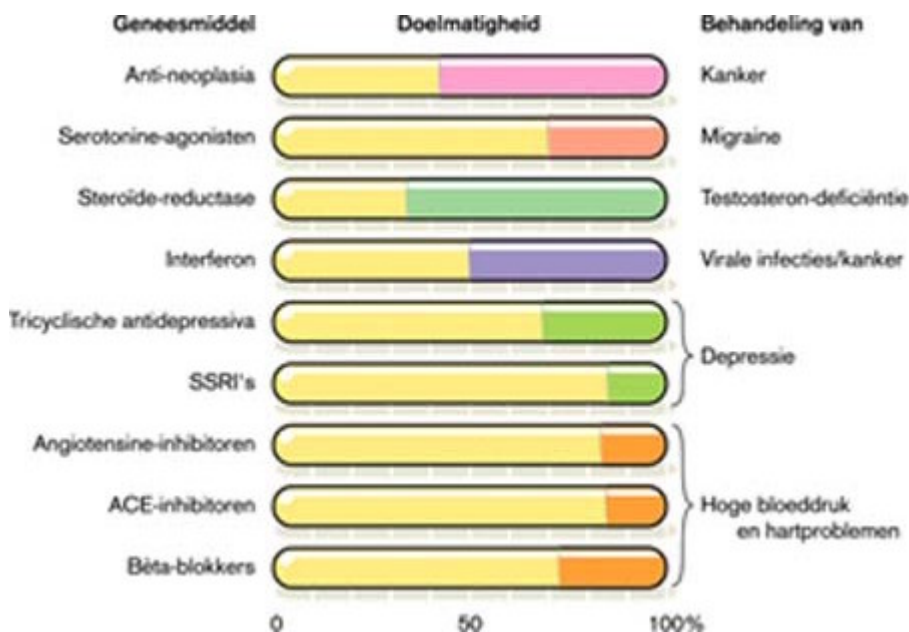


SNP- profiel - voor elke patient de juiste pil -

De kennis van het genoom – het geheel van erfelijke instructies – vormt een niet te onderschatten leidraad in het opsporen en behandelen van elke ziekte. De genen vormen immers de inventaris van alle eiwitten die tot uiting komen in de cel. Eiwitten zorgen niet alleen voor de structuur van de cel, ze dirigeren ook alle chemische reacties waarmee een cel overleeft, groeit, deelt en haar functies kan uitoefenen.

Medicijnontwikkeling draait rond twee belangrijke thema's: doelmatigheid en veiligheid. Een goed geneesmiddel behandelt of voorkomt een ziekte en heeft geen bijwerkingen. Een honderd procent doelmatig en absoluut veilig medicijn blijft echter een utopie. Ondanks immense inspanningen van de farmaceutische industrie en de overheid, veroorzaken de meeste medicijnen onvoorziene bijwerkingen en zijn geneesmiddelen zelden effectief voor alle behandelde patiënten. Een nieuwe tak in de wetenschap, de *farmacogenetica* (Engels: pharmacogenomics), probeert deze onvolkomenheden te verhelpen.



