

Den passenden Schlüssel nehmen: INDIVIDUALISIERTE THERAPIEN

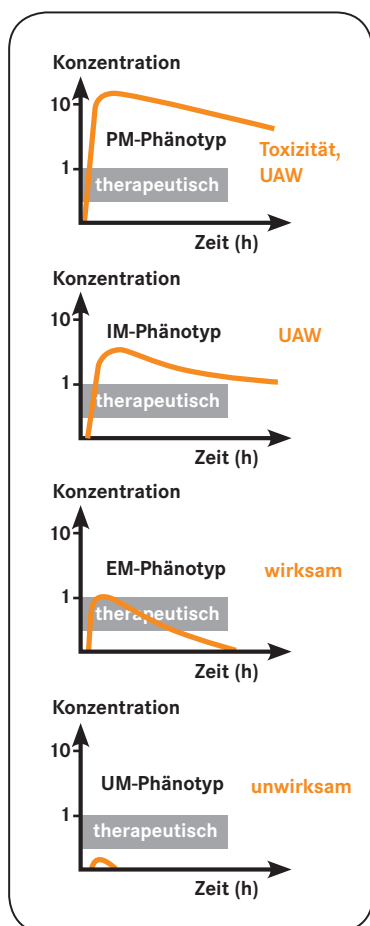
» Den Satz kennt jeder: „Zu Risiken und Nebenwirkungen lesen Sie die Packungsbeilage und fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.“ Früher oder später stößt man dann auf eine lange Liste komplizierter Namen und möglicher Erkrankungen. Die Botschaft: Der Eine hat nach der Einnahme eines Medikaments schwere Komplikationen, die Andere nimmt die doppelte Menge – und merkt nichts.

Mit den beabsichtigten Wirkungen verhält es sich leider manchmal ähnlich. Wie unzählige klinische Studien im Rahmen der Medikamentenzulassung belegen, wirken Arzneimittel bei verschiedenen Patienten unterschiedlich. Generell gibt es sehr viele Faktoren, welche die Wirkungsweise eines Medikaments beeinflussen: Geschlecht, Größe, Gewicht und Alter eines Menschen spielen ebenso eine Rolle wie dessen Erkrankungen, seine Ernährung sowie die Einnahme von Medikamenten und Drogen wie Alkohol oder Nikotin.

Unabhängig davon stellen Pharmakologen allerdings auch fest: Bei manchen Patienten schlägt eine Arznei voll an, andere scheinen immun zu sein. Bei der Suche nach den Gründen dafür kommen wieder die Gene ins Spiel, genauer: erblich bedingte Unterschiede der Proteinausstattung eines Menschen. Denn in der Regel wirken Medikamente, indem sie an ein fehlerhaftes Protein andocken und dessen Aktivität hemmen. Ist beispielsweise gerade die für das Medikament wichtige Andockstelle erblich bedingt verändert, kann dies eine viel schwächere (oder stärkere) Wirkung zur Folge haben. Ist die Änderung zu stark, verliert das Medikament mitunter völlig seine Wirkung. Sind andererseits Proteine wie die Cytochrom-P-450-Enzyme verändert, die den Abbau von Arzneistoffen katalysieren, kann sich ein Wirkstoff im Körper ansammeln, bis er schädliche Konzentrationen erreicht – oder er wird so schnell beseitigt, dass er gar keine Zeit hat, sein therapeutisches Werk zu tun.



Foto: BMBF/PT DLR



Menschen, deren überaktive Enzyme derart schnell Wirkstoffe beiseite räumen, werden von Pharmakologen als ultraschnelle Metabolisierer bezeichnet (Ultra Rapid Metabolizer, UM). Das andere Extrem stellen die langsamen Metabolisierer (Poor Metabolizer, PM) dar, bei denen der Stoffwechselabbau eines Wirkstoffs gehemmt ist. Dieser Stoffwechselstau verursacht Nebenwirkungen und im Extremfall Vergiftungen. Zwischen diesen Polen bewegen sich Menschen mit einer reduzierten Enzymaktivität (Intermediate Metabolizer, IM) und extensive Metabolisierer mit normaler Enzymaktivität (Extensive Metabolizer, EM).

