

LÄKEMEDELSMETABOLISM: MEKANISMER FÖR INTERINDIVIDUELL VARIABILITET

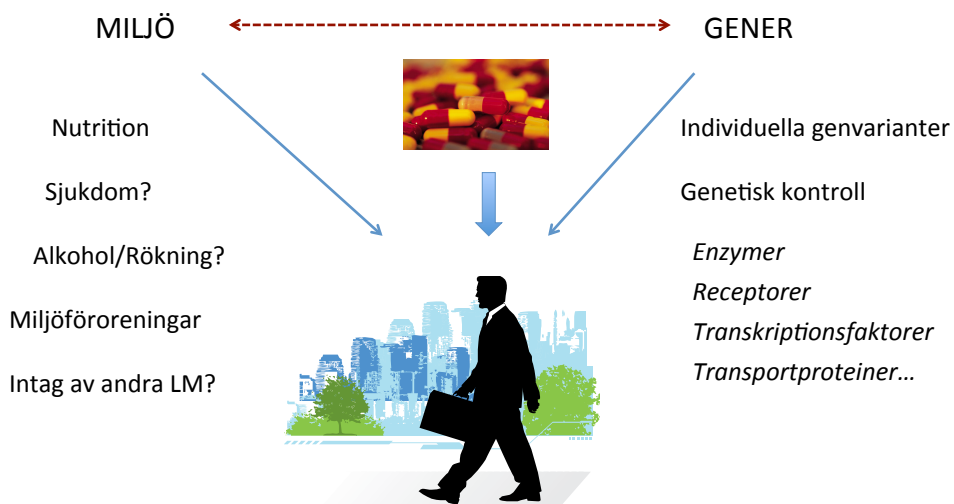


Maria Norlin

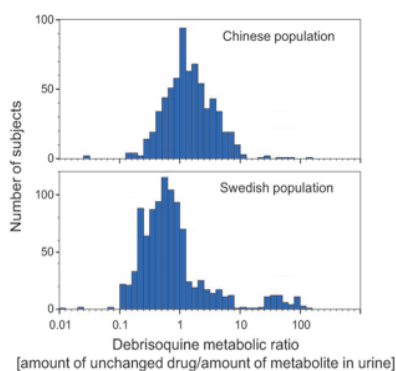
LÄKEMEDELSMETABOLISM: MEKANISMER FÖR INTERINDIVIDUELL VARIABILITET



Varför reagerar vi olika på läkemedel?

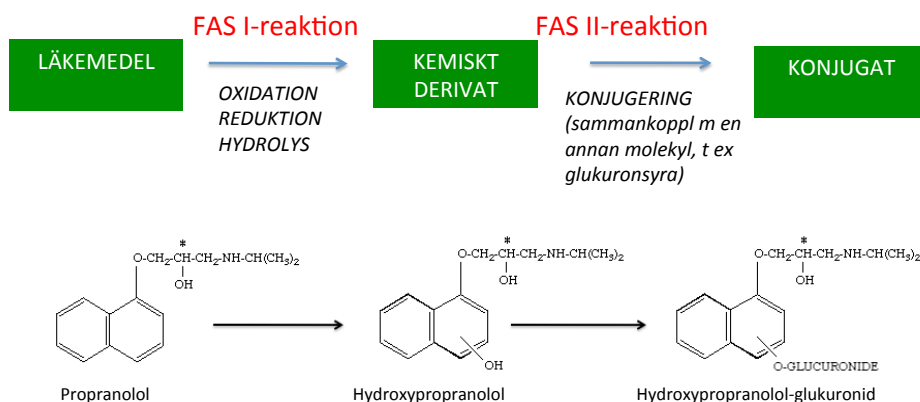


CYP2D6: Ethnic differences in the metabolism of debrisoquine



B. Testa, S.D. Krämer. *The Biochemistry of Drug Metabolism*
Verlag Helvetica Chimica Acta/WILEY VCH, 2010

LM-metabolismens två faser: Fas I och Fas II



Genetisk polymorfism

- ☛ Genetisk polymorfism: normal genetisk avvikelse som finns hos $\geq 1\%$ av befolkningen $\rightarrow$ "alleliska varianter" av en gen
- ☛ Många av de gener som kodar för LM-metaboliserande enzymer är polymorfa
- ☛ Varierande allelkomposition mellan individer kan ge ett stort antal möjliga genvarianter $\rightarrow$ "egen komposition" av LM-metaboliserande enzymer med varierande katalytiska egenskaper
- ☛ Gener för receptorer eller andra faktorer som påverkar LM-metabolism kan också vara polymorfa

