et al. (2015) Clin Pharmacol Ther 98(1):19–24.
Tang et al. (2011) Pharmacogenet Genomics 21(11):713–20.

Analyse: Molekulargenetische Untersuchung der genetischen *CYP3A5*-Variante *3 mittels *Allelic Discrimination Assay*. Nach Isolierung der genomischen DNA wird mittels real-time Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) die Region des Gens um die Mutation amplifiziert. Dabei werden mittels *TaqMan*[®]-Sonden gleichzeitig das mutierte und das unmutierte Allel detektiert und so der Genotyp bestimmt.

Indikation: Dosisabschätzung bei Therapie mit CYP3A5-metabolisierten Medikamenten (siehe klinischen Leitlinien).

Methode: *TaqMan*[®]-Genotypisierung, aus DNA (aus Vollblut)
Proben: 2 ml EDTA-Blut oder DNA
Versand: am Entnahmetag ungekühlt per A-Post
Frequenz: 1mal pro Woche

Testresultat:

- Mutiert homozygot: CYP3A5 „Non-Expressor“. Beide Genkopien tragen die häufige *CYP3A5*3* Variante. Keine Indikation für einen genetisch bedingten erhöhten CYP3A-Metabolismus. Keine Therapieänderung oder Dosisanpassung indiziert.

- Mutiert heterozygot: CYP3A5 „Expressor“. Eine Genkopie der mit CYP3A5-Expression assoziierten Genvariante *CYP3A5*1* vorhanden. Beschleunigter Abbau von CYP3A5-metabolisierten Medikamenten. Ggf. höhere Dosis indiziert (je nach Medikament, gemäss klinischen Leitlinien).

- Wildtyp: CYP3A5 „Expressor“. Beide Genkopien tragen die mit CYP3A5-Expression assoziierte Genvariante *CYP3A5*1*. Beschleunigter Abbau von CYP3A5-metabolisierten Medikamenten. Ggf. höhere Dosis indiziert (je nach Medikament, gemäss klinischen Leitlinien).

Eine Zusammenstellung der **aktuellen klinischen Leitlinien** und **Arzneimittelinformationen** zu Medikamenten, für welche der *CYP3A5*3* Genotyp relevant ist, sowie Hilfen zur Interpretation der Testresultate können unter dem Link <https://www.pharmgkb.org/gene/PA131> eingesehen werden.

Auskunft / Voranmeldung: Tel: 031 632 29 69

Inselspital, Zentrum für Labormedizin, Clinical Genomics, Freiburgstrasse, CH-3010 Bern, www.zlm.insel.ch/fachgebiete/pharmacogenomics

Prof. Dr. med. Martin Fiedler, Zentrumsleiter und verantwortlicher Laborleiter Pharmakogenetik, Telefon: +41 31 63 2 22 01, E-mail: martin.fiedler@insel.ch

Prof Dr. phil. nat. Carlo Largiadèr, akademischer **Fachverantwortlicher Pharmakogenetik**, Telefon: +41 31 632 95 45, E-mail: carlo.largiader@insel.ch