



Hvordan er det med reseptorene mine, doktor?

Spørsmålet i tittelen kan være der dagen etter at Dagbladet skriver om at genene våre styrer hvordan vi reagerer på legemidler. I denne artikkelen gir vi eksempler på ny kunnskap om molekylære mekanismer for interindividuell og intraindividuell farmakodynamisk variabilitet. Begge typer variabilitet kan nå presist forklares med variabilitet i de molekyler som oftest er angrepsmål for legemidler, dvs. proteiner av typen reseptorer, ionekanaler, enzymer og transportører.

Det er en gammel klinisk observasjon at det er interindividuelle og intraindividuelle forskjeller i respons på legemidler. Og, som vist i en tidligere artikkel, årsaken til slike forskjeller kan være betinget i farmakokinetisk og/eller farmakodynamisk variabilitet (1). Det er velkjent at for enkelte legemidler foreligger stor grad av farmakokinetisk variabilitet, dvs. variasjon i absorpsjon, fordeling, metabolisme og utskilling. At det for enkelte legemidler foreligger en større grad av farmakodynamisk variabilitet, er inntil nylig blitt viet mindre oppmerksomhet. Farmakodynamikk er læren om *effektene* av legemidler på individ, organ, vev, celler og molekyler. Med bruk av molekylærbiologiske metoder blir det stadig oftere mulig å beskrive det molekylære grunnlaget for farmakodynamisk variabilitet (2).

Noen gener som koder for disse angrepsmålproteinene, oppviser genetisk polymorfisme. Genetisk polymorfisme betyr at en monogen egenskap finnes i minst to fenotyper med tilsvarende genotype i en befolkning. Dette kan gi ulik funksjon og ulik sensitivitet for legemidler mellom individer som en vesentlig årsak til *interindividuell* variasjon (2). Organsykdom og påvirkning av ytre faktorer, herunder legemidler, kan dessuten bidra til *intraindividuell* variasjon. Figur 1 viser legemiddelangrepsmål som kan gi opphav til både inter- og intraindividuell variasjon i terapeutisk effekt og i bivirkninger.

Interindividuell variasjon

Når astmatikere har ulik respons på betaagonister, kan dette skyldes genetisk bestemt variasjon i sensitiviteten til betareseptorer (2). Varierende antipsykotisk respons på

Jarle Aarbakke

jarle@fagmed.uit.no

Petter Cappelen Endresen

Klinisk farmakologisk avdeling

Regionsykehuset i Tromsø

9038 Tromsø

Hovedbudskap

- Nyere forskning har vist at farmakodynamisk variabilitet har stor betydning for legemiddelrespons
- I enkelte tilfeller er den farmakodynamiske variabilitet større enn den farmakokinetiske
- Vi forventer en betydelig økning i kunnskapen om molekylære mekanismer for årsaken til denne variasjonen, ikke minst innen forskning på genetisk polymorfisme

klozapin kan skyldes genetisk bestemt variasjon i serotoninreseptorer (2). Ulik respons på betablokkere hos pasienter med essensiell hypertensjon kan skyldes varierende uttrykk av G-proteiner (3). Variasjon i genuttrykket for reseptorer kan også ligge til grunn for at noen opplever bivirkninger, f.eks. er dopaminreseptorpolymorfisme koblet til forekomst av legemiddelinduserte tardive dyskinesier hos pasienter som får antipsykotika (2). En sjelden bivirkning, anesthesiindusert hypertermi, er knyttet til polymorfisme i ryanodinreseptorgenet (2).

– fakta –

Genotype: Et individs genetiske konstitusjon i ett eller flere loci

Fenotype: Det observerbare uttrykket av en genotype – som et morfologisk, biokjemisk eller molekylært trekk

Promotor: Del av DNA-molekylet som er med på å regulere om et gen skal uttrykkes eller ikke

