

Carboxylsyreholdige lægemidler – hvorfor giver de bivirkninger?

Carboxylsyreholdige lægemidler metaboliseres til reaktive acylglucuronid-metabolitter, der kan indgå i potentielt toksiske reaktioner med proteiner i plasma og lever. Hvert fjerde lægemiddel, der trækkes fra markedet, indeholder en carboxylsyregruppe.



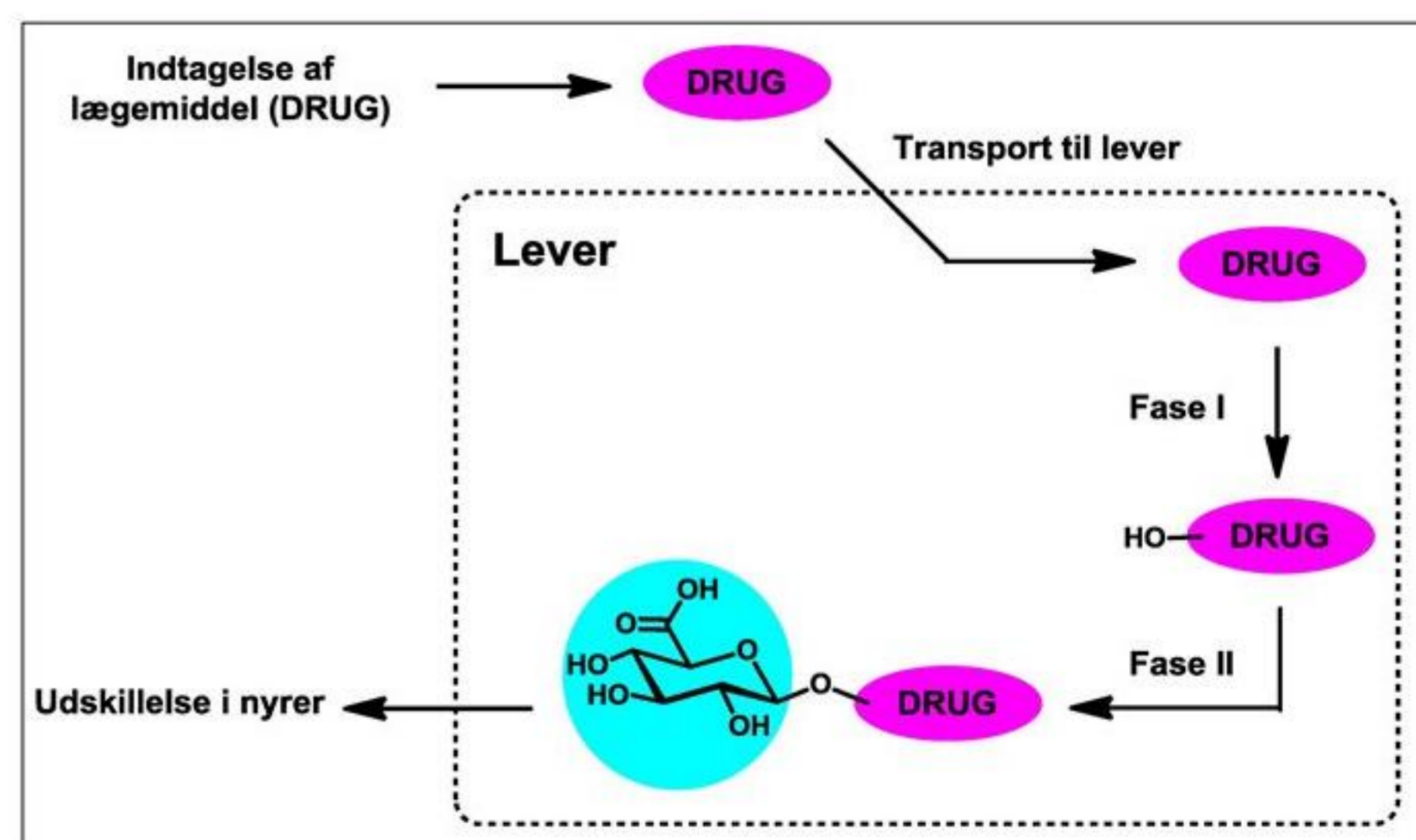
Af Rune Nygaard Monrad, Novozymes A/S

Lægemidler indeholdende en carboxylsyre er nogle af de hyppigst anvendte lægemidler på markedet. Denne gruppe af lægemidler, som typisk er gigtpræparater (NSAID-præparater, non-steroidal anti-inflammatory drugs) til behandling af smerte og betændelse [1] omfatter blandt andet Magnyl (acetylsalicylsyre), Ipren (ibuprofen) og Voltaren (diclofenac).

