

Vierasainemetabolia

Yleistä

Lähes kaikissa elävissä organismeissa on kehittynyt kyky päästä eroon niille vieraista aineista. Ihminen on jatkuvasti altistunut lukemattomille vieraille aineille, kuten kasvien syntetisoimille aineille, ravinnon lisäaineille, saasteille, nautintoaineille ja lääkkeille. Nämä elimistölle vieraat aineet saatetaan erityskelpoiseen muotoon muuttamalla niiden rakennetta metabolian avulla. Koska elimistö ei tee eroa siinä, ovatko siihen tulevat vieraat aineet esimerkiksi saasteita vai lääkkeitä, käytetään yleistermiä vierasainemetabolia eli biotransformaatio. Lääkeainemetabolia on osa yleistä vierasainemetaboliaa.

Useimpien lääkeaineiden vaikutus elimistössä päättyy metabolian ja munuaisten kautta tapahtuvan erittymisen avulla. Metabolian päätehtävä on muuttaa elimistöön tullut vieras aine erityskelpoiseen muotoon. Tämä tapahtuu useiden erilaisten entsyymaattisten reaktioiden kautta, joissa lääkeaine muutetaan vesiliukoisemmaksi. Vierasainemetabolian tärkeyttä kuvaa hyvin kemikaalien käyttäytyminen elimistössä. Pystyäkseen imeytymään elimistön kalvojen läpi aineen tulee olla lipidiliukoinen. Verenkiertoon imeytynyt aine suodattuu munuaisten glomeruluksiin ja tubuluksiin. Tubuluksista lipidiliukoinen aine imeytyy seinämän läpi takaisin verenkiertoon. Jos elimistössä ei olisi mekanisme, joka muuttaa aineen vesiliukoiseksi, se ei erittyisi vaan lipidiliukoinen aine jäisi elimistöön ja kumuloituisi kudoksiin. Esimerkiksi hyvin lipidiliukoisesta ja lyhytvaikutteisesta barbituraatin, tiopentaalin, erittyminen pois elimistöstä kestäisi sadan vuoden ajan, ellei se metaboloituisi vesiliukoisemmaksi.

Vierasainemetabolian tapahtumapaikat

Tärkein vierasaineita metaboloiva elin on maksa, koska metaboloivien entsyymien pitoisuudet ovat siellä suurimmat. Muita metaboloivia elimiä ovat keuhkot, iho ja munuaisten. Suolistossa tapahtuu varsin paljon vierasainemetaboliaa, ja siihen osallistuvat sekä suolen seinämä että suoliston bakteerit. Yhteistä näille elimille on se, että vierasaineet tulevat niiden kautta elimistöön. Lisäksi vierasaine-

Taulukko 5-1. I ja II vaiheen metaboliset reaktiot

I vaihe

Hapetus
Pelkistys
Hydrolyysi

II vaihe

Glukuronidin konjugaatio
Sulfaattiesterien muodostus
Asetylaatio
Glutacionin konjugaatio
Metylaatio
Aminohappokonjugaatio

metabolialla tapahtuu aivoissa, istukassa sekä monissa endokriinisissä kudoksissa.

Solun sisällä vierasaineiden metabolialla tapahtuu pääasiassa endoplasmiseen kalvostoon kiinnittyneiden entsyymien avulla. Kun solu ja sen organellit rikotaan, voidaan sentrifugoimalla erottaa ns. mikrosomaalinen fraktio, joka sisältää pääasiassa solukalvoston osia. Mikrosomeista voidaan mitata suuria pitoisuuksia vierasaineita hapettavia entsyymejä. Metaboloivia entsyymejä on myös vapaana solulimassa.

Metaboliareitit

Vierasaineita metaboloivat entsyymit jaotellaan kahteen pääryhmään, I vaiheen ja II vaiheen entsyymeihin. I vaiheen entsyymit katalysoivat funktionaalisen ryhmän, esimerkiksi hydroksyyli-ryhmän, muodostumisen vierasaineeseen. II vaiheen entsyymit puolestaan konjugoivat vierasaineen johonkin toiseen molekyyliin, kuten glutationiin tai glukuronidiin. Taulukossa 5-1 on lueteltu tärkeimpiä I ja II vaiheen reaktioita. Useimmiten I vaiheen entsyymit muodostavat ensin vierasaineeseen funktionaalisen ryhmän, johon II vaiheen entsyymit liittävät vesiliukoisen molekyylin. Joskus vierasaine konjugoituu suoraan ilman I vaiheen metabolialla (kuva 5-1).

Metaboliialla voi olla neljänlaisia seurauksia:

- *I vaihe*
- *II vaihe*
- *inaktiivinen metaboliitti*
- *aktiivinen metaboliitti*
- *aktivoituminen*
- *toksinen metaboliitti*

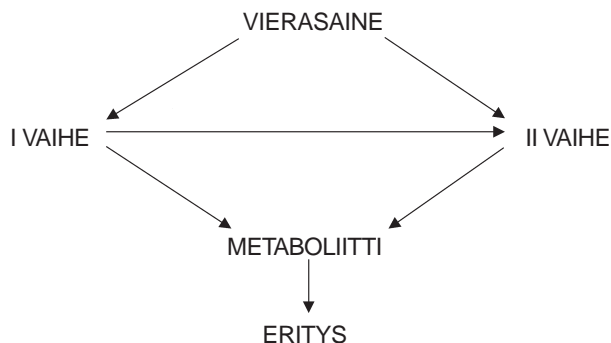
1) Aktiivisesta lääkeaineesta syntyy inaktiivinen metaboliitti. Metaboliitti on vesiliukoisempi kuin kanta-aine, ja siksi se erittyy pois elimistöstä munuaisten, sapen tai keuhkojen kautta. Tämä on yleisin metabolian kulku, ja näin tapahtuu useimpien lääkeaineiden metaboloitessa.