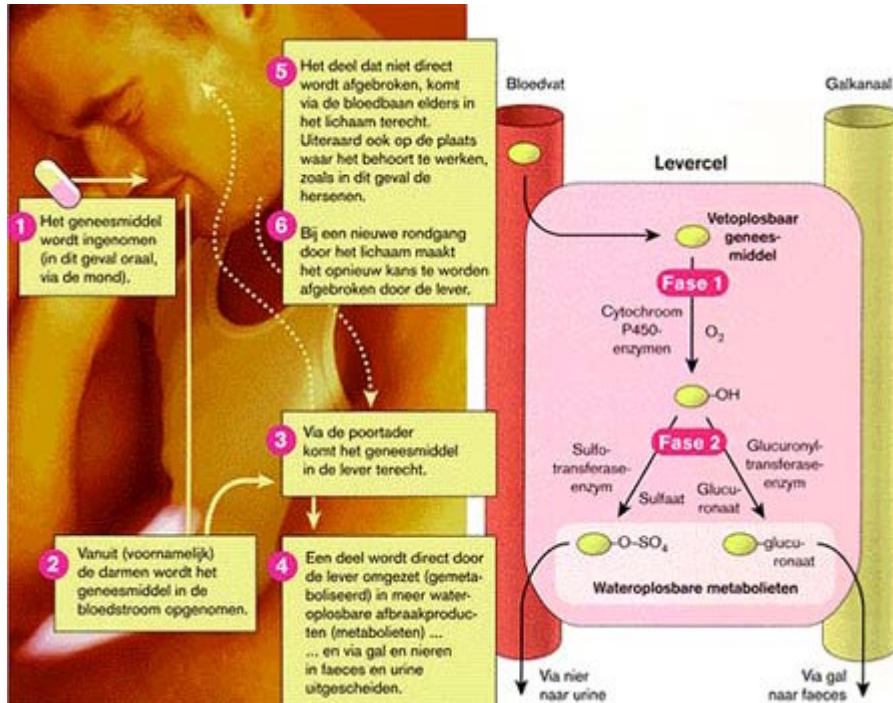
Doelmatigheid van belangrijke medicijn groepen. Niet alle medicijnen zijn even doelmatig. In het beste geval wordt ruim tachtig procent van de behandelde patiënten ook echt geholpen met het medicijn. Andere geneesmiddelen halen een efficiëntie van nauwelijks de helft.

In het genoom

Hoe een patiënt reageert op een geneesmiddel hangt af van leeftijd, geslacht, voeding, levensstijl en algemene gezondheidstoestand. Maar vermoedelijk ligt de belangrijkste sleutel tot de individuele geneesmiddelenrespons verborgen in ieders genoom. Geneesmiddelen beïnvloeden immers de werking van één of meerdere eiwitten. Zo binden sommige medicijnen op receptoren om deze te activeren of te blokkeren; andere kleven aan enzymen en vergrendelen of ontsluiten biochemische reactieketens; weer andere kluisteren zich aan groeifactoren om de celdeling op te jagen of af te remmen. "De efficiëntie waarmee een geneesmiddel zijn taak uitvoert, is afhankelijk van de individuele variatie in de vorm van het doeleiwit en de hoeveelheid aanwezig eiwit. Een belangrijk deel van die eiwitvariatie ligt vast in het genoom.

Daarnaast zijn er eiwitten die zorgen voor de absorptie, de verdeling over het lichaam, de verwerking en eliminatie van het geneesmiddel. Sommige varianten van deze eiwitten breken de medicijnen zeer snel af, andere verwerken weer extra traag waardoor de geneesmiddelen lang en in hoge concentraties in het lichaam aanwezig blijven. Wellicht lopen mensen met deze varianten een hoger risico op ongewenste nevenwerkingen.

De farmacogenetica spoort genetische variaties op die een invloed hebben op het gedrag van geneesmiddelen in het lichaam. Deze vrij nieuwe tak van de biomedische wetenschap stelt zich als doel farmacogenetische profielen op te stellen die de respons van een persoon op een medicijn kunnen voorspellen. Voorbeelden van genetische variaties met farmacologisch gevolg zijn er inmiddels te over. De klassieker is ongetwijfeld alcoholverwerking, die anders verloopt bij Europeanen en Aziaten. Er zijn echter ook tal van andere genvarianties met farmacologische consequenties.



Een geneesmiddel in je lichaam

Een geneeskrachtig molecuul moet op de juiste plaats in het lichaam terechtkomen en na volbrachte taak weer verdwijnen zonder de normale lichaamsfuncties teveel te belasten of te verstoren. De reis van het geneesmiddel begint bij de opname hetzij via de mond, de huid, de longen, de maag, de darmen of de bloedbaan.