Metabolisme af carboxylsyreholdige lægemidler

Metabolismen af carboxylsyreholdige lægemidler foregår i leveren, hvor de primært metaboliseres til deres 1- β -O-acylglucuronider [2] (AG), figur 1.

Denne proces, der finder sted i løbet af fase II-metabolismen, sker typisk for at øge vandopløseligheden af det indtagne lægemiddel, hvorefter det kan udskilles via nyrerne. I modsætning til lægemidler, der ikke indeholder en carboxylsyre, er metabolitterne af carboxylsyreholdige lægemidler aktiverede (pga. kobling til glucuronsyre) og kan indgå i potentielt toksiske reaktioner med kroppens biomakromolekyler såsom proteiner i lever og blodbane (plasma).

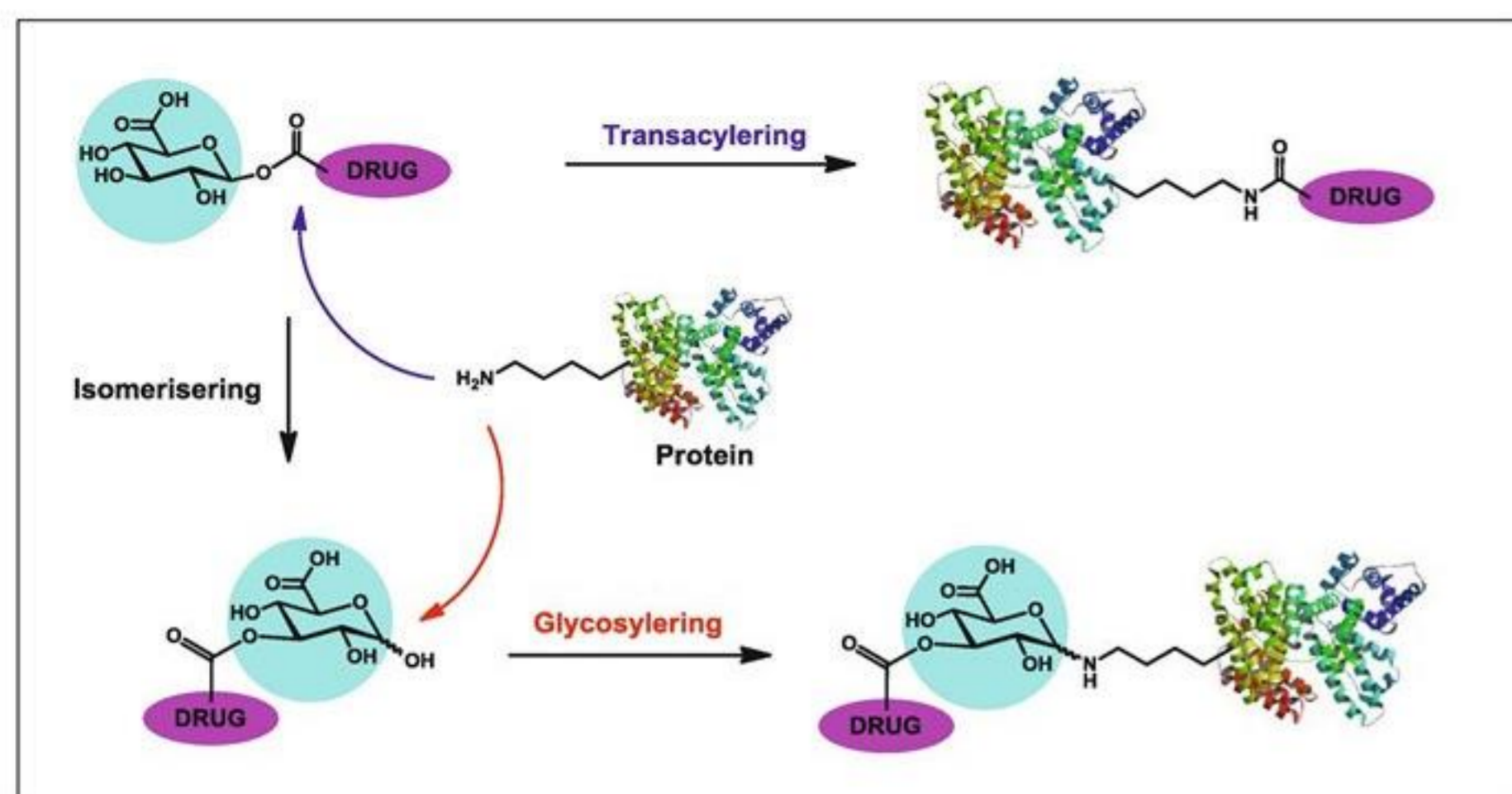


Figur 1. Metabolisme af lægemidler i leveren i fase I- og II-metabolismen. Fase I metabolisme er typisk hydroxyleringsprocesser, mens fase II typisk er kobling til polære komponenter såsom glucuronsyre for at øge vandopløseligheden og dermed udskillelse.

Reaktivitet af acylglucuronider

Acylglucuronider kan reagere med aminogrupeer i f.eks.

aminosyren lysin i proteiner på to forskellige måder: Transacylering, hvorved selve lægemidlet bindes kovalent til proteinet, og glycosylering, hvorved både lægemiddel og glucuronsyre bindes kovalent til proteinet [3,4] (sidstnævnte kaldes også glykering), figur 2. Begge typer af reaktivitet forårsager irreversibel modifikation af proteiner.



Figur 2. Reaktivitet af acylglucuronider med aminogrupper i proteiner [3].