2) Aktiivisesta lääkeaineesta syntyy aktiivinen metaboliitti. Myös tätä tapahtuu usein. Esimerkiksi analgeeteista asetyyli-salisyylihappo muuttuu salisyylilihapoksi ja fenasetiini parasetamoliksi. Joskus metaboliitin ominaisuudet poikkeavat kanta-aineesta. Esimerkiksi fenylibutatsonin metaboliitti oksifenbutatsoni on voimakkaampi tulehduksen estäjä kuin fenylibutatsoni ja sen puoliintumisaika on pitempi. Toisinaan lääkeaine metaboloituu sekä aktiiviseksi että inaktiiviseksi yhdisteiksi.

3) Inaktiivisesta lääkeaineesta syntyy aktiivinen metaboliitti. Tästä on esimerkkinä syöpälääke syklofosfamidi, jonka täytyy aktivoitua useaksi alkyloivaksi metaboliitiksi estääkseen solunjakautumista. Myös α_1 -reseptorin antagonisti fenoksibentsamiini on itse tehoton ja aktivoituu metaboloitumalla.

4) Aktiivisesta tai inaktiivisesta lääkeaineesta syntyy toksinen metaboliitti. Parasetamolin liika-annon yhteydessä voi syntyä maksassa N-hydroksiparasetamolia, joka edelleen muuttuu reaktiiviseksi, maksasoluja tuhoavaksi yhdisteeksi. Tunnetaan myös lukuisia metabolisesti aktivoituvia vierasaineita, jotka eivät ole käytössä

5. Vierasainemetabolia

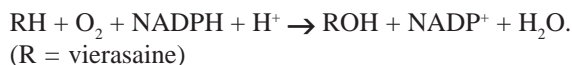


Kuva 5-1. Vierasainemetabolian kaksi päävaihetta. Useimmiten I vaiheen entsyymit muodostavat vierasaineeseen funktionaalisen ryhmän, johon II vaiheen konjugoivat entsyymit liittävät jonkin endogeenisen molekyylin, esimerkiksi glukuronidin. Toisinaan vierasaine konjugoituu suoraan.

lääkkeinä. Esimerkiksi suuri osa syöpää aiheuttavista aineista (kemiallisista karsinogeeneista) muuttuu vasta elimistöön päästyään varsinaiseen syöpää aiheuttavaan muotoon metabolisen aktivaation kautta.

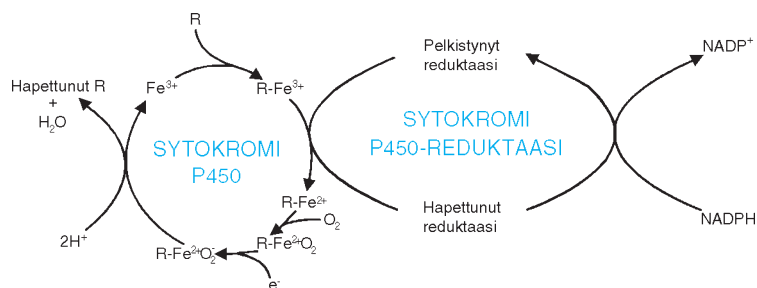
I vaiheen reaktiot

Tärkein I vaiheen entsyymijärjestelmästä on sytokromi P450. P450-entsyymit ovat joukko hemiä sisältäviä entsyymejä, joiden yhteisinä piirteinä ovat kyky oksidatiiviseen metaboliaan sekä tietyt rakenteelliset ominaisuudet. P450-entsyymit ovat viimeinen vaihe molekulaarisen hapen (O_2) aktivoinnissa ja happiatomin liittämässä substraattiin. Hapetusreaktion yleinen kulku voidaan esittää seuraavasti:



P450-järjestelmän osat ovat siis P450-entsyymi itse, molekulaarinen happi sekä NADPH-sytokromi P450-reduktaasi, joka toimii

• *sytokromi P450*



Kuva 5-2. P450-entsyymien hapetusmekanismi.

VIERASAINEMETABOLIAN EVOLUUTIO

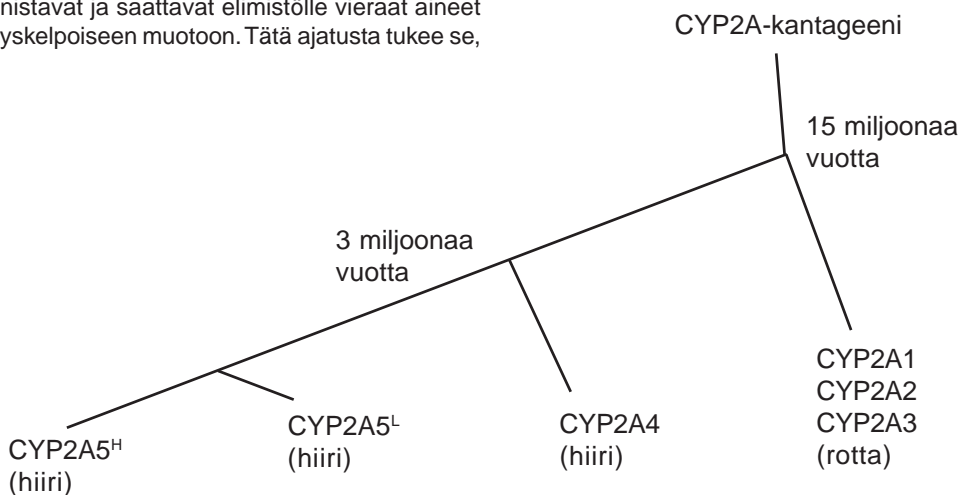
Ovatko lääkeaineita metaboloivat entsyymit kehittyneet evoluution aikana odottamaan sitä, että ihminen alkaa käyttää vierasaineita lääkteinä? Vastaus on ei. P450-entsyymejä tavataan hyvin laajasti eliökunnassa: prokaryooteilla, eukaryooteilla ja kasveilla. On arveltu, että P450-entsyymit alkoivat kehittyä jo yli 3,5 miljardia vuotta sitten. Ensimmäisen P450-entsyymin tehtävänä oli todennäköisesti metaboloida solukalvojen rakenneosiksi runsashiilisiä yhdisteitä, kuten rasvahappoja ja kolesterolia. Eliömuotojen kehittyessä solujen endogeenisten aineiden metabolialle syntyi uusia vaatimuksia, ja lisäksi solujen piti alkaa päästä eroon elimistölle vieraista aineista.