De lever is het belangrijkste orgaan in de verwerking en eliminatie van medicijnen en andere lichaamsvreemde stoffen. Een aanzienlijk gedeelte van het medicijn wordt al verwerkt bij een eerste passage door de lever, nog voor het het doelwitweefsel heeft bereikt. Ook als een geneesmiddel zijn taak heeft volbracht, moet het zo onopvallend mogelijk uit het lichaam verdwijnen. Sommige geneesmiddelen worden nauwelijks of niet afgebroken en grotendeels onveranderd uitgescheiden via de urine of de uitwerpselen. Meestal echter worden ze door allerlei enzymen in de lever gewijzigd zodat er afbraakstoffen of metabolieten ontstaan. Het lichaam tracht de medicijnmoleculen zo te veranderen dat ze goed oplossen in water. Ze kunnen dan via de nieren met de urine of via de gal en de darm met de uitwerpselen worden afgevoerd.

Een hele batterij enzymen verricht in de lever de afbraak van geneesmiddelen. In de eerste fase maakt een combinatie van oxidoreductasen, hydrolasen en transferasen de medicijnmoleculen polair. Met name de enzymen van de cytochrom P450-oxygenasefamilie spelen daarbij een belangrijke rol. In de tweede fase wordt op de polaire tussenproducten een organische zijgroep geplaatst (glucuronzuur, glycine, sulfaat of glutation) waarna het eindproduct wordt uitgescheiden via de urine of de stoelgang.

Blozende Aziaten

Levercellen zetten de alcohol uit een glas rode wijn, een pintje bier of een borrel whisky eerst om in

acetaldehyde en vervolgens in azijnzuur. Twee enzymfamilies begeleiden beide oxidatiestappen: alcoholdehydrogenase (ADH) en aldehydedehydrogenase (ALDH).

Voor ADH zijn er drie genen die coderen voor licht verschillende eiwitten: a, b en g. De a-vorm komt bijna uitsluitend tot uiting tijdens de foetale ontwikkeling; op volwassen leeftijd vinden we voornamelijk de b- en g-vormen terug.

De meerderheid van de Japanners draagt in hun ADH2-gen, dat codeert voor het b-eiwit, een variatie die bijna nooit bij westerlingen voorkomt. Het Aziatische enzym versnelt de omzetting van de ethanol naar het acetaldehyde met een factor honderd ten opzichte van de westerse variant.

In de tweede plaats draagt vijftig procent van de Japanners een mutatie in het ALDH2-gen, het gen voor het andere belangrijke alcoholverwerkende enzym. De werkzame vorm ervan bestaat uit een tetrameer: vier ALDH2-eiwitketens moeten samenklonteren alvorens het functioneel is. Als één of meer van die subeenheden een andere vorm heeft vanwege een mutatie, dan verliest het enzym zijn functie. Vele Japanners hebben dus twee keer pech: ze maken het acetaldehyde sneller aan en verwerken het trager. Precies de opstapeling van het aldehyde veroorzaakt de dronkemanssymptomen. De gevolgen blijven niet uit. Reeds na consumptie van minimale hoeveelheden alcohol verschijnt er een rozige blos op de gele Aziatische wangen en vertonen ze milde tot zelfs zware alcoholintoxicatie.

Terug naar af: geneesmiddelen die in de afgelopen vijf jaar van de markt gehaald zijn in de VS

Medicijn	Bedrijf	Behandeling voor	Bijwerking
Propulsid (cisapride)	Janssen Pharmaceutica	brandend maagzuur	fatale hartritestoornissen
Lotronex (alosetron)	Glaxo Wellcome	chronische darm-ontsteking	verminderde bloedtoevoer naar de darm en ernstige obstipatie
Redux (dexfenfluramine)	American Home Products	afslanken	hartklepafwijkingen en
Pondimin (fenfluramine)			pulmonale hypertensie
Fen-Phen			(hoge bloeddruk in de longen)
Razulin (troglitazone)	Parke-Davis/Warner Lambert	diabetes type 2	leverbeschadiging
Seldane (terfenadine)	Hoechst Marion Roussel	allergie	hartritestoornissen
Duract (bromfenac)	Wyeth-Ayerst	ontsteking	Leverproblemen
Posicor (mibefradil)	Roche	hoge bloeddruk en angina	ontregeling van leverenzymen
Trancopal (chlormezanone)	Sanofi	spanning en angst	ernstige huidaandoeningen