Metylering av promotor: Av-og-på-signal for uttrykk av gen

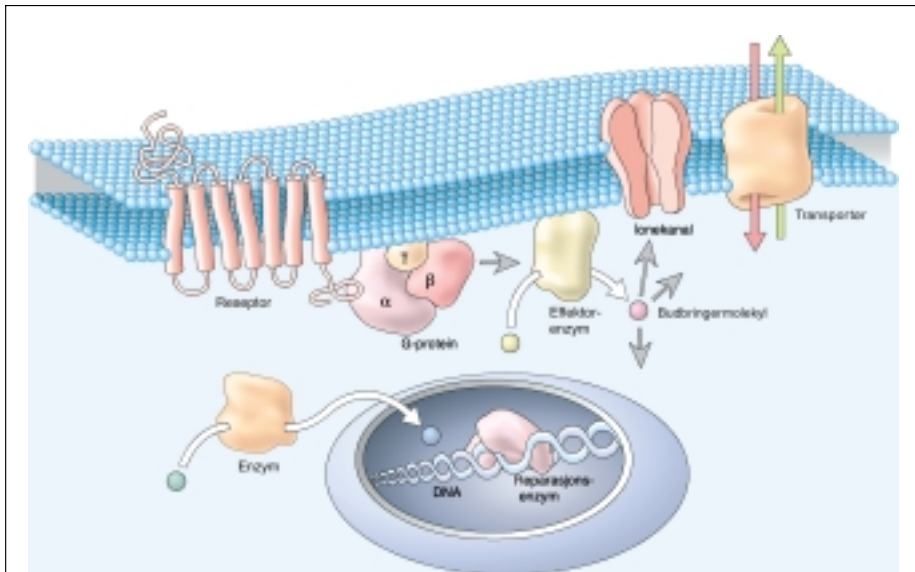
Eksempelene så langt er hentet fra det vi i streng forstand kaller legemiddelreseptorer. Men ulikt genuttrykk kan også gi variasjon i andre legemiddelangrepsmål, som f.eks. i ionekanaler. Arytmier og arytmier som forverres av legemiddelbehandling er knyttet til forekomsten av spesielle typer mutasjoner i gener for ionekanaler. Genet for kaliumkanaler kan ha mutasjoner som gir lang QT-tid, torsades de pointes (4).

Enzymer er en tredje type legemiddelangrepsmål. Disse kan være membranbundne, cytosolære eller kjernelokaliserte. Angiotensinkonverterende enzym (ACE) viser genetisk polymorfisme, og dette kan forklare den ulikhet i responsivitet på ACE-hemmere som er beskrevet i noen arbeider (2). O⁶-metylguanin – DNA-metyltransferase (MGMT) er en nøkkelfaktor i resistens mot alkylende cytostatika, fordi fjerning av alkylgrupper ved MGMT-aktivitet forhindrer danningen av broer mellom DNA-tråder og dermed irreversibel DNA-skade og celledød. Hvorvidt dette enzymet var uttrykt i tumor eller ikke, viste seg å avgjøre om gliomer svarte på terapi med det alkylende stoff carmustin (5). Det er også interessant at mekanismen for om genet er uttrykt eller ikke, per definisjon er epigenetisk, i dette eksemplet metylering av promotorregioner for genet for MGMT (5). Den fjerde type legemiddelangrepsmål, transportmolekyler, kan også være knyttet til genetisk polymorfisme. Varierende uttrykk av genet for serotonintransportør er satt i relasjon både til forekomst av depresjon og til respons på selektive serotoninreopptakshemmere (6).

Intraindividuell variasjon

Under pågående legemiddelbehandling sees både reseptordesensitivisering og reseptor nedregulering. Behandling med betaagonister kan gi desensitivisering enten ved fosforilyering av reseptorkomplekset, men med bibehold av antall reseptorer, eller ved nedregulering av antall betareseptorer. Fosforilyering av G-proteinkoblede reseptorer er vist å føre til binding av regulatoriske proteiner, betaarrestiner. Desensitivisering av opioidreseptor ved gjentatt opioiddosing er avhengig av betaarrestin, men adenylatcyklaseaktiviteten oppreguleres også i dyr som mangler betaarrestin (7).

Legemiddelbehandling kan altså både påvirke reseptorenes antall, deres følsomhet gjennom koblingsprotein og det enzym som



Figur 1 Angrepsmål for legemidler som gir opphav til interindividuell og intraindividuell farmakodynamisk variasjon. Nyere forskning har vist at både membranbundne reseptorer, G-proteiner og transportører oppviser genetisk polymorfisme og påvirkes av eksterne faktorer, slik som legemidler. Membranbundne cytosolære og DNA-bundne enzymer er påvirkelige av eksterne faktorer, mens andre inntil nå bare viser genetisk polymorfisme

Tabell 1 Når bør man tenke på mekanismer for interindividuell og intraindividuell farmakodynamisk variasjon?