Uusia P450-entsyymejä tarvittiin etenkin evoluution siinä vaiheessa, jossa kasvi- ja eläinkunta erkanivat toisistaan. Eläinten alkaessa käyttää kasveja ravintonaan kasvit joutuivat kehittämään myrkyllisiä aineita puolustautuakseen. Eläimissä puolestaan P450-geenit muokkaantuivat ja monistuivat, jolloin eläinten kyky metaboloida uusia kasvimyrrykyjä tehostui. Tämä "sota" eläinten ja kasvien välillä johti nykyisten nisäkkäiden kymmenien erilaisten P450-muotojen kehittymiseen. On kiinnostavaa, että kaikki tunnetut P450-muodot pystyvät metaboloimaan vierasaineiden lisäksi jotain endogeenistä ainetta. Onkin mahdollista, että kaikki P450-muodot huolehtivat jostain tärkeästä fysiologisesta toiminnosta ja siinä ohella tunnistavat ja saattavat elimistölle vieraat aineet erityskelpoiseen muotoon. Tätä ajatusta tukee se,

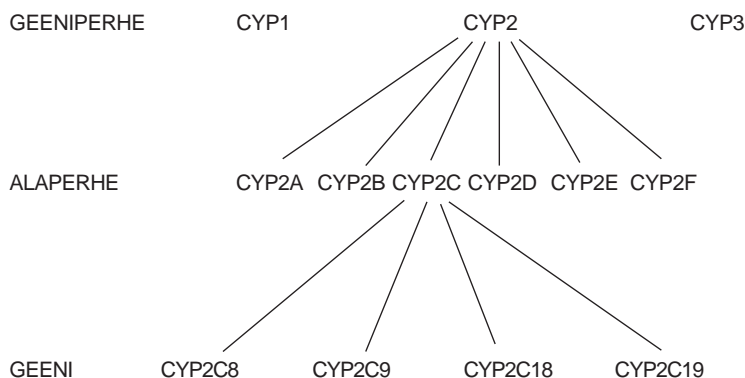
että P450-entsyymit eivät kykene ollenkaan metaboloimaan joitakin synteettisiä kemikaaleja, joita ei esiinny luonnollisesti. Tunnetuin tällainen kemikaali on halogenoitu hiilivety 2,3,7,8-tetraklooridibentso-*p*-dioksiini (TCDD), jonka hapettamiseen mikään P450-muoto ei kunnolla pysty.

Kaaviossa on esitetty hiiren ja rotan sytokromi P450:n alaperheen 2A evoluutio. Hiiri ja rotta lähtivät kehittymään erilleen noin 15 miljoonaa vuotta sitten. Rotalle kehittyivät P450-muodot CYP2A1, 2A2 ja 2A3. Hiiren CYP2A-geeni jakaantui noin 3 miljoonaa vuotta sitten CYP2A4- ja CYP2A5-muotoihin. Rotan CYP2A1, 2A2 ja hiiren CYP2A4 metaboloivat elimistön omia steroidijohdoksia. Rotan CYP2A3- ja hiiren CYP2A5-geenit puolestaan koodaavat entsyymiä, joka katalysoi kasviravinnossa runsaana esiintyvien ja usein myrkyllisten kumariinijohdosten metaboliaa. CYP2A5 on jakaantunut kahteen geenivarianttiin, CYP2A5^H ja CYP2A5^L. Näistä edellisellä on suuri ja jälkimmäisellä vähäinen kumariinia hapettava aktiivisuus. Nämä geenien muutokset ovat luultavasti kehittyneet ympäristötekijöiden, erikoisesti kasvukunnasta saatavan ravinnon muuttumisen seurauksena.

Hannu Raunio



5. Vierasainemetabolia



Kuva 5-3. Esimerkki sytokromi P450-entsyymien systemaattisesta jaottelusta. Ihmisen CYP2-perhe on jakaantunut kuuteen alaperheeseen, joista CYP2C-alaperheessä on ainakin 4 eri geeniä. Kaikki P450-perheet yhdessä muodostavat "P450-superperheen".

elektronin siirtäjänä. Reaktion ensimmäisessä vaiheessa vierasainemolekyylä sitoutuu P450-entsyymiin, jonka hemin rauta on Fe^{3+} -muodossa (kuva 5-2). Tämä kompleksi (vierasaine- Fe^{3+}) pelkistyy, kun NADPH-sytokromi P450-reduktaasi siirtää yhden elektronin NADPH:lta kompleksiiin. Syntynyt vierasaine- Fe^{2+} -kompleksi sitoutuu molekulaarisen hapen kanssa, jolloin syntyy kompleksi vierasaine- Fe^{2+}O_2 . Seuraavaksi tähän liittyy toinen elektroni, jolloin syntyy muoto vierasaine- $\text{Fe}^{2+}\text{O}_2^-$. Tähän kompleksiiin tulee mukaan kaksi protonia, ja kompleksi hajoaa muotoon vierasaine- Fe^{3+}O ja H_2O . Vierasaine- Fe^{3+}O hajoaa edelleen hapettuneeksi vierasaineksi sekä alkuperäiseen P450- Fe^{3+} -muotoon.

