



Københavns Universitet

Molekylær biofarmaci - når medicinen skyder genvej!

Gram, Luise Kvisgaard; Omkvist, Diana Højmark; Larsen, Mie; Nielsen, Carsten Uhd; Larsen, Birger Brodin; Steffansen, Inge-Bente Dalsgård

Published in:
Lægemiddelforskning

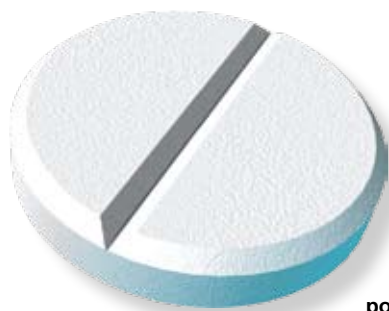
Publication date:
2007

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Citation for published version (APA):
Gram, L. K., Omkvist, D. H., Larsen, M., Nielsen, C. U., Larsen, B. B., & Steffansen, I-B. D. (2007). Molekylær biofarmaci - når medicinen skyder genvej! *Lægemiddelforskning*, 16-17.

Molekylær biofarmaci

– når medicin skyder genvej!



Lægemedelstoffer, som indtages gennem munden, skal kunne passere tarmvæggen. Her findes der membrantransportører, som fragter næringsstoffer fra tarmen til blodet, mens andre transportører pumper giftstoffer den modsatte vej. Molekylære interaktioner mellem lægemiddelstoffer og membrantransportørerne er afgørende for lægemiddelstoffernes biotilgængelighed.

Af Luise Kvistgaard Gram, Diana Højmark Omkvist, Mie Larsen, Carsten Uhd Nielsen, Birger Brodin og Bente Steffansen

Langt de fleste lægemidler kommer ned i tarmen efter indtagelse gennem munden (se nedenfor). Før lægemidlet kan virke, må det aktive lægemiddelstof først passere tarmvæggen og dernæst blive ført med blodet hen til det ønskede sted i kroppen. Den hastighed, hvormed stoffet når frem, og den andel af dosis, som kommer helt hen til virkningsstedet, angiver et lægemiddelstofs biotilgængelighed. Ved udvikling af nye lægemidler er målet at opnå en høj biotilgængelighed; altså at få mest muligt lægemiddelstof frem til virkningsstedet tilstrækkeligt hurtigt.

Et lægemiddelstofs fysiske-kemiske egenskaber medfører ofte, at det har svært ved at passere tarmvæggen, som er en beskyttelsesbarriere mod uønskede stoffer. Men tarmvæggen har også en anden funktion; nemlig at sende næringsstoffer til blodet. Næringsstoffer bliver optaget fra tarmvæsken via membrantransportører, som sidder i tarmvæggen. Hvis man kan få lægemiddelstoffer til at ligne næringsstoffer, kan transportørerne udnyttes som en smutvej gennem tarmen og dermed bruges til at forøge lægemiddelstoffers biotilgængelighed. I molekylær biofarmaci karakteriseres interaktioner mellem membrantransportører og lægemiddelstoffer med udgangspunkt i basal

kemisk, biokemisk og molekylærbiologisk viden, og på den baggrund kan der udvikles lægemiddelstoffer med høj biotilgængelighed.