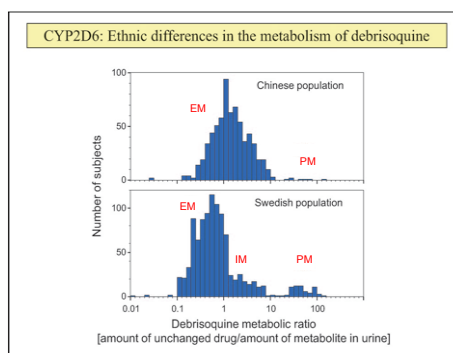
Clinically relevant polymorphisms in drug metabolism

Phase-I enzymes	Phase-II enzymes
Cytochrome P450 (CYP) 1A2, 2A6, 2C9 , 2C19 , 2D6 , 3A5	Catechol <i>O</i> -methyltransferase (COMT)
Flavin-containing monooxygenase (FMO) FMO3	Thiopurine <i>N</i> -methyltransferase (TPMT)
Alcohol dehydrogenase (ADH) ADH1	Sulfotransferase (SULT) 1A1, 1A2, 1A3, 2A3
Aldehyde dehydrogenases (ALDH) ALDH2	UDP glucuronosyl transferase (UGT) 1A1 , 2B15
Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD)	<i>N</i> -Acetyltransferase (NAT) NAT1, NAT2
Carbonyl reductase	Glutathione <i>S</i> -transferase (GST) T1, M1, P1
Quinone oxidoreductase (NQOR)	
Cholinesterase (BChE)	
Paraoxonase (PON) PON1	
	Regulating factors
	Aryl hydrocarbon receptor (AHR)
	Nuclear pregnane X receptor (PXR)
	DNA regions upstream and downstream of the <i>CYP1A1</i> gene (inducibility)

B. Testa, S.D. Krämer. *The Biochemistry of Drug Metabolism*
Verlag Helvetica Chimica Acta/WILEY VCH, 2010

“Långsamma” och “snabba” metaboliserare

<i>PM</i> Poor metabolizers	No functional allele
<i>IM</i> Intermediate metabolizers	One defect and one functional allele, or one or two alleles with decreased function
<i>EM</i> Extensive metabolizers	Two functional alleles
<i>UM</i> Ultrarapid metabolizers	More than two functional alleles



B. Testa, S.D. Krämer. *The Biochemistry of Drug Metabolism*
Verlag Helvetica Chimica Acta/WILEY VCH, 2010

Polymorfism i CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6

Table 2. Impact of human P450 polymorphisms on drug treatment in poor metabolizers

Polymorphic enzyme	Decreased clearance	Adverse effects	Reduced prodrug activation
CYP2C9	S-Warfarin Phenytoin Losartan Tolbutamide NSAIDs	Bleeding Ataxia Hypoglycaemia GI-bleeding (?)	Losartan
CYP2C19	Omeprazole Diazepam	Sedation	Proguanil
CYP2D6	Tricyclic antidepressants Haloperidol Anti-arrhythmic drugs Perphenazine Perhexiline SSRIs Zuclopenthixol S-Mianserin Tolterodine	Cardiotoxicity Parkinsonism (?) Arrhythmias Neuropathy Nausea	Tramadol Codeine Ethylmorphine