Omkring hvert fjerde lægemiddel, der trækkes tilbage fra markedet pga. alvorlige bivirkninger, indeholder en carboxylsyregruppe, og man kan spekulere på, om den øgede reaktivitet af acylglucuronid-metabolitter er ansvarlig for den observerede toksicitet af visse carboxylsyreholdige lægemidler [5-8]. På nuværende tidspunkt er der ikke påvist en direkte sammenhæng mellem reaktivitet af NSAID-metabolitter med biomakromolekyler og f.eks. levertoksicitet af NSAID-præparater,

men ibufenac, der blev trukket tilbage fra det britiske marked i 1968 pga. alvorlig leverskade [9,10] metaboliseres til en stærkt reaktiv acylglucuronid-metabolit, struktur 1, figur 3 side 18, i netop leveren [11].

Struktur-aktivitetssammenhænge

I et nyligt publiceret studie er det vist, at metabolitter af ibuprofen og andre carboxylsyreholdige analoger af ibuprofen, figur 3, reagerer forskelligt afhængig af deres struktur [11]. Ved inkubering af human serum albumin (HSA) med forskellige koncentrationer af acylglucuronider kunne der ved direkte MS-analyse detekteres forskellige koblingsprodukter mellem acylglucuronider og protein. Både transacylering og glycosyle-



Nyt om ...

... Klovnefisk beskytter koraller

Koralrevene rundt om i verden er truet af udryddelse. Når revene har dårlige vækstvilkår, bliver de overgroet af alger, som afsondrer en række giftige stoffer som de viste terpenener, der slår koraldyrene ihjel. Korallerne udsender så i deres nød nogle kemiske signaler, der tiltrækker klovnefisk, *Gobiodon histrio*, der absolut ikke ser ud som en vogter, den er ca. 3 cm lang; men den æder algerne, som er giftige for andre fisk; klovnefiskene tager øjensynlig ikke skade af dem.

Carl Th.

Corals Chemically Cue Mutualistic Fishes to Remove Competing Seaweeds, *Sciences*, 338 no.6108, 2012, side 804.