Smutvej via aminosyretransportøren

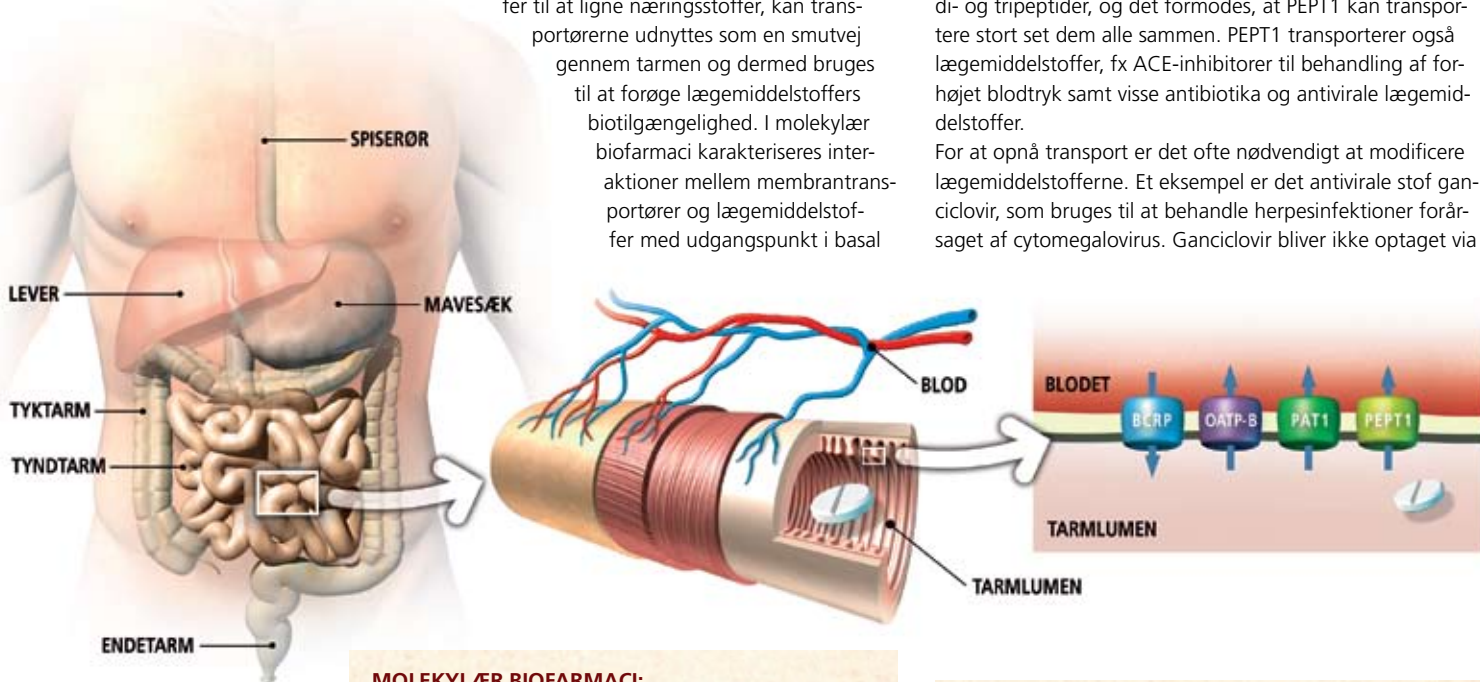
PAT1 står for proton-og-aminosyre transportør 1. Transportøren er et protein bestående af 476 aminosyrer, og den findes bl.a. i tarmvæggen. Proteinet danner en slags lomme, hvori frie aminosyrer fra føden kan bindes. I bindingslommen er der kun plads til en enkelt aminosyre, og denne aminosyre skal være neutralt ladet og have en bestemt struktur. Derfor er det kun aminosyrer som glycin, prolin, alanin og tryptofan, som kan glide ind i lommen.

Når fx glycin bevæger sig ind i lommen og bindes, ændrer PAT1 facon, og via strukturændringen fragtes glycin gennem tarmbarrieren og ind i kroppens blodbane. Nogle signalstoffer og lægemiddelstoffer ligner glycin, alanin og prolin så meget, at de kan bindes i lommen og dermed benytte transportøren. På denne måde optages neurotransmitteren GABA, antibiotika som D-cycloserin samt en gruppe lægemiddelstoffer til behandling af kræft. Ved hjælp af PAT1 kan disse stoffer passere tarmvæggen, så de bliver sendt rundt med blodet til det sted i kroppen, hvor der er brug for dem.

Designerdrugs til peptidtransportøren

Op mod halvdelen af den mængde protein, vi indtager gennem føden, optages som di- eller tripeptider, som er små kæder med to eller tre aminosyrer. Hovedparten af optaget sker gennem den proton-afhængige peptidtransportør, PEPT1. Der findes 8400 forskellige kombinationer af di- og tripeptider, og det formodes, at PEPT1 kan transportere stort set dem alle sammen. PEPT1 transporterer også lægemiddelstoffer, fx ACE-inhibitorer til behandling af forhøjet blodtryk samt visse antibiotika og antivirale lægemiddelstoffer.