Eliökunnasta on löydetty satoja P450-geenejä. Nämä muodot jaetaan geenien rakenteen mukaan perheisiin sekä alaperheisiin, joihin kuuluu yksi tai useampia yksittäisiä muotoja. Taulukossa 5-2 on esitetty esimerkkejä ihmisen P450-perheistä tärkeimpine tehtävineen. Jokaisessa perheessä on yksi tai useampia alaperheitä. Alaperheisiin on ryhmitelty ne geenit, jotka ovat yli 60-prosenttisesti samanlaisia rakenteeltaan. Esimerkki tästä systematiikasta P450-muotojen jaottelussa on esitetty kuvassa 5-3.

P450-entsyymit ovat hyvin epäspesifisiä, eli yksi entsyymimuoto hyväksyy substraatikseen useita rakenteeltaan erilaisia yhdisteitä. Toisaalta sama substraatti voi metaboloitua usean eri P450-muodon kautta. On arveltu, että P450-entsyymit pystyvät metaboloimaan lähes kaikkia luonnollisia kemiallisia yhdisteitä. Ihmisen maksassa on eniten CYP3A4-muotoa, jota voi olla 60% P450:n kokonaismäärästä. Tämä muoto on tärkeä myös sen takia, että useat yleisesti käytetyt lääkeaineet metaboloituvat sen avulla. Nykyään tunnetaan jo lukuisien lääkeaineiden metabolioiden täsmälliset yksittäiset P450-muodot. Taulukossa 5-3 on esitetty maksan P450-muodot niiden yleisyyden mukaan.

Pelkistysreaktiot ovat vierasainemetaboliassa selvästi harvinaisempia kuin hapetusreaktiot. P450-entsyymit pystyvät kuitenkin myös pelkistämään. Esimerkiksi veren hyytymistä estävä lääkeaine

Taulukko 5-2. Esimerkkejä ihmisen P450-perheistä.

P450-perhe	Pääasiallinen tehtävä
CYP1	Vierasainemetabolia
CYP2	Vierasainemetabolia
CYP3	Vierasainemetabolia
CYP4	Rasvahappojen metabolia
CYP5	Tromboksaanin synteesi
CYP7	Kolesterolin metabolia
CYP11	Steroidien synteesi
CYP17	Steroidien metabolia
CYP19	Steroidien synteesi
CYP21	Steroidien metabolia
CYP27	Kolesterolin metabolia

P450-entsyymien nimissä käytettävä lyhenne CYP tulee sanoista **C**ytochrome **P**450.

- *muut I vaiheen entsyymit*
- *pelkistys*

Yleisfarmakologiaa ja -toksikologiaa

Taulukko 5-3. Tärkeimmät ihmisen maksan P450-entsyymimuodot ja esimerkkejä niiden avulla metaboloituvista lääkeaineista. Näiden P450-muotojen kautta tiedetään metaboloituvan lukuisten muidenkin aineiden.

P450-MUOTO						
CYP3A4 (50 %)	CYP2C (20 %)	CYP1A2 (10 %)	CYP2E1 (7 %)	CYP2A6 (4 %)	CYP2D6 (2 %)	CYP2B6 (1 %)
Nifedipiini Midatsolaami Siklosporiini Terfenadiini	Varfariini Tolbutamidi Omepratsoli Diatsepaami	Fenasetiini Kofeiini Teofylliini	Klooritsoksatsoni Etanoli	Kumariini	Debrisokiini Dekstrometorfaani Sparteini	Syklofosfamidi

Prosentit P450-muotojen perässä kertovat niiden arvioitun osuuden P450:n kokonaismäärästä maksassa. CYP2C-alaperheessä on useita yksittäisiä entsyymejä.

varfariini inaktivoituu siten, että sen ketoniosa pelkistyy hydrok-syyliryhmäksi.

- *hydrolyysi*

Vierasaineiden hydrolyysi tapahtuu usein spontaanisti, mutta elimistössä on myös useita hydrolyyttisiä entsyymejä. Hydrolyysiä tapahtuu etenkin ester- ja amidisidoksissa, joista esterisidos on herkempi hajoamaan. Esimerkiksi esterirakenteinen puudute prokaiini inaktivoituu nopeasti plasman koliiniesteraasien vaikutuksesta. Prokaiinin amidijohdos prokaiiniamidi ei hydrolysoitu, ja näin ollen se on käyttökelpoinen sydämen rytmihäiriölääkkeenä.

II vaihe

- *konjugoivat entsyymit*

Yhteistä konjugoiville entsyymeille on niiden kyky katalysoida vierasaineen liittyminen johonkin elimistön omaan molekyyliin. Konjugaatioreaktio vaatii energiaa, ja se saadaan kofaktorien avulla ATP:sta. Kaikkia konjugoivia entsyymejä on useita eri muotoja kuten P450-entsyymejäkin. Jokainen konjugoiva entsyymi osallistuu useiden endogeenisten aineiden, kuten steroidihormonien ja sappihappojen, metaboliaan ja helpottaa siten niiden erityistä pois elimistöstä.

- *glukuronidien muodostuminen*

Tärkein konjugaatioreaktio on glukuronidien muodostus. Siinä kofaktorina toimiva uridiinidifosfaatti (UDP)-glukuronihappo liittyy vierasainemolekyylin funktionaaliseen ryhmään. Koska glukuronihapporyhmä on hyvin polaarinen, syntynyt konjugaatti erittyy helposti. Katalysoivana entsyyminä toimii UDP-glukuronyylitransferaasi. Transferaaseja tunnetaan useita eri muotoja, ja niiden jakauma elimistössä on samanlainen kuin P450-entsyymien. Transferaasien substraattispesifisyys on laaja, ja niillä on suuri kapasiteetti metaboloida sekä vierasaineita että elimistön omia (endogeenisia) aineita. Siksi glukuronidaatio on useiden lääkeaineiden osalta merkittävin II vaiheen metaboliareitti.