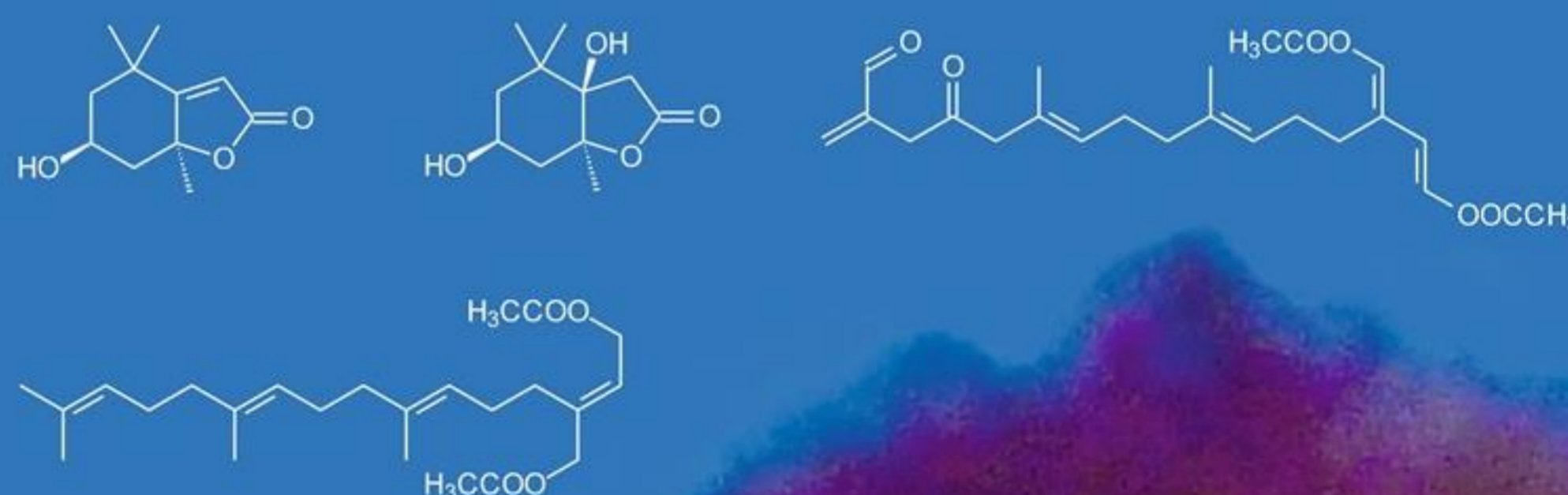
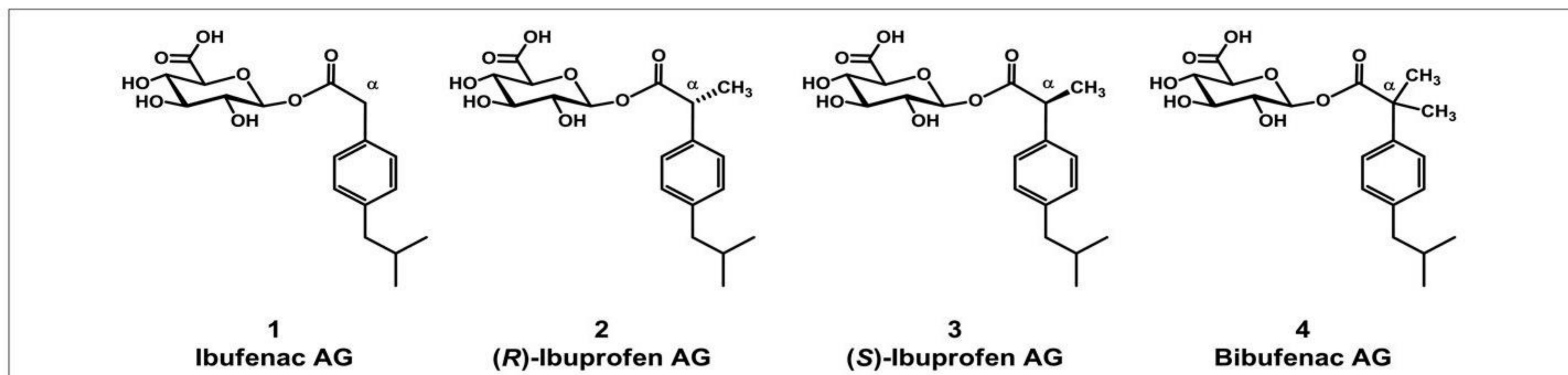


Foto: Dr. Oliver Schneider. Licensed under Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 via Wikimedia Commons.

