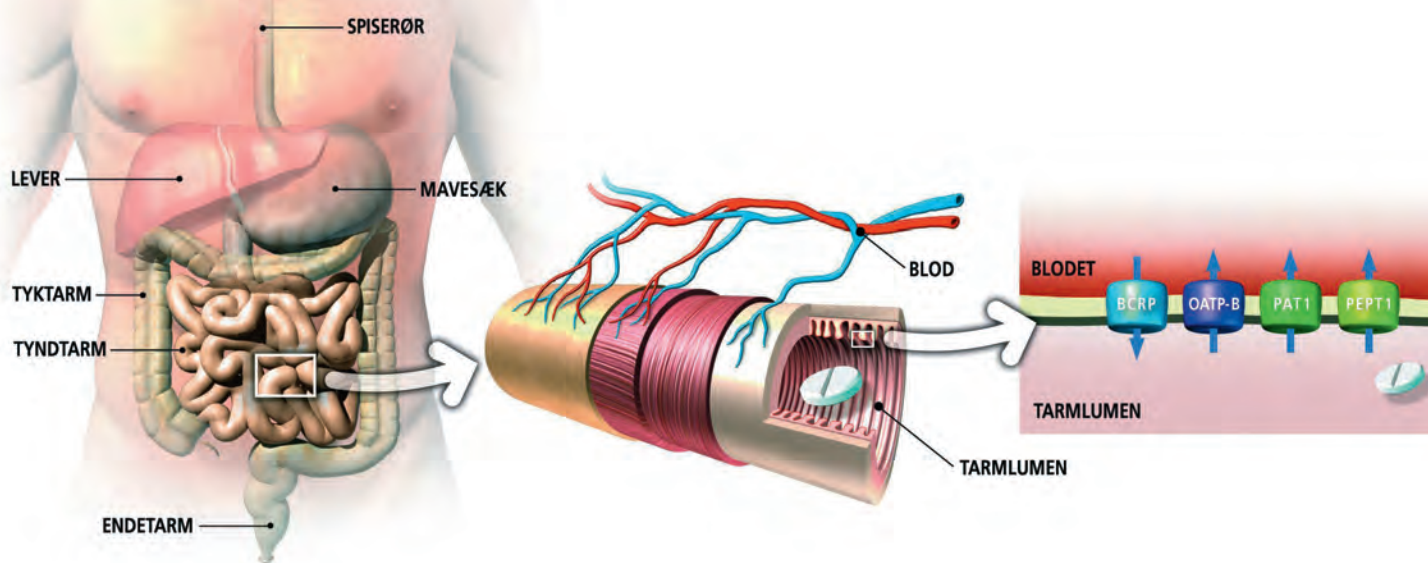




Molekylær biofarmaci – når medicin skyder genvej!

Lægemiddelstoffer, 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 Kvisgaard Gram PhD-studerende, Diana Højmark Omkvist, PhD-studerende, Mie Larsen, PhD-studerende, Carsten Uhd Nielsen, lektor, Birger Brodin, lektor, Bente Steffansen, lektor, alle Institut for Farmaci og Analytisk Kemi, Københavns Universitet

Langt de fleste lægemidler kommer ned i tarmen efter indtagelse gennem munden (se figuren ovenfor). 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

Molekylær biofarmaci:

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

Membrantransportører:

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



**LABORATORIES
SCANDINAVIA**

ILS Laboratories Scandinavia Aps
Gydevang 22A
DK-3450 Allerød
Tel. 48 14 18 50 www.ilsdk.dk

Arena, Thermo Scientific

Fuldautomatisk fotometri til bl.a.:

- Glucose
- Fructose
- Sucrose
- Ethanol
- L-Malic acid
- D-Lactic acid
- & mange andre applikationer.

**Thermo
SCIENTIFIC**



Biotilgængelighed:

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

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-koblet 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 glycine, prolin, alanin og tryptofan, som kan glide ind i lommen.

