



Risiko for hjerteflimmer afsløres med computermodel

Taboureau, Olivier; Brunak, Søren; Jørgensen, Flemming Steen

Published in:
Lægemiddelforskning

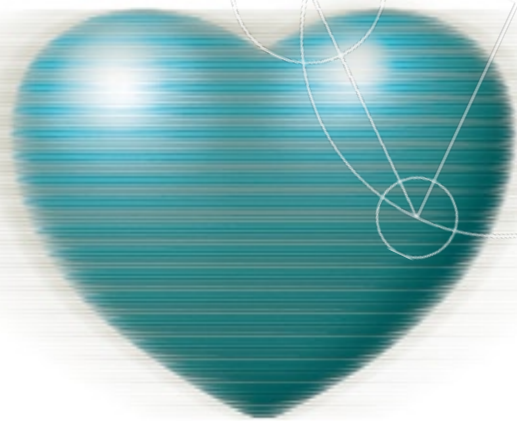
Publication date:
2008

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Citation for published version (APA):
Taboureau, O., Brunak, S., & Jørgensen, F. S. (2008). Risiko for hjerteflimmer afsløres med computermodel. *Lægemiddelforskning*, 31-33.

Risiko for hjerteflimmer

afsløres med computermodel



Når ionkanalen hERG ikke fungerer korrekt, kan der opstå ændringer i hjerterytmen, hjerteflimmer, som i værste fald er livstruende. Mange lægemiddelstoffer hæmmer ionkanalen, og flere nye lægemidler er derfor blevet trukket tilbage fra markedet. En computermodel kan nu forudsige lægemiddelstoffers påvirkning af ionkanalen.

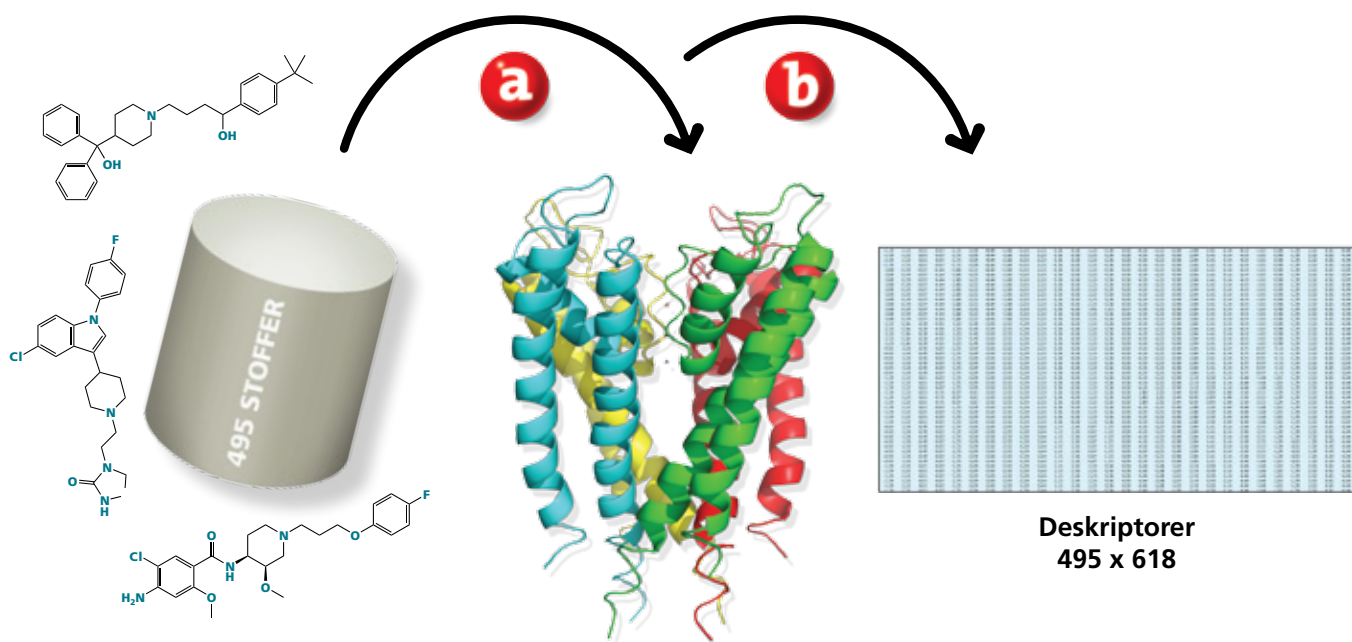
Af Olivier Taboureau, Søren Brunak og
Flemming Steen Jørgensen