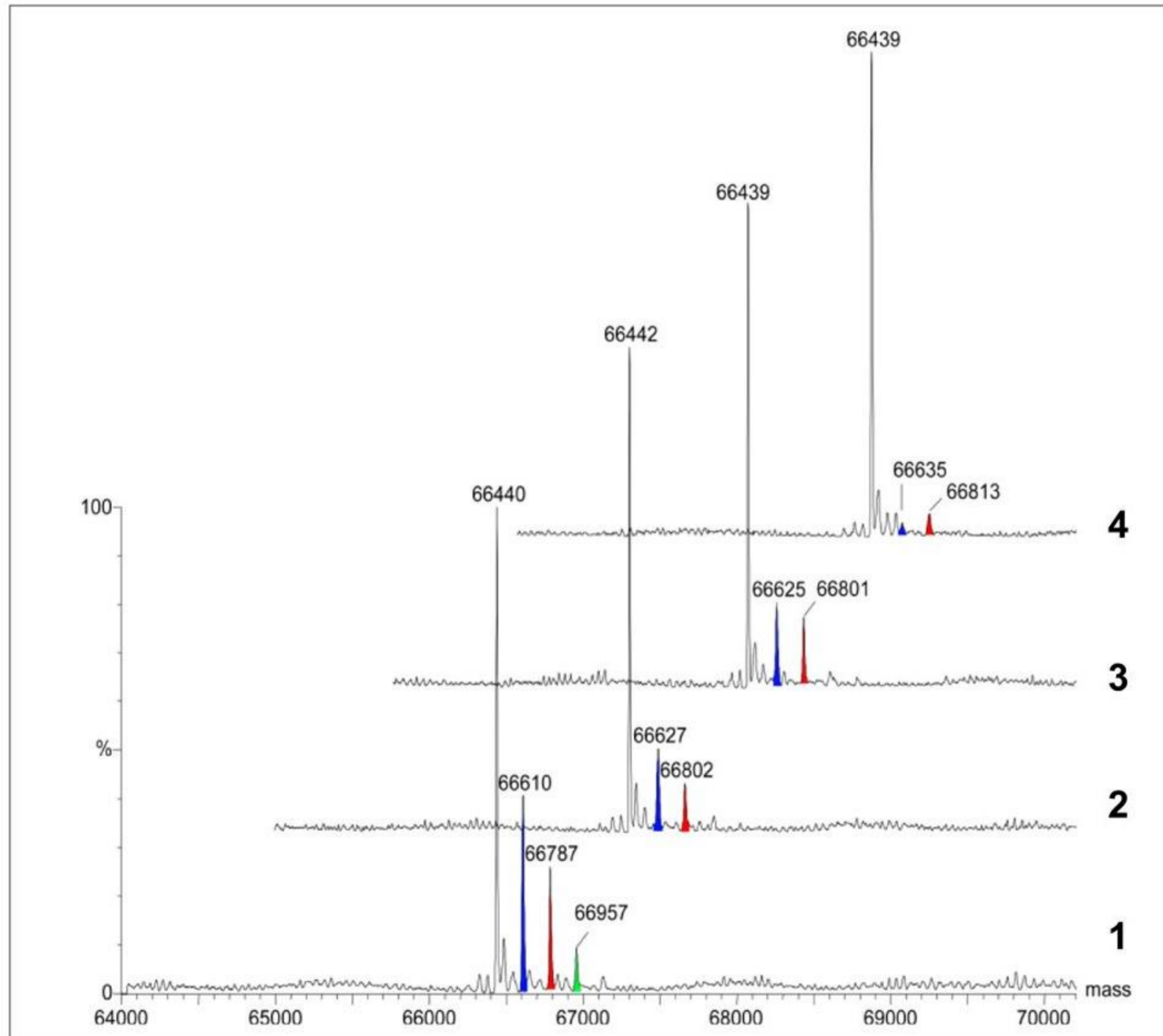


Figur 3. Strukturer af acylglucuronid-metabolitter af ibuprofen og ibuprofen-analoger.

Tabel 1. Selektivitet som følge af inkubering af acylglucuronider med HSA [11].

AG	Koncentration (mM)	Selektivitet TA : Glyc	Modifikation af HSA (%)
1	0.5	60 : 40	16
1	5.0	61 : 39	44
2	0.5	64 : 36	5
2	5.0	63 : 37	23
3	0.5	44 : 56	9
3	5.0	55 : 45	24
4	0.5	-	0
4	5.0	34 : 66	8

Inkubering af 33 g/L HSA med acylglucuronid **1-4** i 16 timer ved 37°C og pH 7.4. TA: transacylering, Glyc: glycosylering.