Abbildung 1.: Extreme Unterschiede in der Konzentration und Verweildauer eines Arzneimittels im Körper eines Patienten hängen von der individuellen Enzymsausstattung ab. Langsame Metabolisierer (Poor Metabolizer, PM) akkumulieren den Wirkstoff in gefährlich hohen Konzentrationen und für lange Zeit im Körper. Weniger ausgeprägt ist dies bei Menschen mit einer reduzierten Enzymaktivität (Intermediate Metabolizer, IM), sie spüren jedoch deutliche Nebenwirkungen (UAW: Unerwünschte Arzneimittelwirkung). Optimal wirken Medikamente bei Patienten mit normaler Enzymaktivität (Extensive Metabolizer, EM). Ultraschnelle Metabolisierer (Ultra Rapid Metabolizer, UM) hingegen bauen eine Arznei so schnell wieder ab, dass keine therapeutische Wirkung erzielt wird.

GrundlaGEN: Alles Pharmako, oder was? Um das Wechselspiel von Genen und Arzneimitteln drehen sich die Disziplinen **Pharmakogenetik** und **Pharmakogenomik**. Pharmakogenetiker untersuchen grundsätzlich, wie erblich bedingte Unterschiede zwischen Patienten die Wirkungsweise von Arzneimitteln beeinflussen. Pharmakogenomiker haben dagegen eher die Erforschung neuer Wirkstoffe im Sinn, um eine individualisierte Therapie zu ermöglichen. Beides sind Teilgebiete der **Pharmakologie**, der Wissenschaft von den Wechselwirkungen zwischen Arzneistoffen und Organismen. Weitere wichtige Teilgebiete sind die **Pharmakokinetik** (Resorption, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung von Arzneistoffen) sowie die **Pharmakodynamik** (Wirkmechanismen, Nebenwirkungen, Dosis-Wirkungs-Beziehungen und Toxikologie von Arzneistoffen).

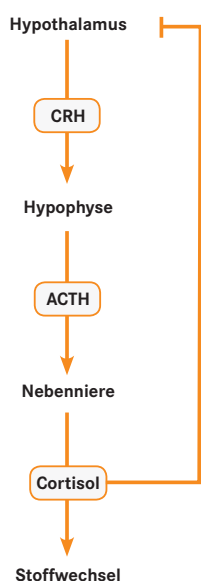
GENial: Mit **C3P0** und **R2D2** hat es trotz ähnlichem Namen nichts gemein. Aber würden die anderen **Star-Wars-Helden** wirklich leben, sie hätten es: **das Enzym CYP 2D6**. Denn das Protein aus der Familie der P-450-Cytochrome kommt in nahezu jedem Lebewesen vor. Als eine Art chemischer Rausschmeißer ist es an einem grundlegenden Stoffwechselweg beteiligt: der Beseitigung von Fremdstoffen aus der Zelle. CYP 2D6 **baut bestimmte Arzneimittel und Drogen (Antidepressiva, Betablocker, Neuroleptika, Opioide, Antipsychotika und Amphetamine) ab**. Einige der anderen Familienmitglieder (CYP 1A2, 2C9, 2C19, ...) kümmern sich um Stoffe wie Östrogen – die Pille! –, Ibuprofen oder Valium. Mehr als 90 Prozent aller P-450-Cytochrome befinden sich in der Leber, der „Chemiefabrik des Körpers“. Dort sind sie in der Membran des endoplasmatischen Retikulums der Leberzellen verankert. Die Aktivität der P-450-Cytochrome lässt sich mithilfe spezifischer Substrate feststellen. Dazu wird die Konzentration der durch das Enzym gebildeten Abbauprodukte im Blut gemessen. Welche Allele für das jeweilige Enzym vorliegen, verraten moderne Genchips.

Mithilfe moderner Diagnoseverfahren ist es bereits möglich, bei einigen Erkrankungen die genetischen Faktoren zu identifizieren, welche die Wirksamkeit des betreffenden Medikaments verändern. Ärzte und Pharmakologen stochern dann nicht mehr im Nebel, wenn sie die Nützlichkeit eines Arzneistoffs abschätzen wollen. Die medikamentöse Therapie wird so zum Maßanzug und die verabreichte Arznei zum individuellen Cocktail mit optimaler Dosis und möglichst wenigen Nebenwirkungen.