Når en medicinalvirksomhed trækker et lægemiddel tilbage umiddelbart inden markedsføring – eller endnu værre efter markedsføring – koster det ufattelig mange penge i form af spildte forskningsudgifter og tab af forventet indtjening. Fir-

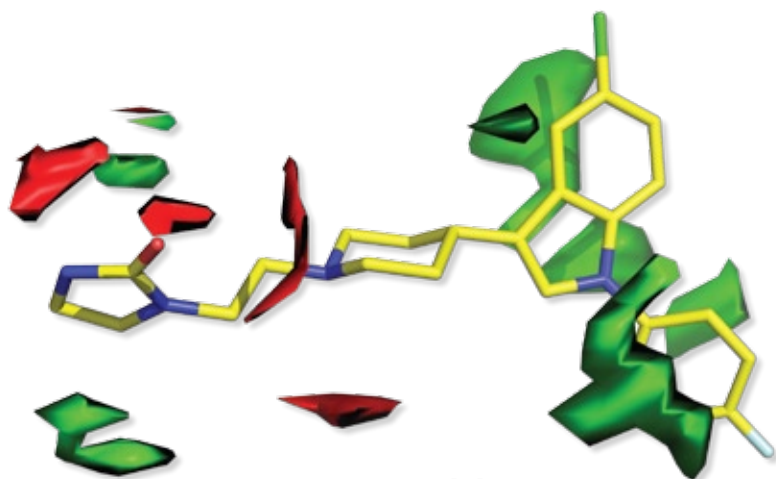
maets aktiekurs falder, og rygter om dets fremtid flourer.

“Liden tue kan vælte stort læs” siger man, og i dette tilfælde er tuen en ubalance i hjertet mellem ioner af størrelsesordenen 1,1 – 1,5 picometer ($1 \text{ pm} = 1 \times 10^{-12}$ meter). Forskelle i koncentrationen af disse små kaliumioner i hjertecellerne kan være årsag til, at et nyt lægemiddel medfører uventede bivirkninger i form af hjerteflimmer.

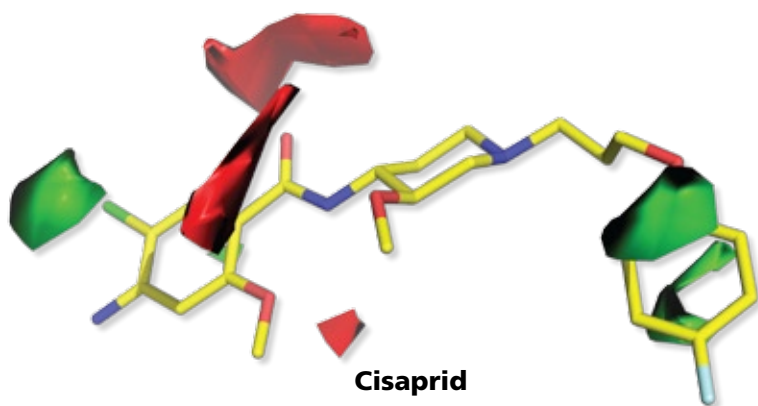
Vi starter lige forfra: I organismen er de forskellige organer opbygget af væv, som igen består af celler. Hver enkelt celle omslutes af en membran, hvorover der er en spændingsforskel, som bestemmes af koncentrationen af ioner på begge sider af membranen. Spændingsforskellen reguleres af ionkanaler og ionpumper, som er transportproteiner i cellemembranen. En af disse ionkanaler er hERG-kaliumkanalen, som regulerer koncentrationen af kaliumioner i hjertet. Hvis



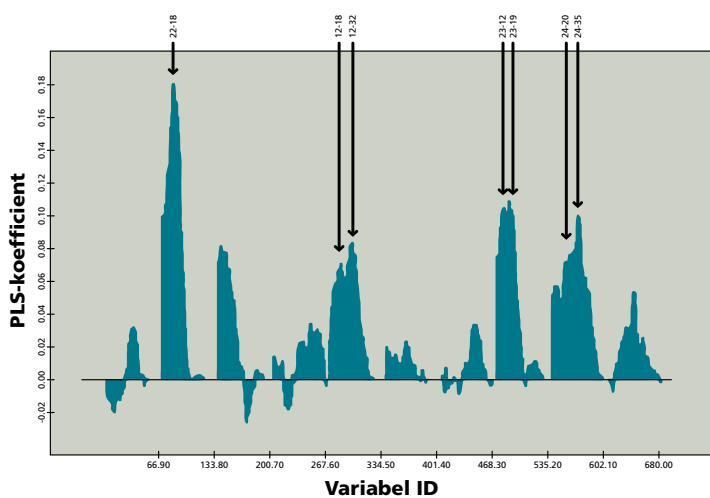
Den prædiktive computermodel blev opbygget med udgangspunkt i 495 stoffer, der er kendt for at binde til hERG-kaliumkanalen, som er vist midt i figuren. Ud fra stoffernes struktur bestemmer modellen, hvilken konformation de antager ved binding til ionkanalen **a**. Disse konformationer benyttes ved beregning af deskriptorerne **b**, som derefter modelleres med SVM.