Figur 4. Kombineret massespektrum (ESI⁺ LC TOF MS) af 33 g/L HSA inkuberet med 5.0 mM acylglucuronid 1-4 i 16 timer ved 37°C og pH 7.4. Transacylering: blå; glycosylering: rød; dobbelt reaktivitet (både transacylering og glycosylering): grøn. Umodificeret HSA er i alle tilfælde den største top [11].

ring af HSA, figur 2, blev observeret, hvilket er illustreret i det kombinerede massespektrum i figur 4 samt tabel 1. Det bør dog nævnes, at disse typer af proteinmodifikation primært observeres ved høje koncentrationer af disse lægemiddel-metabolitter (0.5 og 5.0 mM) [12].

Som det ses, er acylglucuronider af lægemidler uden substitution i α -positionen mere reaktive end lægemidler med substitution i α -positionen [11]. Det betyder, at carboxylsyreholdige lægemidler uden en substituent i α -positionen til carboxylsyregruppen har en større tilbøjelighed til at indgå i reaktioner med humane proteiner. Dermed udgør de en øget risiko for at inducere toksicitet under metabolisme. Samtidig er det tydeligt, at jo mere sterisk hindring der er i α -positionen til carboxylsyregruppen, jo mindre reaktive er de tilsvarende metabolitter. Det betyder, at eventuel fremtidig udvikling af carboxylsyreholdige lægemidler bør fokusere på at introducere mest mulig sterisk hindring ved siden af carboxylsyregruppen, hvis lægemidlets aktivitet i øvrigt kan bibeholdes ved dette. Udover forskelle i reaktivitet blev det også observeret, at præferencen for henholdsvis transacylering og glycosylering ændrer sig som følge af graden af α -substitution. Metabolitter af lægemidler uden α -substitution har en præference for transacylering, mens lægemidler med en højere grad af substitution i stigende grad foretrækker glycosyleringsruten [11]. Denne forskel i reaktivitet kan forklares ved, at øget α -substitution udgør en sterisk hindring og dermed begrænser direkte reaktion med nukleofiler via transacyleringsruten, mens isomerisering af acylgruppen til en anden position på glucuronsyre ikke påvirkes i samme grad. Det medfører, at glycosylering er den primære reaktivitet af metabolitter af carbo-

xylsyreholdige lægemidler med en høj grad af α -substitution. I modsætning til *alkyl* acylglucuronider, struktur 1-4 i figur 3, der udviser begge typer af reaktivitet (transacylering og glycosylering) reagerer *aryl* acylglucuronider (struktur afledt af benzoesyre, ej vist) udelukkende via glycosyleringsruten [11]. Det lader til, at *aryl* acylglucuronider er betydeligt mere reaktive end *alkyl* acylglucuronider og dermed kan have en øget risiko for at inducere en toksisk reaktion i kroppen under metabolisme.

Konklusion

De her diskuterede forskelle i reaktiviteten af metabolitter af forskellige carboxylsyreholdige lægemidler giver en mulig forklaring på nogle af de hidtidige kliniske observationer af bivirkninger for carboxylsyreholdige lægemidler. Det er bemærkelsesværdigt, at ibufenac blev trukket tilbage fra markedet for snart 50 år siden, mens ibuprofen stadig anvendes i vid udstrækning. Det illustrerer, at forskellene mellem succesfulde og toksiske lægemidler er hårfine, og de her præsenterede forskelle i reaktivitet er derfor værd at være opmærksomme på ved udvikling af nye lægemidler.

Idet carboxylsyreholdige lægemidler hovedsageligt metaboliseres til reaktive og potentielt toksiske acylglucuronid-metabolitter i kroppen, bør der generelt udvises varsomhed i forbindelse med udvikling af lægemidler, der indeholder carboxylsyregrupper.

Taksigelse

Forfatteren ønsker at takke Kemisk Forening for økonomisk støtte i forbindelse med forskningsophold ved Oxford Universitet.