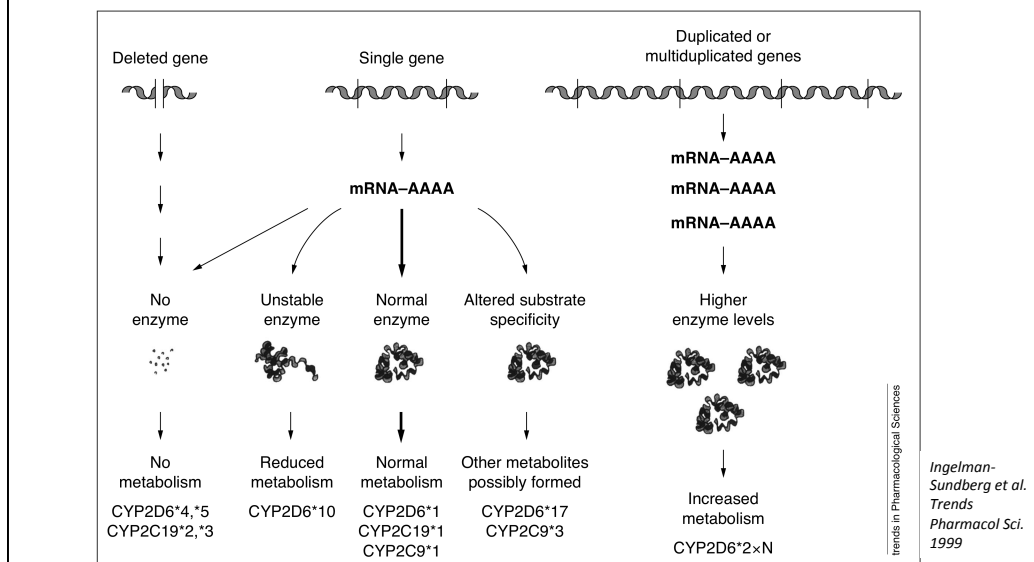
Abbreviations: NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors.

Ingelman-Sundberg et al. Trends Pharmacol Sci. 1999

Polymorfism i N-acetyltransferas 2

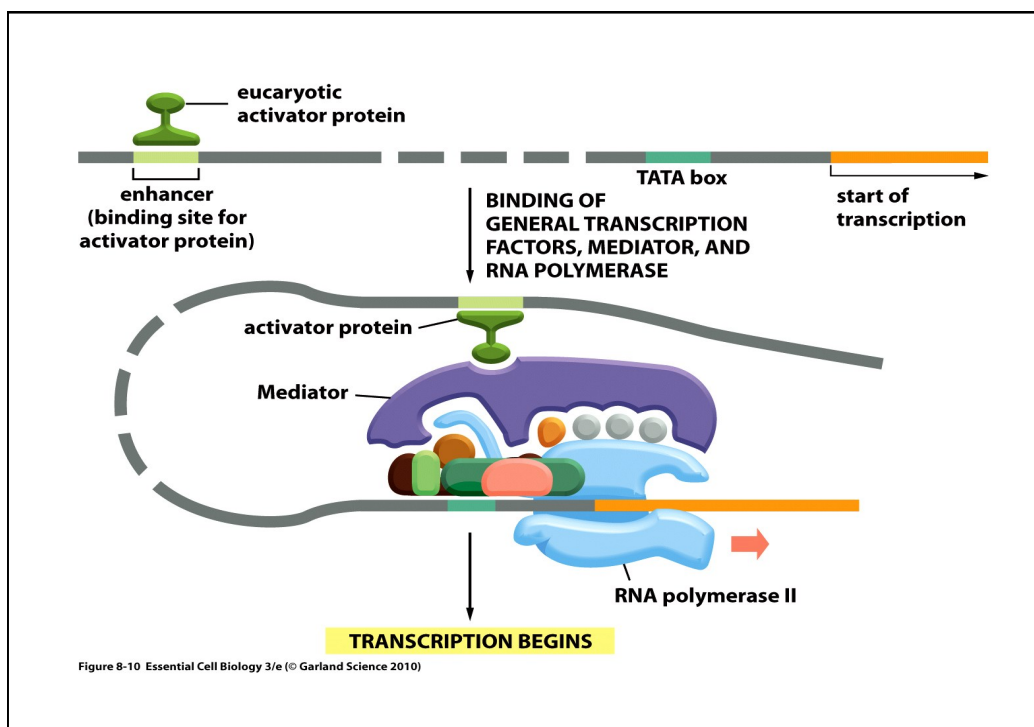
Drug	Indication	Possible adverse effects	Phenotype
Aminoglutethimide	Breast cancer	Confusion, tiredness, vertigo, sickness, diarrhea, myelosuppression	slow
Amonafide	Breast cancer	Myelosuppression, confusion, tinnitus, vertigo, sickness	slow
Amrinone	Heart failure	Arrhythmia, gastrointestinal symptoms	slow
		Thrombozytopenia	rapid
Dapsone	Leprosy	Allergic skin reactions, methemoglobinemia, myelosuppression	slow
Isoniazid	Tuberculosis	Peripheral neuropathy	slow
		Hepatotoxicity	rapid
Hydralazine	Hypertension	Lupoid syndrome	slow
Procainamide	Tachyarrhythmia	Lupoid syndrome, gastrointestinal symptoms, hypotension	slow
Sulfalene	Malaria prophylaxis	Allergic reactions, gastrointestinal symptoms, changes in the blood count, lupoid syndrome	slow
Sulfasalazine	Rheum. arthritis	Vertigo, headache, reticulocytosis, gastrointestinal symptoms	slow