For at opnå transport er det ofte nødvendigt at modificere lægemiddelstofferne. Et eksempel er det antivirale stof ganciclovir, som bruges til at behandle herpesinfektioner forårsaget af cytomegalovirus. Ganciclovir bliver ikke optaget via

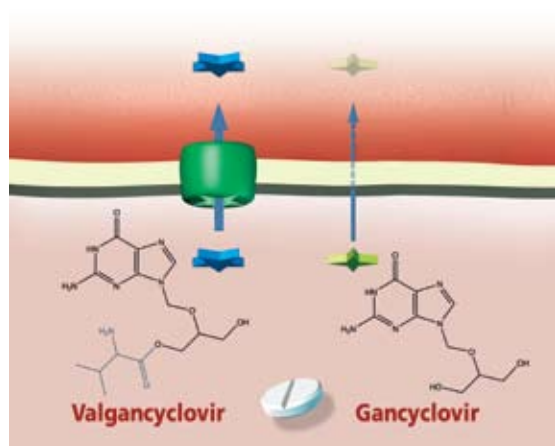


MOLEKYLÆR BIOFARMACI:

I molekylær biofarmaci karakteriseres vekselvirkninger mellem membrantransportører og lægemiddelstoffer med udgangspunkt i basal kemisk, biokemisk og molekylærbiologisk viden.

BIOTILGÆNGELIGHED:

Biotilgængelighed er et mål for hastigheden og den andel af det indtagne lægemiddelstof, der faktisk kommer frem til virkningsstedet



en transportør, og det har en lav biotilgængelighed på kun 6 procent; resten af lægemiddelet går til spilde. Valganciclovir er en kemisk modifikation af ganciclovir, hvor der er sat en aminosyre på molekylet. Denne lille ændring af strukturen medfører, at lægemiddelet nu bliver optaget gennem PEPT1, og det medfører, at biotilgængeligheden tidobles til 60 procent (se ovenfor).

At peptidtransportøren er i stand til at transportere mange stoffer, herunder kendte lægemidler, gør den meget interessant i forhold til udvikling af nye lægemidler. På FARMA arbejder vi på at designe lægemidler, som accepteres af transportøren, for på den måde at øge stoffernes biotilgængelighed (se artiklen side 18-19).

Konkurrence og bivirkninger

I tarmen findes også membrantransportøren BCRP, som er en af kroppens beskyttelsesmekanismer mod skadelige stoffer. BCRP er en udsmidningstransportør, fordi den ekspederer specifikke stoffer tilbage til tarmen fra blodet. Fx forhindrer transportøren, at visse kræftfremkaldende stoffer bliver optaget i kroppen. Det gælder bl.a. for PhIP; et kræftfremkaldende stof, som dannes, når kød grilles eller steges kraftigt. BCRP fjerner ikke kun skadelige stoffer fra blodet, men forhindrer også nogle lægemidler i at blive optaget i kroppen. Absorptionen af lægemiddelet glibenclamid bliver eksempelvis modvirket af BCRP. Glibenclamid bruges af patienter med sukkersyge for at sænke blodsukkeret. Heldigvis er der i tarmen en optagstransportør, OATP-B, som fragter hormonstoffer ind i blodet, og OATP-B kan også transportere glibenclamid. Derfor er biotilgængeligheden af glibenclamid alligevel så stor, at lægemiddelet kan anvendes til behandling af sukkersyge (se figuren til højre). En transportør kan kun flytte et vist antal molekyler ad gangen, og det forhold kan ændre biotilgængeligheden af et lægemiddel, hvis der er konkurrence om transportøren. Når BCRP-transportøren for eksempel er optaget af PhIP, kan den ikke samtidigt smide glibenclamid ud fra blodbanen (se figuren til højre). Derved optages mere glibenclamid, og sukkersygepatienten vil få en højere dosis af glibenclamid end ellers, hvilket resulterer i, at blodsukkeret