Sertindol



Cisaprid



Eksempler på visualisering af deskriptorer for to kendte bindere til hERG-kaliumkanalen, sertindol og cisaprid. Nederst deskriptorprofilen for aktive bindere. De højeste toppe svarer til de deskriptorer, eller egenskaber, som bidrager mest til aktiviteten.

hERG-kanalen ikke fungerer korrekt, kan det medføre, at hjerterytmen ændres ved, at det såkaldte QT-interval forlænges. QT-intervallet relaterer til hjertets elektriske cyklus og er et mål for, hvor lang tid hjertet er om at depolarisere og repolarisere. En forlængelse af QT-intervallet viser sig i form af uregelmæssigheder i patientens elektrokardiogram (EKG), og denne tilstand kan i særlige tilfælde resultere i hjerteflimmer og i værste fald i patientens pludselige død.

En lang række lægemiddelstoffer binder desværre til hERG-kanalen og reducerer dermed kanalens effektivitet. Disse stoffer udgør en potentiel risiko for patienterne, og netop denne risiko har medført, at flere lægemidler er blevet trukket tilbage fra markedet. Det bedst kendte eksempel er sandsynligvis Terfenadin til behandling af forskellige former for allergi (antihistamin), som blev trukket tilbage fra det amerikanske marked i 1997 på grund af mistanke om, at medicinen kunne forårsage en forlængelse af QT-intervallet og dermed udgøre en risiko for patienterne. Også danske virksomheder har været ramt, idet H. Lundbeck i 1998 trak lægemidlet Sertindol (Serdolect) til behandling af skizofreni (antipsykotika) tilbage fra markedet af samme årsag. Den amerikanske lægemiddelstyrelse (FDA) kræver i dag, at nye stoffer testes for negative effekter på hERG-kanalen.

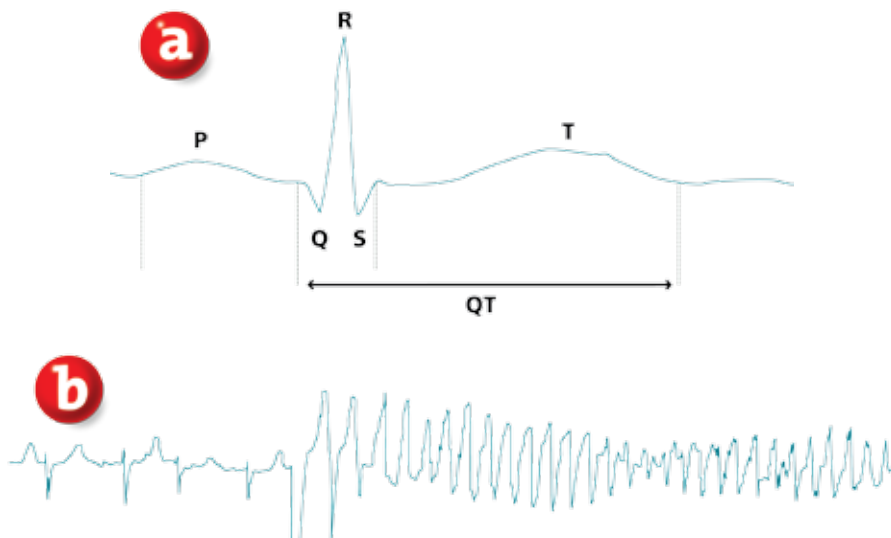
Der er udviklet laboratoriemodeller og dyremodeller til vurdering af risikoen, men det vil være af stor betydning, hvis man med computerbaserede metoder kan afgøre, om et muligt lægemiddelstof udgør en potentiel risiko. Især vil det være en stor fordel, hvis denne risikovurdering kan udføres på et meget tidligt tidspunkt i den lange udviklingsprocedure. Hvis den indledende vurdering kan udføres alene med computerbaserede metoder, behøver man nemlig kun at fremstille de stoffer, som ikke umiddelbart udgør en risiko. Herved vil den farmaceutiske industri kunne spare betydelige resurser i form af både tid og penge.