AUFGABEN:

1. Lesen Sie den Artikel zum Thema Depression (NGFNdirekt) und bearbeiten Sie folgende Aufgaben:
 - a) Beschreiben Sie den Ablauf der Studie.
 - b) Welche Rolle spielt das Protein FKBP5 bei der Entstehung einer Depression.
 - c) Vergleichen Sie die normale Stressreaktion mit dem „gestörten“ Ablauf.
2. Auch das Schmerzmittel Codein wird von Cytochromen der P-450-Familie (CYP 2D6) verstoffwechselt. Bei Codein handelt es sich allerdings um ein sogenanntes Prodrug, das heißt um ein Medikament, das erst durch die Verstoffwechslung im Körper in einen aktiven Wirkstoff überführt wird. Codein verwandelt sich erst in der Leber des Patienten in Morphin, den eigentlichen Wirkstoff. Einem Bericht der medizinischen Fachzeitschrift Lancet zufolge kam es dabei im Jahr 2006 in einem Krankenhaus in Kanada zu einem Todesfall. Ein Säugling wurde an seinem 13. Lebenstag tot im Bett gefunden. Bereits ab dem siebten Tag hatte das Kind lethargisch auf seine Umwelt reagiert. Wie sich herausstellte, hatte der Säugling einen extrem hohen Morphinspiegel, obwohl ihm selbst gar kein Morphin verabreicht wurde. Seine Mutter jedoch, die das Kind gestillt hatte, bekam Codein, um die Schmerzen des bei der Geburt notwendigen Dammschnitts zu lindern. Sie sprach sehr gut auf das Schmerzmittel an.

Erklären Sie den Todesfall. Wie konnte der Säugling an einer Überdosis Morphin sterben? Was sagt dieser Fall über die Aktivität des CYP 2D6-Enzyms bei der Mutter aus?



Grundla GEN: Stress zu empfinden ist völlig normal und auch gesund. Dass der **Körper** von jetzt auf gleich **in Alarmbereitschaft** versetzt werden kann, haben wir von unseren Vorfahren geerbt, die auf Stress noch mit Flucht reagieren mussten. In Stresssituationen reagiert der Hypothalamus – die oberste Schaltzentrale unseres Hormonsystems im Gehirn – mit der Ausschüttung des sogenannten Corticotropin-freisetzenden Hormons (CRH). Dies befiehlt dem engsten Mitspieler des Hypothalamus, der Hypophyse, das Adrenocorticotrope Hormon (ACTH) in die Blutbahn abzugeben. Dadurch wird die Nebennierenrinde angeregt, Glucocorticoide, vor allem Cortisol, zu produzieren und auszuschütten. Cortisol aktiviert den Stoffwechsel, was wir durch die typischen Symptome wie erhöhte Muskelspannung oder Schweißsekretion bemerken. Gleichzeitig wirkt das Cortisol aber auch zurück auf den Hypothalamus (Feedback) und unterdrückt dort die Freisetzung von CRH. Cortisol aktiviert den Glucocorticoid-Rezeptor im Zytoplasma, der daraufhin in den Zellkern gelangt und dort die Genexpression beeinflusst. Dies ist notwendig, damit der Körper auf Stress nicht überreagiert und um sich an wiederkehrende stressauslösende Faktoren zu gewöhnen. Bei einer Depression ist dieses Feedbacksystem häufig gestört. Die Freisetzung von CRH wird nicht gedrosselt und es kommt zu einem anhaltend erhöhten Cortisolspiegel im Blut.

DEPRESSION – EINE GENVARIANTE BEEINFLUSST DIE WIRKSAMKEIT VON MEDIKAMENTEN

Dr. Dr. Susanne Lucae, Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München

(München, Oktober 2005) – Die Depression ist eine der bedeutendsten Volkskrankheiten: Zwölf bis 20 Prozent der Bevölkerung in den Industrieländern entwickeln mindestens einmal in ihrem Leben eine depressive Episode. Die Erkrankung zeigt sich durch eine mehr als zwei Wochen andauernde gedrückte Stimmung, Interessenverlust, Freudlosigkeit und eine Verminderung des Antriebs. Zusätzlich leiden Patienten häufig unter schlechtem Konzentrationsvermögen, vermindertem Selbstwertgefühl, Schuldgefühlen, Suizidgedanken, Schlafstörungen und einem reduzierten Appetit. Viele sehen für ihr Leben keine Perspektive mehr.