- *sulfaattiesterien muodostuminen*

Sulfaatin konjugoituminen on monien endogeenisten aineiden, kuten katekoliamiinien (dopamiini) ja steroidihormonien (estrogeeni), tärkeä metaboliareitti. Sulfaattikonjugaatio on nisäkkäillä myös merkittävä vierasaineiden metaboliareitti. Sulfaatti saadaan 3-

5. Vierasainemetabolia

fosfoadenosiini-5-fosfosulfaatista (PAPS), joka syntyy epäorgaanisesta sulfaatista ja ATP:sta. Sulfaatin konjugoitumista katalysoivat sulfotransferaasientsyymit, joita tunnetaan neljä eri tyyppiä.

Monien aromaattisten amiinien, kuten sulfonamidien, tärkein metaboliatie on asetyyliryhmän liittyminen substraattiin. Tätä reaktiota katalysoi N-asetyylitransferaasi, joita tunnetaan ihmisellä kaksi eri tyyppiä. Eräs ensimmäisistä havaituista lääkeainemetabolian polymorfioista koski yksilöiden välisiä eroja tuberkuloosilääke isoniatsidin asetylaatioissa. Polymorfia johtuu toisen N-asetyylitransferaasigeenin (NAT2) poikkeavuuksista osalla ihmisiä.

Glutationi on tripeptidi, joka on muodostunut glysiinistä, glutamaatista ja kysteiinistä. Glutationi-S-transferaasi (GST) katalysoi glutationin sulfhydryyliryhmän liittymisen eri yhdisteisiin, jolloin syntyy merkaptuurihappoja. Glutationin konjugaatio on erityisen tärkeä monien reaktiivisten metaboliittien inaktivaatioreittinä, koska reaktio tapahtuu helposti elektrofiilisten ryhmien kanssa. Ihmisellä on neljä glutationi-S-transferaasia koodaavaa geeniryhmää, joista GSTM1 ilmentyy polymorfisesti väestössä.

Metyyliryhmän liittäminen substraattiin on yleinen endogeenisten aineiden metaboliareitti, mutta melko harvat lääkeaineet metyloituvat. Kofaktorina metyloitumisreaktiossa toimii S-adenosyylimetioniini, jonka metyyliryhmän metyylitransferaasientsyymit siirtävät substraattiin. Ihmiseltä tunnetaan useita eri metyylitransferaaseja, ja niistä katekoli-O-metyylitransferaasi (COMT), histamiini-N-metyylitransferaasi (HNMT) ja tiopuriinimetyylitransferaasi (TPMT) ovat geneettisesti polymorfisia.

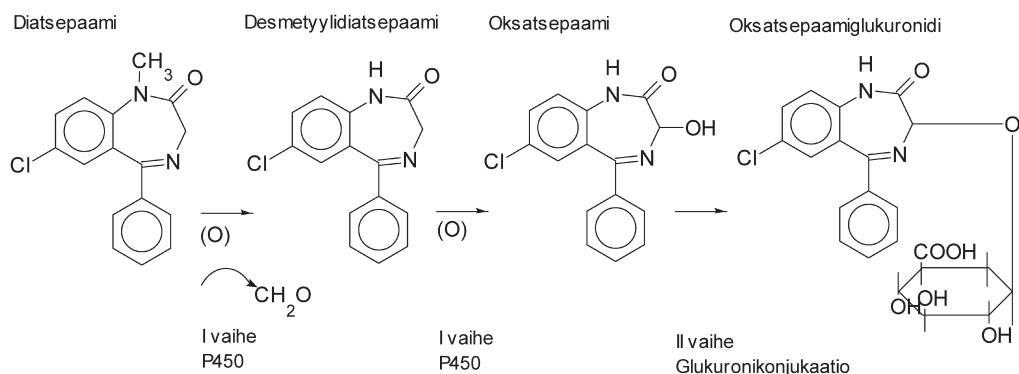
Etenkin karboksyylihapporyhmän sisältävät aineet metaboloituvat konjugoitumalla aminohappojen kanssa. Reaktiossa syntyy amidisidos substraatin karboksyyli- ja aminohapon aminoryhmän

- *asetyloitumisreaktiot*

- *glutationin konjugaatio*

- *metyloitumisreaktiot*

- *aminohappokonjugaatio*



Kuva 5-4. Diazepaamin päämetaboliareitit.

Yleisfarmakologiaa ja -toksikologiaa

Taulukko 5-4. P450-entsyymien induktoreja ja inhibiittoreja.

Induktoreja	Inhibiittoreita
Alkoholi (krooninen altistus)	Alkoholi (akuutti altistus)
Barbituraatit	Kloramfenikoli
Fenytoiini	Simetidiini
Karbamatsepiini	Disulfiraami
Rifampisiini	Ketokonatsoli
Tupakansavu	Erytromysiini
Polysykliset aromaattiset hiilivedyt	Isoniatsidi

välille. Konjugoituva aminohappo on useimmiten glutamiini tai glysiini.

Kuvassa 5-4 on esimerkki diatsepaamin metaboliasta elimistössä. Diatsepaami on yleisesti käytetty ahdistus- ja unilääke. Se demetyloituu P450-entsyymien kautta desmetyyli-diatsepaamiksi, joka hydroksyloituu oksatsepaamiksi. Molemmat metaboliitit ovat aktiivisia. Oksatsepaami konjugoituu glukuronidiin, ja inaktiivinen, vesiliukoinen konjugaatti erittyy virtsaan.

Lääkeainemetaboliaan vaikuttavat tekijät

Metaboliaan vaikuttavat toisaalta ulkoiset tekijät ja toisaalta sisäiset laji- ja yksilökohtaiset tekijät (host factors). Eläinkokeista on saatu suuri määrä tietoa lukuisista vierasainemetaboliaan vaikuttavista seikoista. Hieman liioitellen voidaan sanoa, että kaikki tunnetut ulkoiset ja sisäiset tekijät voivat vaikuttaa metaboliakykyyn. Eläinlajien välillä on kuitenkin suuria eroja metaboliassa ja siihen vaikuttavissa tekijöissä, joten eläimistä saatua tietoa ei voida suoraan soveltaa ihmiseen. Käytännössä merkittäviä ihmisen vierasainemetaboliaan vaikuttavia tekijöitä on osoitettu vain harvoja.