Derfor besluttede vi som en del af et NABIIT-finansieret projekt at konstruere en model for klassificering af stoffers binding til hERG-kaliumkanalen.

hERG-modellen

Indledningsvis blev alle de stoffer, hvis binding til hERG-kanalen er kendt, samlet og vurderet. Når man ønsker at opstille en model for en biologisk effekt, afhænger modellens kvalitet selvfølgelig af kvaliteten af de data, som modellen er baseret på. I dette tilfælde rådede vi over et relativt stort antal stoffer – 495 – som primært stammede fra to kilder. Stofferne var strukturelt meget forskellige, hvilket har betydning for, om den udviklede model kan forventes at være prædiktiv. Alt i alt et tilfredsstillende udgangspunkt.

For hvert stof beregnedes 618 deskriptorer, som afspejler forskellige molekylære karakteristika ved stofferne. Disse deskriptorer er ikke simple data som smeltepunkt og opløselighed, men deskriptorer, som fortæller noget om, hvilke funktionelle grupper der er til stede i molekylet, deres indbyrdes placering, samt hvordan og i hvilket omfang grupperne vil kunne vekselvirke med andre molekyler. Disse deskriptorer afhænger til dels af molekylets rumlige facon og bør således



QT-intervallet relaterer til hjertets elektriske cyklus og er et mål for, hvor lang tid hjertets celler er om at depolarisere og repolarisere. QT-intervallet defineres som tiden mellem begyndelsen af Q-bølgen og afslutningen af T-bølgen **a**. En forlængelse af QT-intervallet viser sig i form af uregelmæssigheder i patientens elektrokardiogram (EKG) kaldet 'torsades de pointes' **b**. Denne tilstand kan i særlige tilfælde resultere i hjerteflimmer og i værste fald i patientens pludselige død.

beregnes for netop den konformation, som stoffet antager, når det binder til hERG-kanalen.

Vi konstruerede nu en tredimensionel model af hERG-kanalen ud fra en strukturelt beslægtet kaliumkanal og lod derefter computeren finde den konformation, som hvert enkelt af de 495 stoffer ville antage ved binding til hERG-kanalen. Da vi primært er interesseret i at identificere og klassificere, hvilke stoffer der vil være i stand til at binde til hERG-kanalen, udviklede vi en kvalitativ model. Modellen gjorde det muligt at anvende en såkaldt Support Vector Machine (SVM)-metode, som er specielt velegnet til at klassificere store datamængder. Stofferne beskrives som vektorer i et 618-dimensionalt rum, og SVM metoden bestemmer så det hyperplan, som bedst adskiller de to grupper af data, dvs. de stoffer, som binder til hERG-kanalen, og de som ikke binder. For hvert stof udgør deskriptorerne en slags profil af stoffets egenskaber. Efter at have konstrueret modellen er det muligt at gå tilbage og identificere og visualisere, hvilke dele af profilen som er vigtig for stoffets aktivitet. Den opnåede model er i stand til at klassificere 94 procent af stofferne i datasættet korrekt i forhold til den eksisterende viden fra laboratoriemodeller og dyremodeller, hvilket er usædvanligt godt. Den virkelige udfordring for modellen er imidlertid at forudsige aktiviteten af stoffer, som ikke er medtaget i konstruk-

FAKTA

NABIIT står for Programkomiteen for Nanovidenskab og -teknologi, Bioteknologi og IT.

hERG står for human Ether-a-go-go-Related Gene, og

hERG-kanal er den mere mundrette betegnelse for den spændingsafhængige kaliumkanal KCNH2 eller Kv11.1.

tionen af modellen. To uafhængige datasæt på henholdsvis 66 og 1948 stoffer blev forudsagt, og her klassificerede vi henholdsvis 72 og 73 procent af stofferne korrekt. Træerne vokser som bekendt ikke ind i himlen, men generelt er vores metode 10-20 procent bedre end de hidtil rapporterede modeller. Vi forventer, at modellen kan forbedres yderligere ved at udnytte, at vi for alle stofferne har bestemt i hvilken konformation, de binder til hERG-kanalen.

Modellen er publiceret i et relevant fagtidsskrift, men for at gøre den tilgængelig for alle, er den også tilgængelig som en internetbaseret service på www.cbs.dtu.dk/services/hERG-1.0

Ph.d. Olivier Taboureau er forskningsadjunkt på Institut for Systembiologi, DTU.

Dr.phil. Søren Brunak er professor og centerleder på Institut for Systembiologi, DTU.

Ph.d. Flemming Steen Jørgensen er professor på Institut for Medicinskemi.