Genetiska variationer i kodande DNA-regioner är väl känt



Genetisk variation finns inte bara i kodande DNA-regioner

- * Förändringar i en gens regulatoriska sekvenser t ex i promotorn
- * Förändring av struktur/aktivitet hos transkriptionsfaktorer (beroende på mutationer)
- * Förändring av struktur och aktivitet hos faktorer som deltar i splicing, translation eller transport



Mutation i UGT1A1 kan leda till Gilberts syndrom

UGT1A1 (UDP-glukuronosyltransferas 1 A1) katalyserar metabolism av bl a bilirubin

Gilberts syndrom

- *minskad aktivitet av UGT1A1 beroende på mutation i UGT1A1:s promotor-region
- *förhöjda halter av bilirubin
- *kan ge gulsot men ofta få el inga symtom
- **negativ effekt*: toxicitet vid behandling med LM som metaboliseras av UGT1A1
- **positiv effekt*: Gilbert-individer rapporteras ha mindre risk för hjärt-kärlsjukdom



Förändring av struktur/aktivitet hos transkriptions-faktorer

- modifiering av ligandbindande domän
- modifiering av DNA bindande domän
- modifiering av delar som interagerar med andra proteiner

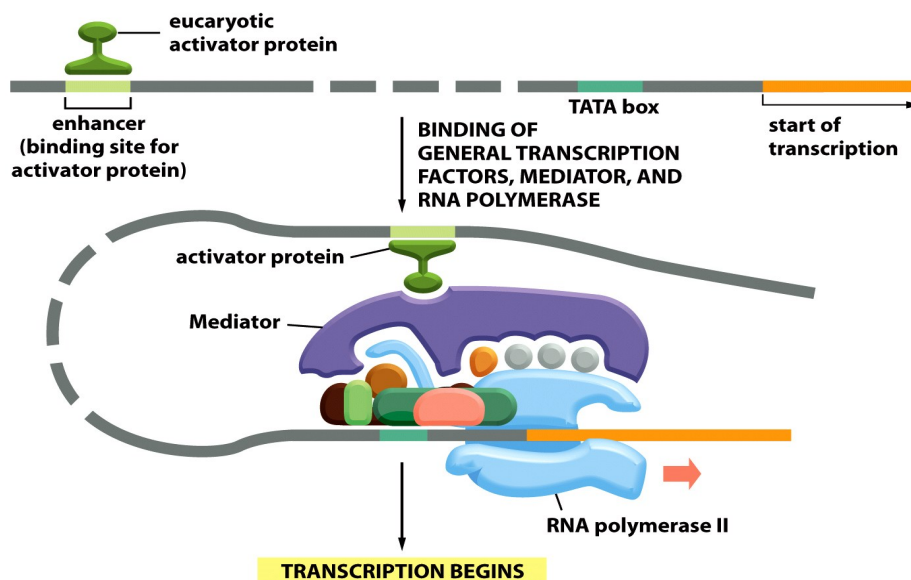
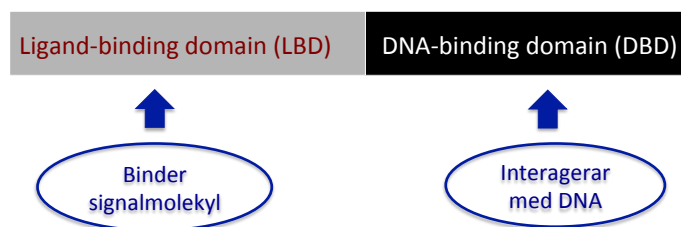
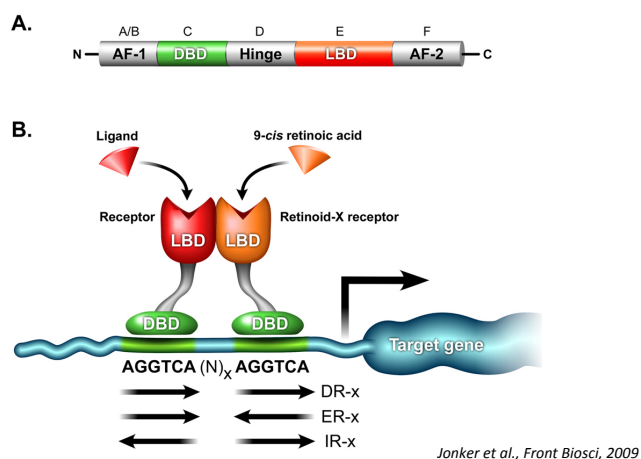