Ulkoiset tekijät

- *metabolian induktio ja inhibiitio*

Tärkeimmät metaboliaan vaikuttavat ulkoiset tekijät ovat vierasainemetabolialla indusoivat ja inhiboivat aineet. Induktiolla tarkoitetaan metaboloivien entsyymien aktiivisuuden lisääntymistä ja inhibitiolla aktiivisuuden vähenemistä. Nykyään tunnetaan satoja aineita, jotka toimivat induktoreina ja inhibiittoreina eläimissä ja ihmisessä. Indusoiduista aineista parhaiten tunnettuja ovat fenobarbitaali ja tietyt polysykliset aromaattiset hiilivedyt (PAH-yhdisteet), kuten bentso(a)pyreeni. Lisäksi on opittu tuntemaan useita lääkeaineita, jotka inhiboivat toisen lääkeaineen metaboliaa elimistössä. Lääke- ja muita vierasaineita, jotka toimivat induktoreina ja inhibiittoreina ihmisellä, on lueteltu taulukossa 5-4. Vaikutusmekanismin vuoksi metabolian indusoituminen kestää kauan (päiviä tai viikkoja), mutta esto-vaikutus voidaan saada aikaan välittömästi lääkeaineen annon jälkeen.

Induktion mekanismina voi olla metaboloivan entsyymin geenin transkription lisääntyminen sekä RNA:n tai entsyymiproteiinin stabiilisuuden lisääntyminen. Parhaiten induktion mekanismi tunnetaan CYP1A1:sta (kuva 5-5). Solun sytoplasmassa on reseptori (Ah-reseptori), johon solukalvon läpäisevät PAH-yhdisteet sitoutuvat. Reseptori-ligandikompleksi siirtyy tumaan ja sitoutuu ARNT-proteiiniin. Tumassa kompleksi sitoutuu CYP1A1-geenin säätely-

5. Vierasainemetabolia

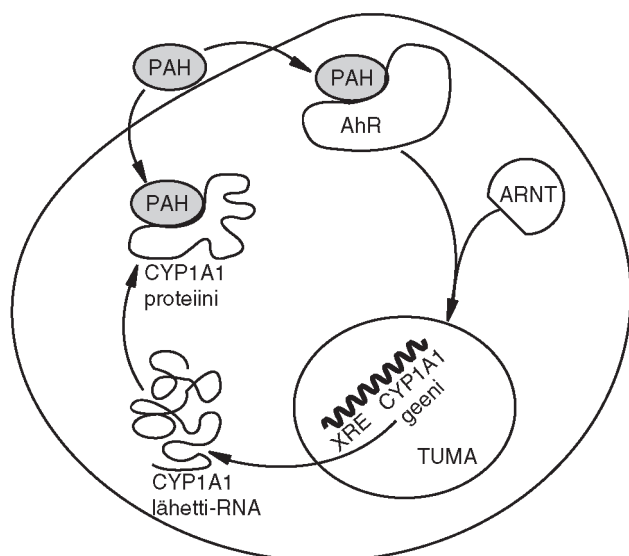
alueella sijaitseviin DNA-elementteihin, jolloin geenin transkriptio kiihtyy ja CYP1A1-proteiinin määrä solussa lisääntyy.

Vierasainemetabolian inhibition yleisin mekanismi on se, että jokin aine häiritsee metaboloivan entsyymin ja sen substraatin interaktiota. Seurauksena on substraatin metabolian hidastuminen ja aktiivisen lääkeaineen ollessa kyseessä sen vaikutuksen voimistuminen ja pidentyminen.

Simetidiini, 1970- ja 80-luvuilla mahahaavaan yleisesti käytetty H_2 -reseptoriantagonisti, on voimakas ja laaja-alainen metabolian estäjä. Sen todettiin hidastavan useiden lääkeaineiden metaboliaa häiritsemällä P450-entsyymien toimintaa. Seurauksena oli mm. bentsodiatsepiinien ja suun kautta otettujen antikoagulanttien vaikutuksen voimistuminen, kun niitä käytettiin yhdessä simetidiinin kanssa. Simetidiinissä on imidatsolirakenne, joka sitoutuu P450-entsyymien hemiosaan ja estää siten entsyymien aktiivisen keskukseen toimintaa. Tämä haitta oli tärkein syy siihen, että ranitidiini ja muut H_2 -reseptorin salpaajat, joissa ei ole imidatsolirakennetta, ovat syrjäyttäneet simetidiinin kliinisessä käytössä.

Eläinkokeissa on todettu, että lukuisat ympäristötekijät, mm. lämpötila, valorytmi ja ravitsemus, vaikuttavat vierasainemetaboliaan. Ihmisellä näiden tekijöiden osuus lääkeaineiden metaboliassa on kuitenkin varsin vähäinen verrattuna kemiallisten aineiden vaikutukseen.

- *muut ulkoiset tekijät*



Kuva 5-5. CYP1A1-induktion mekanismi. Polysyklinen aromaattinen hiilivety-molekyyl (PAH) imeytyy soluun ja sitoutuu Ah-reseptoriin (AhR). Tällöin reseptori aktivoituu, yhdistyy ARNT-proteiiniin (Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator) kanssa ja siirtyy tumaan. Tumassa reseptorikompleksi sitoutuu CYP1A1-geenin säätelyalueella sijaitsevaan XRE-alueeseen (Xenobiotic Responsive Element) ja saa aikaan CYP1A1-geenin transkription lisääntymisen. Tämän seurauksena CYP1A1:n lähetti-RNA:n ja proteiinin määrä lisääntyy solussa. CYP1A1-proteiini metaboloii soluun tulevat PAH-molekyylit inaktiiviseen ja erityskelpoiseen muotoon.