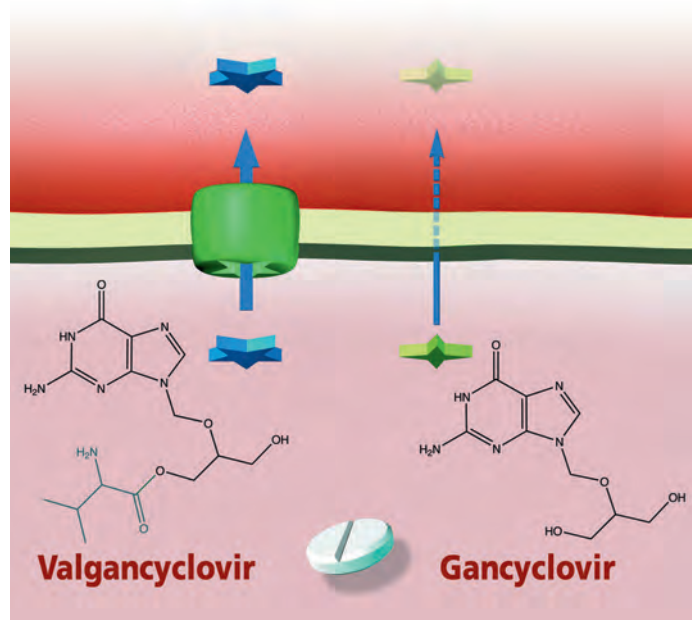
Når fx glycine bevæger sig ind i lommen og bindes, ændrer PAT1 facon, og via strukturændringen fragtes glycine gennem tarmbarrieren og ind i kroppens blodbane. Nogle signalstoffer og lægemiddelstoffer ligner glycine, alanin og prolin så meget, at de kan bindes i lommen og dermed benytte transportøren. 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 en transportør, og det har en lav biotilgængelighed på kun 6 procent; resten af lægemiddelstoffet 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 lægemiddelstoffet nu bliver optaget gennem PEPT1, og det medfører, at biotilgængeligheden tidobles til 60 procent (se figuren øverst til højre).

At peptidtransportøren er i stand til at transportere mange stoffer, herunder kendte lægemiddelstoffer, gør den meget interessant i forhold til udvikling af nye lægemidler. På FARMA arbejder vi på at designe lægemiddelstoffer, som



accepteres af transportøren, for på den måde at øge stoffernes biotilgængelighed.

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 lægemiddelstoffer i at blive optaget i kroppen. Absorptionen af lægemiddelstoffet 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 lægemiddelstoffet kan anvendes til behandling af sukkersyge (se figuren til side 19).

En transportør kan kun flytte et vist antal molekyler ad gangen, og det forhold kan ændre biotilgængeligheden af et lægemiddelstof, 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 end ellers, hvilket resulterer i, at blodsukkeret bliver for lavt. Det er således vigtigt at vide, om lægemiddelstoffer er substrater for transportører, da dette kan have stor indflydelse på stoffernes biotilgængelighed samt for mulige bivirkninger forårsaget af vekselvirkninger med levnedsmidler eller andre lægemiddelstoffer.

Lægemiddelstoffets skæbne i kroppen

Som de ovenstående eksempler viser, kan membrantransportører i tarmen have stor indflydelse på absorptionen og biotilgængeligheden af lægemiddelstoffer. Lægemiddelstoffets skæbne i kroppen opdeles ofte i fire faser (ADME), der beskriver kroppens måde at håndtere lægemiddelstoffer på.

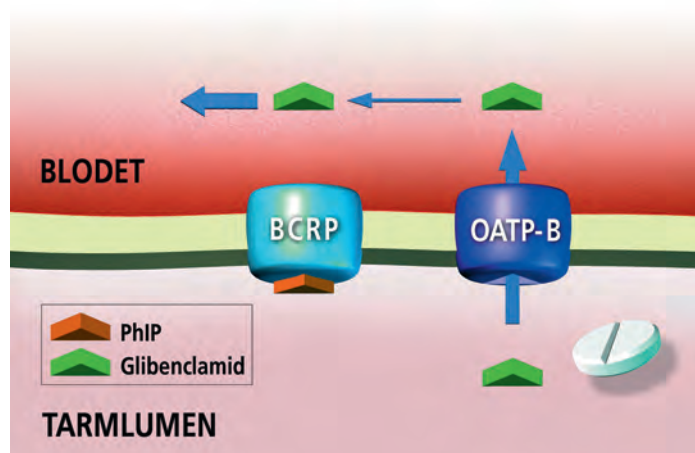
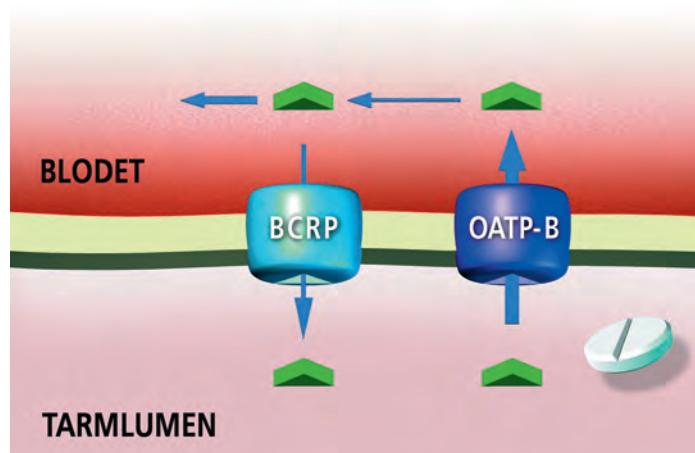
ADME beskriver lægemiddelstoffets skæbne i kroppen:

Absorption: Optag af lægemiddelstoffet fra applikationssted til blodet. Distribution: Fordeling af lægemiddelstoffet til forskellige væv. Metabolisme: Omdannelse og nedbrydning af lægemiddelstoffet. Ecretion: Udskillelse af lægemiddelstoffet og nedbrydningsprodukter.

Absorption af lægemiddelstoffet er den første fase, og her optages lægemiddelstoffet i blodet. Efter absorptionen fordeles lægemiddelstoffet 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 lægemiddelstoffet blive metaboliseret i kroppen, dvs. nedbrudt eller kemisk modificeret via enzymer, hvilket ofte foregår i leveren. Ecretion er den sidste fase, hvor lægemiddelstoffet og dets metabolitter udskilles fra kroppen.

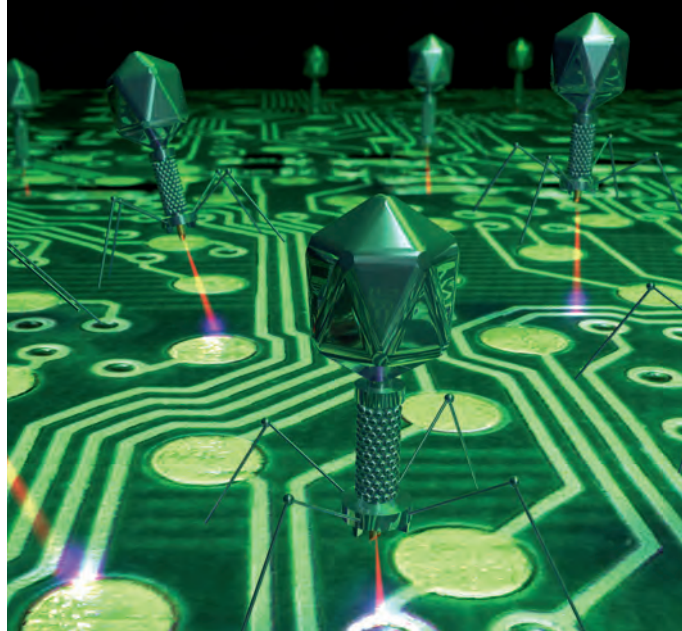
Transportører kan være involveret i alle ADME-faser og kan have stor indflydelse på et lægemiddelstofs skæbne. Forskning inden for membrantransportører er derfor vigtig for at kunne beskrive lægemiddelstoffers ADME-egenskaber og dermed for at udvikle nye lægemiddelstoffer med høj biotilgængelighed. Samlet set kan kendskabet til membrantransportører være med til at sikre en for patienten optimal og sikker anvendelse af medicin.

Kilde: Lægemiddelforskning 2007, Det Farmaceutiske Fakultet



Three in one!

September 23-25, 2008
in Copenhagen.



Experience the synergy.

A date for your calendar. It's time to sign up for BioTech Forum 2008! Don't miss out on your opportunity to take part in the life science partnering event of the year. Leading players from the global life science community, venture capitalists, and biotech companies will be gathered at the Bella Center in Copenhagen, all with the purpose of making new contacts and new deals.

In 2008, BioTech Forum will once again share the floor with ScanLab. In the last four years, the collaboration between ScanLab and BioTech Forum has always yielded both a positive response and positive results, and been mutually beneficial.

Welcome Nanotech! This year we are also delighted to welcome Nanotech Northern Europe 2008 to the proceedings. They will add an entirely new dimension to the fair and bring with it a new category of visitors, as well as the potential for new and exciting partnerships and exchanges.

Book now!

It's time to sign up for all three events! Here's where you do it: www.biotechforum.org, www.nanotech.net and www.scanlab.nu

BIO TECH FORUM
Biotech & Medtech Partnering

Nanotech Northern Europe 2008

Scanlab

EC Bella Center Copenhagen

medicon valley alliance
Clustering life science

Stockholmsmässan

Arranged by: Bella Center and Stockholm International Fairs

Address: Center Boulevard 5, DK-2300 København, Phone +45 3252 8811, Fax +45 32519636