Figure 8-10 Essential Cell Biology 3/e (© Garland Science 2010)

Genetisk polymorfism förekommer i nukleära receptorer som styr LM-metabolism och LM-transport

Nukleära receptorer är en sorts transkriptionsfaktorer

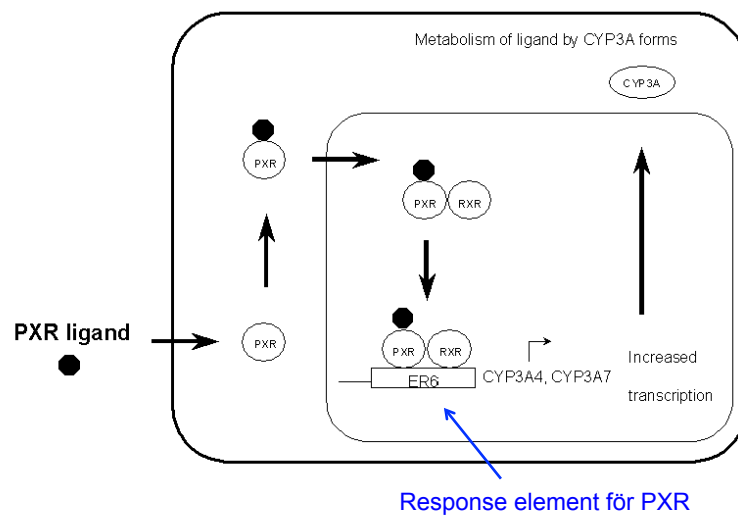


Clinically relevant polymorphisms in drug metabolism

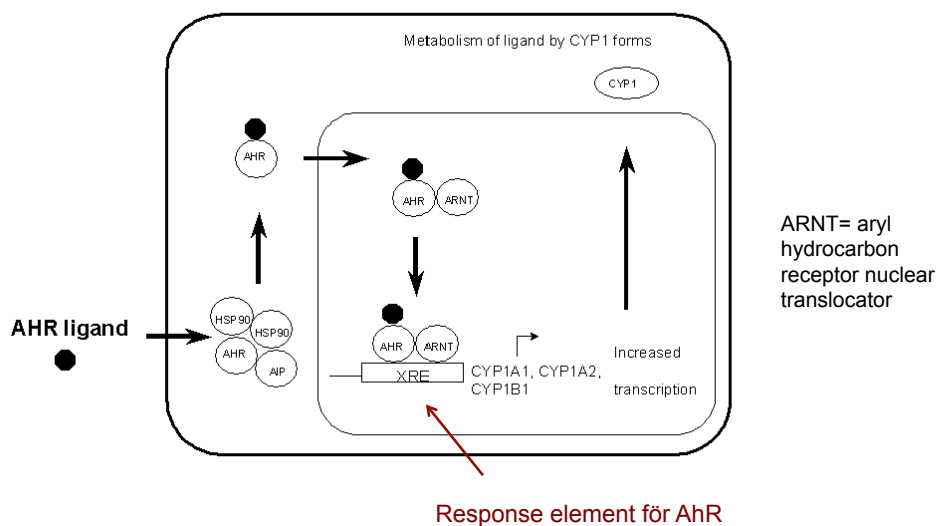
Phase-I enzymes	Phase-II enzymes
Cytochrome P450 (CYP) 1A2, 2A6, 2C9 , 2C19 , 2D6 , 3A5	Catechol <i>O</i> -methyltransferase (COMT)
Flavin-containing monooxygenase (FMO) FMO3	Thiopurine <i>N</i> -methyltransferase (TPMT)
Alcohol dehydrogenase (ADH) ADH1	Sulfotransferase (SULT) 1A1, 1A2, 1A3, 2A3
Aldehyde dehydrogenases (ALDH) ALDH2	UDP glucuronosyl transferase (UGT) 1A1 , 2B15
Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD)	<i>N</i> -Acetyltransferase (NAT) NAT1, NAT2
Carbonyl reductase	Glutathione <i>S</i> -transferase (GST) T1, M1, P1
Quinone oxidoreductase (NQOR)	
Cholinesterase (BChE)	
Paraoxonase (PON) PON1	