Yksilökohtaiseen vaihteluun vaikuttavat tekijät

- *ikä* Kyky metaboloida vierasaineita on sikiökaudella heikko, vaikka sikiön maksassa on useita vierasaineita metaboloivia entsyymejä jo hyvin varhaisessa vaiheessa (ennen 20. raskausviikkoa). Myös vastasyntyneellä, etenkin keskosella, on varsin heikko metabolia-aktiivisuus. Tämä on tullut ilmi monella tavalla, vakavimmat seuraukset kloramfenikolin käytön yhteydessä. Kloramfenikolia käytettiin 1950-luvulla usein vastasyntyneiden lasten infektioiden hoitoon. Useita lapsia kuoli sydämen ja keuhkojen toiminnan pettäessä. Oireyhtymään kuuluvan syanoosin ja ihon harmaan värin vuoksi tilalle annettiin nimi harmaa oireyhtymä (grey syndrome). Kloramfenikolin toksisuus vastasyntyneillä johtuu maksan heikosta glukuronidaatiokyvystä: glukuronidaatio on kloramfenikolin tärkein metaboliareitti vaarattomampaan muotoon. 1–8-vuotiailla lapsilla monen lääkeaineen metabolia on tehokkaampi kuin aikuisilla, mm. fenobarbitaalin ja fenyylibutatsonin.
- *vastasyntyneet*
- *vanhuks* Vanhuksilla maksan verenvirtaus ja munuaisten toiminta heikenevät, jolloin useiden lääkeaineiden eliminaatio hidastuu. Lääkeaineita metaboloivien entsyymien toiminta ei sen sijaan yleensä merkittävästi heikkene iän myötä.
- *sairaudet* Monet sairaudet voivat heikentää metaboliakykyä; tärkeimmät ovat kilpirauhasen toiminnan häiriöt sekä maksasairaudet, kuten hepatiitti ja maksakirroosi. Maksan metaboliakyky ja solureservit ovat kuitenkin suuret, joten vasta pitkälle edennyt maksasairaus haittaa merkittävästi lääkeainemetabolialia.
- *sukupuoli* Useilla eläinlajeilla, etenkin rotalla ja hiirellä, monien vierasaineita metaboloivien entsyymien säätely on erilainen uros- ja naarasyksilöillä. Tärkeimmät tätä säätelevät tekijät ovat sukupuolihormonit ja kasvuhormoni. Ihmisen entsyymeistä ei sen sijaan tunneta sukupuolten välisiä eroja. Miesten ja naisten metaboliakyvyssä joskus havaitut erot johtuvat muista seikoista, kuten kokoeroista ja kudosten rasvapitoisuuden eroista.

Lääkeainemetabolian geneettiset polymorfiat

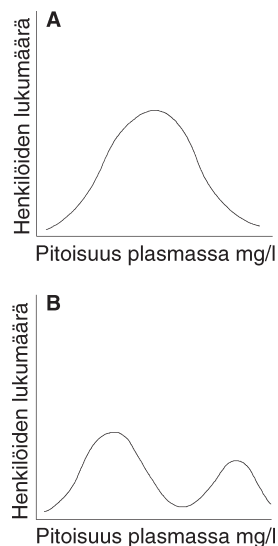
Tärkeä syy lääkeaineelle saavutettujen vasteiden eroille on sitä metaboloivien entsyymien poikkeavuudet eri yksilöiden välillä. Polymorfialla tarkoitetaan jonkin ominaisuuden epätasaista, normaalijakaumasta poikkeavaa jakaumaa väestössä (kuva 5-6). Erityisen hyvin jakauman epätasaisuus tulee näkyviin, jos ominaisuudesta vastaa vain yksi geeni ja tämä geeni on osalla ihmisistä rakenteeltaan tai toiminnaltaan poikkeava. Poikkeavan, yleensä heikentyneen, metabolian syynä ei siis ole vähäinen määrä metaboloivaa entsyymiä (kvantitatiivinen muutos) vaan entsyymien rakenteen poikkeavuus, joka johtuu muuttuneesta geenin nukleotidijärjestyksestä (kvalitatiivinen muutos).

5. Vierasainemetabolia

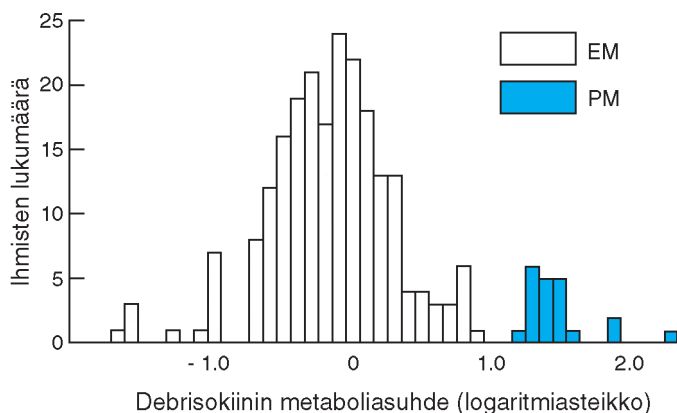
Useat vierasaineita metaboloivien entsyymien geenit tiedetään polymorfisesti ilmentyviksi (taulukko 5-5). Poikkeavat ominaisuudet ovat jakaantuneet hyvin eri tavoin eri väestöryhmissä. Hyvä esimerkki on hidaskasetylointi, jonka esiintyvyys on noin 10 % japanilaisissa, 60 % suomalaisissa ja lähes 90 % joissain Lähi-idän populaatioissa. Kaukoidän väestöissä taas on yleistä aldehydidehydrogenaasin poikkeavuus, joka aiheuttaa asetialdehydin kerääntymisestä johtuvan punastumisreaktion (flush) alkoholin käytön yhteydessä.