Ved ikke-forventet effekt på standarddose ¹
Ved ikke-forventet effekt ved terapeutisk serumnivå
Ved doseavhengig bivirkning på standarddose ¹
Ved doseavhengig bivirkning ved terapeutisk serumnivå

¹ Kan også skyldes farmakokinetisk variasjon

Spalten er redigert av Olav Spigset i samarbeid med Avdeling for legemidler ved Regionsykehuset i Trondheim og de øvrige klinisk farmakologiske miljøene i Norge



Se også kunnskapssprøve på www.tidsskriftet.no/quiz

genererer budbringermolekyl (second messenger). Enzymer påvirkes av legemiddelbehandling. Det kanskje best kjente eksemplet på oppregulering av et cytosolært enzym er økningen av dihydrofolatreduktase under pågående behandling med metotrekstat (8).

Praktiske konsekvenser

Den farmakodynamiske variasjon kan være betydelig. Blant pasienter med kroniske kreftsmertor var det en 120-gangers variasjon i oral dose og en 900-gangers variasjon i parenteral dose av morfin (9). Det meste av dette er sannsynligvis farmakodynamisk og ikke farmakokinetisk. Ofte ligger variasjonene på 5–20 ganger (9). En erkjennelse av at den farmakodynamiske variabiliteten kan være betydelig større enn den farmakokinetiske variabiliteten, gjør at legemiddelkonsentrasjonsmålinger i serum og terapeutisk område for den enkelte pasient noen ganger ligger langt utenfor det forventede. Tabell 1 gir eksempler på situasjoner der man bør mistenke farmakodynamisk variabilitet.

Dosejustering basert på kliniske, biokjemiske eller fysiologiske mål er den første anbefaling man kan gi på generelt grunnlag. Sponering ved uakseptabel følsomhet en annen klar strategi. Den gamle kliniske regel

å prøve ut ett legemiddel optimalt, før skifte til et tilsynelatende bedre, bør fortsatt gjelde. Veksten i kunnskapen om det humane genom og proteinene som det koder for, vil gi oss både mer kunnskap om molekylære mekanismer for variabilitet og også nye verktøy til laboriemessig å undersøke på dette.

En mikromatrise kan gi informasjon om den enkelte pasients uttrykk av gener med hensyn til farmakokinetikk og farmakodynamikk (2).

Det må forventes en strøm av publikasjoner som beskriver fenotypiske og genotypiske forklaringer for farmakodynamisk variabilitet. Dette vil være med og flytte fokus fra rent farmakokinetisk variasjon over til en kombinasjon av de to typer variabilitet. Optimal behandling vil forutsette god kjennskap til begge deler. Når man tenker på hvor tungt det har vært å selge budskapet om farmakokinetisk variabilitet, hvor vi har hatt gode kunnskaper i 30 år, er det da grunn til å tro at dette nye budskapet kommer til å slå igjennom? Ønsker og drivkrefter innen den farmasøytiske industri går vel mer i retning av at legemidlene skal passe for alle, uansett hvilken kinetikk eller dynamikk den individuelle pasient har, og at når optimal terapi ikke opptrer, skal man skifte til et nytt og dyrere medikament?

Litteratur

1. Aarbakke J. Individuelt tilpasset legemiddelbehandling. Tidsskr Nor Lægeforen 2000; 120: 2794–5.
2. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. Science 1999; 286: 487–91.
3. Jia H, Hingorani AD, Sharma P, Hopper R, Dickerson C, Trutwein D et al. Association of the G₂ gene with essential hypertension and response to beta-blockade. Hypertension 1999; 34: 8–14.
4. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. Lancet 1999; 354: 1625–33.
5. Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V et al. Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. N Engl J Med 2000; 343: 1350–4.
6. Lesch KP, Heils A. Serotonergic gene transcriptional control regions: targets for antidepressant drug development? Int J Neuropsychopharmacol 2000; 3: 67–79.
7. Bohn LM, Gainetdinov RR, Lin F-T, Lefkowitz RJ, Caron MG. Opioid receptor desensitization by beta-arrestin-2 determines morphine tolerance but not dependence. Nature 2000; 408: 720–3.
8. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology. 4. utg. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999.
9. Levy G. Predicting effective drug concentrations for individual patients. Clin Pharmacokinet 1998; 34: 323–33.

○