Regulating factors
Aryl hydrocarbon receptor (AHR)
Nuclear pregnane X receptor (PXR)
DNA regions upstream and downstream of the <i>CYP1A1</i> gene (inducibility)

Genreglering via PXR (pregnane X receptor)



Genreglering via Ah-receptorn



Det finns många transkriptionfaktorer som kan påverka läkemedelsmetabolism

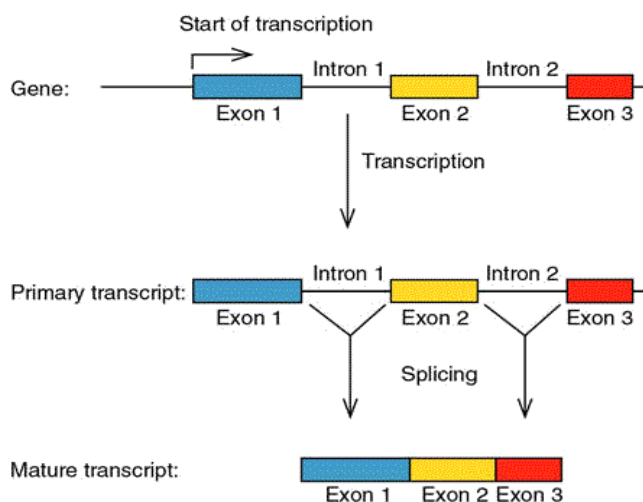
Table 1. A partial list of orphan NRs implicated in drug metabolism.

NR	Subtypes	Nomenclature
PXR	1, 2, 3	NR1I2
CAR	1, 2	NR1I3(1) NR1I4(2)
FXR		NR1H4
LXR	α , β	NR1H3(α) NR1H2(β)
PPAR	α , β/δ , γ	NR1C1(α) NR1C2(β/δ) NR1C3(γ)
ROR	α , β , γ	NR1F1(α) NR1F2(β) NR1F3(γ)
SHP		NR0B2
HNF4	α , γ	NR2A1(α) NR2A2(γ)
LRH-1		NR5A2

CAR: Constitutive androstane receptor; FXR: Farnesoid X receptor;
HNF4: Hepatocyte nuclear factor 4; LRH-1: Liver receptor homolog-1;
LXR: Liver X receptor; NR: Nuclear receptor; PPAR: Peroxisome proliferator-activated receptor; PXR: Pregnane X receptor; ROR: Retinoid-related orphan receptor; SHP: Small heterodimer partner.

Chai et al., *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013

Splicing är en viktig del av eukaryot genexpression



Splice-varianter

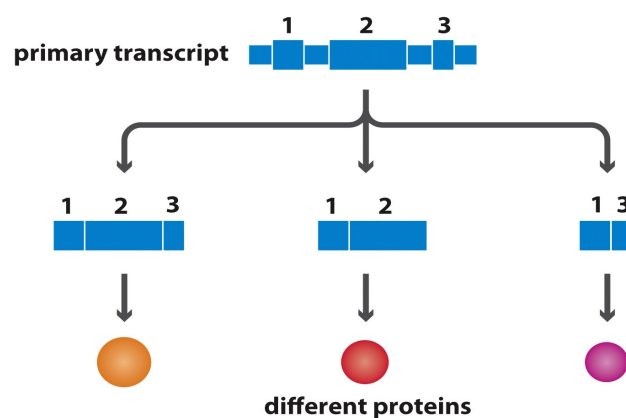


Figure 5.1 Introduction to Genetics (© Garland Science 2012)