Genetische Komponenten der Depression

Am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München nahmen bisher über 350 Patienten, die wegen einer depressiven Störung stationär psychiatrisch behandelt werden müssen, an einer Studie zur Erforschung der genetischen Grundlagen der Depression teil. Inzwischen belegen eine Reihe von medizinischen Daten, dass die Depression eine sehr starke genetische Komponente hat. Studien dieser Art sind von besonderer Bedeutung, da die Erkrankung zwar medikamentös behandelt werden kann, die sogenannten Antidepressiva aber erhebliche Nachteile haben: Nur 40 bis 60 Prozent der Patienten sprechen auf das erste Medikament an, das ihnen verabreicht wird. Zudem wirken die Mittel erst nach drei bis sechs Wochen und die Patienten müssen zum Teil erhebliche Nebenwirkungen ertragen. Von genetischen Studien erhofft man sich Hinweise für eine Verbesserung und Individualisierung der Therapie, denn die Wirksamkeit der Antidepressiva wird wahrscheinlich auch von den Genen im Erbgut des Patienten beeinflusst. Im Rahmen der Studie werden die Patienten während ihres Klinikaufenthalts in wöchentlichen Abständen genau zu ihren Symptomen befragt und so der Verlauf der Beschwerden dokumentiert. Zusätzlich zu den klinischen Routineuntersuchungen wird die Regulation der Stresshormone untersucht, die bei depressiven Patienten oft gestört ist, und es erfolgt die Analyse der Erbsubstanz DNA.



Susanne Lucae
Foto: privat

Störung der Stressreaktionen

In einer umfangreichen genetischen Studie des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN) wurden mehrere Komponenten der Stresshormon-Regulationskette auf genetische Veränderungen untersucht und auf Zusammenhänge mit dem klinischen Verlauf der depressiven Patienten überprüft. Dabei wurde eine Variante im FKBP5-Gen identifiziert, die die Wirkung von Antidepressiva beeinflusst. FKBP5 ist ein Protein, das in der Stresshormon-Signalübertragung eine wichtige Rolle spielt. Die biologische Aufgabe von FKBP5 ist es, die Faltung anderer Proteine zu unterstützen und damit deren Funktion maßgeblich zu beeinflussen. Faltung nennt sich der Prozess, durch den die Proteine ihre dreidimensionale Struktur erhalten, die Voraussetzung für ihre fehlerfreie Funktion ist. FKBP5 verändert auch die dreidimensionale Faltung des Glucocorticoid-Rezeptors und beeinflusst somit seine Bindung zum Hormon. Ist seine Bindungsempfindlichkeit beispielsweise verringert, dann ist das Hormonsystem bei Stresssituationen zu lange aktiv und nicht mehr anpassungsfähig. Die Reaktion des Körpers auf Stress wird dann nur verzögert bzw. eingeschränkt gedrosselt.

Wie die NGFN-Studie ergab, ist bei einigen depressiven Patienten eine einzelne Base im FKBP5-Gen ausgetauscht. Diese Menschen haben an einer bestimmten Stelle die Base Thymin statt Cytosin im FKBP5-Gen. Es handelt sich hierbei also um eine Punktmutation, genauer: um ein SNP (siehe Arbeitsblatt 1, Modul 2). Patienten mit dieser charakteristischen Genvariante (TT-Variante) reagierten bereits nach einer Woche auf die Behandlung mit Antidepressiva: Die Stimmung der Patienten besserte sich, ihr Antrieb und ihre Aufmerksamkeit war deutlich erhöht, sie konnten besser schlafen und hatten mehr Appetit. Patienten mit anderen FKBP5-Varianten sprachen selbst nach fünf Wochen wesentlich schlechter auf die Therapie an. Diese Ergebnisse belegen die zentrale Rolle von Genen, die an der Stresshormon-Regulation beteiligt sind, für den Verlauf der Depression. Welcher ursächliche Zusammenhang zwischen der Funktion des FKBP5-Proteins und der Wirkung von Antidepressiva besteht, ist allerdings noch nicht geklärt. Vermutlich aktiviert die TT-Variante des FKBP5-Gens weitere Regulationswege des Stresshormon-Systems, die von Antidepressiva dann schneller angesprochen werden können.

Therapie besser planbar

Die aktuelle Studie hat neben ihrer großen Bedeutung für die klinische und grundlagenorientierte Forschung auch direkte Konsequenzen für den Patienten: In Zukunft wird es vielleicht möglich sein, die zeitliche Wirkung von Antidepressiva vorherzusagen und Therapien effizienter zu planen. Für die pharmazeutische Industrie bedeuten die Ergebnisse neue Herausforderungen, aber auch Chancen für die Markteinführung neuer Medikamente. Zukünftig wird man Patienten- und Kontrollgruppen zuerst auf ihre FKBP5-Genvarianten hin analysieren müssen, damit die nachgewiesene, rasche oder späte Wirkung des neuen Medikaments nicht lediglich auf ein unausgewogenes Verhältnis der verschiedenen FKBP5-Genvarianten in der Patientengruppe zurückzuführen ist. In der Grundlagenforschung eröffnen die Erkenntnisse zu FKBP5 neue Ansätze, um die molekularen Vorgänge besser zu verstehen, die der Wirkung von Antidepressiva zugrunde liegen.