E-mail:

Rune Nygaard Monrad: rnmo@novozymes.com

Noter og referencer

1. NSAID-præparater anvendes desuden også i behandlingen af bl.a. hjertekar-sygdomme og cystisk fibrose.
2. H. Spahn-Langguth and L. Z. Benet, *Drug Metab. Rev.*, **1992**, 24, 5.
3. A. V. Stachulski, J. R. Harding, J. C. Lindon, J. L. Maggs, B. K. Park and I. D. Wilson, *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 6931.
4. C. Skonberg, J. Olsen, K. G. Madsen, S. H. Hansen and M. P. Grillo, *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, **2008**, 4, 425.
5. O. M. Bakke, M. Manocchia, F. de Abajo, K. I. Kaitin and L. Lasagna, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **1995**, 58, 108.
6. P. Zia-Amirhosseini, H. Spahn-Langguth and L. Z. Benet, *Adv. Pharmacol.*, **1994**, 27, 385.
7. H. Spahn-Langguth, M. Dahms and A. Hermening, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1996**, 387, 313.
8. US FDA, *Guidance for Industry: Safety testing of Drug metabolites*, Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, MD, USA, **2008**.
9. A. Herxheimer, *Drug. Ther. Bull.*, **1968**, 6, 48.
10. L. Goldkind and L. Laine, *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, **2006**, 15, 213.
11. R. N. Monrad, J. C. Errey, C. S. Barry, M. Iqbal, X. Meng, L. Iddon, J. A. Perrie, J. R. Harding, I. D. Wilson, A. V. Stachulski, B. G. Davis, *Chem. Sci.*, **2014**, DOI: 10.1039/c4sc01329h.
12. 0.5 mM acylglucuronid svarer til den peak plasma koncentration af ibuprofen, der opnås ved behandling af patienter med kronisk cystisk fibrose: M. W. Konstan, P. J. Byard, C. L. Hoppel and P. B. Davis, *N. Engl. J. Med.*, **1995**, 332, 848.

Proteinforsker får prestigefyldt pris

Professor Jiri Lukas, direktør for Novo Nordisk Foundation Center for Protein Research, har netop modtaget den internationale pris "Prix Leopold Griffuel" for sit arbejde med proteiners rolle i kræftceller, hvilket har ført til en bedre forståelse af, hvordan kræft udvikles. Hans arbejde har blotlagt adskillige svage områder i de komplekse protein-netværk, som cancerceller er særligt afhængige af, og en målrettet indsats i disse områder kan skabe grobund for en mere effektiv behandling.

Alicja Mortensen genvalgt til toppost i EFSA-panel

Den Europæiske Fødevarerikkerhedsautoritet, EFSA, har for anden gang valgt DTU Fødevarerinstittets seniorforsker Alicja Mortensen som formand for organisationens panel for tilsætningsstoffer og næringsstoffer. Som formand skal Alicja Mortensen lede panelet gennem arbejdet med at vurdere nye tilsætningsstoffer og kilder til næringsstoffer som vitaminer og mineraler, og revurdere hundredvis af tilsætningsstoffer, der på nuværende tidspunkt er godkendt til brug i madvarer, som f.eks. farvestoffer, konserveringsstoffer og emulgatorer.

Kasper Steen Pedersen nomineret til Reaxys Ph.d. prize

På få år er den internationale pris "Reaxys Ph.d. prize" blevet den mest betydningsfulde æresbevisning en kemistuderende kan gøre sig håb om at vinde. Nu er den ph.d.-studerende Kasper Steen Pedersen ved Københavns Universitet nomineret til at modtage prisen.

Kasper Steen Pedersen forsker i molekylær magnetisme ved Kemisk Institut på KU.



Jesper Bendix medlem af Videnskabernes Selskab

Professor Jesper Bendix er blevet indvalgt i Det Kongelige Danske Videnskabernes Selskab. Jesper Bendix er professor i uorganisk kemi ved Kemisk Institut, Københavns Universitet og har især specialiseret sig i enkeltmolekyler med magnetiske egenskaber og i aktivering af molekyler ved vekselvirkning med metalcentre.



De studerendes yndlingsunderviser

Kemistuderende har studenterhuen skruet godt på. Alligevel kan de blive lidt blege, når de møder et kursus med et navn som "Kvantekemi og teoretisk spektroskopi". Trods det barske kursus har studenterrepræsentanter fra samtlige 22 SCIENCE-uddannelser på Københavns Universitet udvalgt kurssets underviser, Lektor Stephan Sauer, til prisen "Årets Underviser ved Science 2014". Det Natur- og Biovidenskabelige Fakultet på Københavns Universitet står bag prisen, der blev uddelt af Albert Schulz på vegne af Sciencerådet.