Table 1. Human polymorphic cytochrome P450 enzymes and the global distribution of their major variant alleles

Enzyme	Major variant alleles	Mutation	Consequences for enzyme function	Allele frequencies (%)			
				Caucasians	Asians	Black Africans	Ethiopians and Saudi Arabians
CYP2A6	<i>CYP2A6*2</i> <i>CYP2A6del</i>	Leu160His Gene deletion	Inactive enzyme No enzyme	1–3 1	0 15	ND ND	ND ND
CYP2C9	<i>CYP2C9*2</i>	Arg144Cys	Reduced affinity for P450 oxidoreductase	8–13	0	ND	ND
	<i>CYP2C9*3</i>	Ile359Leu	Altered substrate specificity	6–9	2–3	ND	ND
CYP2C19	<i>CYP2C19*2</i>	Aberrant splice site	Inactive enzyme	13	23–32	13	14–15
	<i>CYP2C19*3</i>	Premature stop codon	Inactive enzyme	0	6–10	ND	0–2
CYP2D6	<i>CYP2D6*2xN</i>	Gene duplication or multiduplication	Increased enzyme activity	1–5	0–2	2	10–16
	<i>CYP2D6*4</i>	Defective splicing	Inactive enzyme	12–21	1	2	1–4
	<i>CYP2D6*5</i>	Gene deletion	No enzyme	2–7	6	4	1–3
	<i>CYP2D6*10</i>	Pro34Ser, Ser486Thr	Unstable enzyme	1–2	51	6	3–9
	<i>CYP2D6*17</i>	Thr107Ile, Arg296Cys, Ser486Thr	Reduced affinity for substrates	0	ND	34	3–9

Data compiled from Refs 11, 13, 18, 72–77 and references therein. ND, not determined.

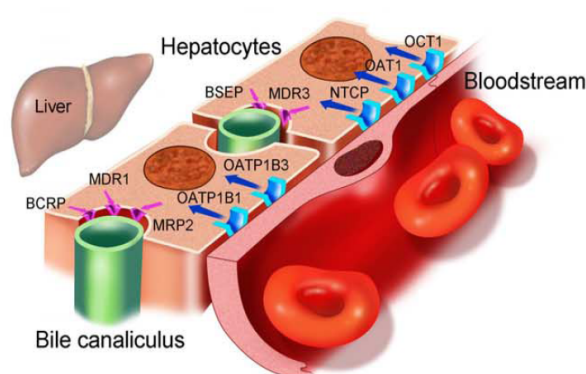
Ingelman-Sundberg et al. Trends Pharmacol Sci. 1999

Genetisk polymorfism förekommer även i LM-transportörer

Några exempel:

*BSEP (bile salt export pump)

*MDR1/PgP (p-glykoprotein)



Ho & Kim, Clin Pharmacol Ther, 2005

BSEP (bile salt export pump)

- Deltar i sekretion av gallsyror från hepatocyten till gallgången
- Nödvändig för utsöndring via galla (kan gälla både kroppsegna ämnen och LM)
- Regleras bl a av den nukleära receptorn FXR (farnesoid X receptorn)

PgP (P-glykoprotein)

- P-glykoprotein (PgP): transporterar LM från intracellulära delar till extracellulära
- Viktigt t ex för absorption i tarmen, transport i njuren och över blod-hjärnbarriären
- Regleras bl a av PXR

Hur undvika negativa effekter pga genetisk polymorfism vid LM-behandling?

- Tidig screening av nya läkemedelskandidater för ev metabolism av polymorfa enzymer
- Undvika substanser som har en elimineringsväg eller presystemisk metabolism som är huvudsakligen beroende på ett polymorft enzym
- Om polymorfa metabolismvägar inte kan undvikas: informera tydligt om detta och tillhandahåll ett test för fenotypning eller genotypning
- Sträva mot individualiserad farmakoterapi

SLUT