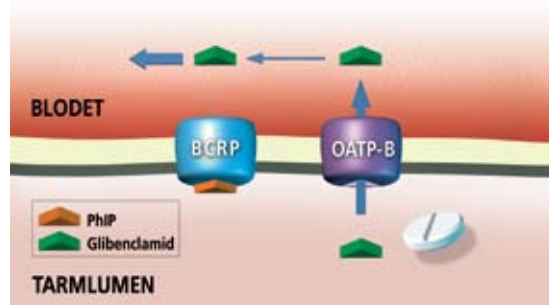
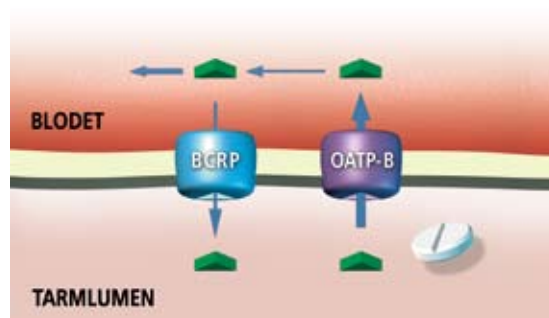
MEMBRANTRANSPORTØRER:

I tarmvæggen findes membrantransportører, der kan transportere næringsstoffer og visse lægemidler fra tarmen og over i blodbanen og visa versa.

bliver for lavt. Det er således vigtigt at vide, om lægemidler er substrater for transportører, da dette kan have stor indflydelse på stoffernes biotilgængelighed samt for mulige bivirkninger forårsaget af vekselvirkninger med levnedsmidler eller andre lægemidler.

Lægemiddelets skæbne i kroppen

Som de ovenstående eksempler viser, kan membrantransportører i tarmen have stor indflydelse på absorptionen og biotilgængeligheden af lægemidler. Lægemiddelets skæbne i kroppen opdeles ofte i fire faser (ADME), der beskriver kroppens måde at håndtere lægemidler på. Absorption af lægemiddelet er den første fase, og her optages lægemiddelet i blodet. Efter absorptionen fordeles lægemiddelet via blodet til kroppens organer og væv, hvilket kaldes distribution. Distribution kan fx være til hjerte, hjerne, muskler eller fedtvæv. I den tredje fase kan lægemiddelet blive metaboliseret i kroppen, dvs. nedbrudt eller kemisk modificeret via enzymer, hvilket ofte foregår i leveren. Elimination er den sidste fase, hvor lægemiddelet og dets metabolitter udskilles fra kroppen. Transportører kan være involveret i alle ADME-faser og kan have stor indflydelse på et lægemiddelets skæbne. Forskning inden for membrantransportører er derfor vigtig for at kunne beskrive lægemiddelets ADME-egenskaber og dermed for at udvikle nye lægemidler med høj biotilgængelighed. Samlet set kan kendskabet til membrantransportører være med til at sikre en for patienten optimal og sikker anvendelse af medicin.



ADME beskriver lægemiddelets skæbne i kroppen:

Absorption: Optag af lægemiddelet fra applikationsstedet til blodet. **Distribution:** Fordeling af lægemiddelet til forskellige væv. **Metabolisme:** Omdannelse og nedbrydning af lægemiddelet. **Elimination:** Udskillelse af lægemiddelet og nedbrydningsprodukter.



Cand.pharm. Luise Kvisgaard Gram er ph.d.-studerende ved Institut for Farmaci og Analytisk Kemi.



Cand.pharm. Diana Højmark Omkvist er ph.d.-studerende ved Institut for Farmaci og Analytisk Kemi.



Cand.pharm. Mie Larsen er ph.d.-studerende ved Institut for Farmaci og Analytisk Kemi.



Ph.d. Carsten Uhd Nielsen er lektor ved Institut for Farmaci og Analytisk Kemi.



Ph.d. Birger Brodin er lektor ved Institut for Farmaci og Analytisk Kemi.



Ph.d. Bente Steffansen er lektor ved Institut for Farmaci og Analytisk Kemi.