Klassinen esimerkki lääkeainemetabolian polymorfioista on verenpainelääke debrisiiniin metabolia. Debrisiiniin tärkein metaboliareitti on hydroksylaatio asemaan 4. Mitattaessa useilta ihmisiltä 4-hydroksidebrisiiniin määrää virtsasta debrisiiniin annon jälkeen havaitaan, että metaboliitin ja muuttumattoman debrisiiniin suhdeluku jakautuu kahteen huippuun (kuva 5-7). Huiput kuvaavat normaalisti metaboloivia ja heikosti metaboloivia ihmisiä. Debrisiiniin heikon metaboloinnin geneettinen mekanismi on selvitetty. Debrisiiniin 4-hydroksylaatiota katalysoi maksassa CYP2D6-entsyymi. Heikoilla metaboloijilla on useita eri pistemutaatioita CYP2D6-geenissä, ja niiden seurauksena geenin koodaama proteiini on toiminnaltaan heikompi kuin normaali proteiini. Toisilta ihmisiltä puuttuu CYP2D6-geeni kokonaan (geenin deleetio), ja heidän kykynsä metaboloida debrisiiniä on erittäin huono. Noin 7 % eurooppalaisesta väestöstä on fenotyypiltään hitaita metaboloijia.

1980-luvun puolivälissä havaittiin, että epilepsialääke mefenytoiinin metabolia vaihtelee suuresti yksilöittäin. Vaihtelun syyksi ilmeni mefenytoiinin 4-hydroksylaatiosta vastaavan CYP2C19-entsyymin geneettinen poikkeavuus. Poikkeavien genotyyppien esiintyvyys eurooppalaisessa väestössä on noin 4 % mutta kaukoidässä jopa 20 %. CYP2C-entsyymit metaboloivat useita yleisesti käytettyjä lääkkeitä, kuten propranololia (β -salpaaja) ja diatsepaamia (rauhottava lääke). Hitailta mefenytoiinin metaboloijilla diatsepaamin pitoisuus pyrkii siten olemaan suurempi kuin normaalisti metabo-



Kuva 5-6. Ominaisuuden polymorfisen jakauman ero normaalijakaumaan. Esimerkkinä plasman lääkeainepitoisuus väestössä. (A) Normaalijakauma, joka noudattaa Gaussin käyrää. Tällöin lääkkeen metaboliaan vaikuttaa todennäköisesti useat geenit. (B) Polymorfinen jakauma. Kaksihuippuisessa käyrässä erottuvat ihmiset, joilla pitoisuus on suuri, ja toisaalta ne, joilla pitoisuus on pieni. Tällöin lääkkeen metaboliaan vaikuttavat todennäköisesti vain yksi geeni, joka on poikkeava niillä ihmisillä, joilla on epänormaalin suuri lääkeainepitoisuus plasmassa.



Kuva 5-7. Debrisiiniin metabolointikyvyn jakauma väestössä. Y-akselilla on henkilöiden lukumäärä ja x-akselilla metaboliasuhde kuvaava debrisiiniin ja sen metaboliitin 4-hydroksidebrisiiniin suhde. Mitä suurempi suhde on, sitä vähemmän debrisiiniin metaboliaa on tapahtunut. Henkilöt, joilla suhde on pienempi kuin 1, ovat fenotyypiltään normaaleja metaboloijia (extensive metaboliser, EM). Jos suhde on suurempi kuin 1, henkilö on hidas metaboloija (poor metaboliser, PM). PM-fenotyyppiin aiheuttavat CYP2D6-geenin poikkeavuudet (genotyytit) tunnetaan nykyään tarkasti.

Taulukko 5-5. Polymorfisesti ilmentyviä vierasainemetaboliageenejä.

Geeni	Entsyymi	Metaboloituva aine
I vaihe		
<i>CYP1A1</i>	CYP1A1	PAH-yhdisteet
<i>CYP2A6</i>	CYP2A6	kumariini, nikotiini
<i>CYP2C19</i>	CYP2C19	S-mefenytioini
<i>CYP2D6</i>	CYP2D6	Debrisokiini
II vaihe		
<i>NAT2</i>	N-asetyyli transferaasi	Sulfonamidit
<i>GSTM1</i>	Glutathioni-S-transferaasi	Useat reaktiiviset metaboliitit
<i>TPMT</i>	Tiopuriinimetyyli transferaasi	Merkaptopuriini
Muut		
<i>ALD</i>	Aldehydidehydrogenaasi	Etanoli (asetaldehydi)

loivilla. Jo kauan ennen kuin tämä asia tunnettiin, Kiinassa ja Japanissa on ollut tapana käyttää pienempiä diatsepaamiannoksia kuin Euroopassa.

- *asetylointikyky*

Hidas asetylointi on hyvin yleinen ominaisuus eurooppalaisessa väestössä, sillä noin puolet ihmisistä on tätä fenotyyppiä. Hitaat asetyloijat ovat muita herkempiä saamaan haittoja lääkeaineista, jotka ovat N-asetyyli transferaasientsyymien substraatteja. Esimerkiksi isoniatsidi saattaa aiheuttaa hermosto- ja maksatoksisuutta ja hydralatsiini LED-oireyhtymää hitaille asetyloijille, sillä heillä nämä lääkeaineet eivät asetyloidu erittyvään muotoon tarpeeksi nopeasti.

- *farmakogenetiikka*

Suuresti lisääntynyt tietämys vierasaineita metaboloivien entsyymien polymorfioista on luonut uuden haaran farmakologiaan, farmakogenetiikan. Se on oppi niistä poikkeavista lääkeaineiden vaikutuksista, joilla on geneettinen tausta. Epänormaalien reaktioiden syynä voivat olla muutokset lääkeaineita metaboloivissa entsyymeissä, mutta on opittu tuntemaan myös farmakodynaamisia, reseptoritason geneettisiä poikkeavuuksia.

Hannu Raunio