Tabel: Terug naar af: geneesmiddelen die in de afgelopen vijf jaar van de markt gehaald zijn in de VS.

Farmacogenetica voor je eigen veiligheid

Cytochroom P450 is de naam van een enzymfamilie die cruciaal is voor de afbraak van medicijnen in ons lichaam. De enzymfamilie werd ontdekt in 1958, maar bleef gedurende meer dan dertig jaar een beetje obscuur. Totdat in de jaren negentig enkele belangrijke medicijnen van de markt moesten, vanwege ongewenste interacties met één van de enzymen uit de P450-familie.

Elk mens heeft zowat vijftig verschillende P450-enzymen, elk aangegeven met een exotische letterreeks achter de familienaam P450. Sommige P450's spelen een rol in de complexe synthese van hormonen als oestrogeen en testosteron, andere zorgen voor de verwijdering van toxische stoffen uit het lichaam, waaronder geneesmiddelen.

In 1992 kwam de Amerikaanse Food and Drug Administration erachter dat de verwerking van de stof terfenadine (o.a. in het geneesmiddel Seldane voor de behandeling van allergie) uitsluitend door het P450 3A4-enzym gebeurt. Dat enzym wordt echter geblokkeerd door een hele reeks andere geneesmiddelen. Hierdoor kregen 83 Seldane-slikkers een te hoge concentratie van het medicijn in hun bloed waardoor ze ernstige hartritestoornissen ontwikkelden. Vijftien van hen overleden.

Vier problemen

De terfenadine-slachtoffers staan echter niet alleen. Recent werden enkele andere medicijnen van de markt gehaald (zie tabel) waarin vergelijkbare problemen zich voordeden. Wetenschappers weten nu dat er zich vier problemen kunnen voordoen met medicijnen en de P450-familie:

Sommige geneesmiddelen worden slechts door één enkel P450-enzym verwerkt. Als dit ene enzym geblokkeerd raakt, kan de concentratie van het medicijn in het lichaam tot toxische niveaus oplopen. Sommige medicijnen en voedingsstoffen blokkeren bepaalde P450-enzymen. Als ze in combinatie genomen worden met medicijnen die door dit enzym verwerkt worden, kunnen bijwerkingen ontstaan.

De meeste P450-genen vertonen variaties. Er zijn mensen die door hun genetische constitutie een lagere of hogere P450-enzymactiviteit hebben dan gemiddeld. In de eerste groep kan dit leiden tot toxiciteit van het medicijn, in de tweede groep tot snellere verwerking en dus lagere doelmatigheid van het medicijn.

Etnisch verschillende groepen dragen andere P450-varianten. Dit kan leiden tot bijwerkingen in één bevolkingsgroep die helemaal niet optreden in andere groepen. Twee jaar geleden ontdekte het bedrijf Merck Research Laboratories dat één van haar COX-2-inhibitoren (zogenaamde 'super-aspirines') voornamelijk werd afgebroken door het P450 2C19-enzym. In meer dan twintig procent van alle Aziaten werkt dit enzym niet omdat ze een mutatie dragen in het gen. Merck besloot om de ontwikkeling onmiddellijk stop te zetten.

Tuberculose

Isoniazide is het antibioticum bij uitstek om tuberculose te behandelen. Helaas leidt het medicijn soms tot ernstige leverstoornissen of een vorm van perifere neuropathie, een vernietiging van de zenuwstrengen buiten het ruggenmerg. Onderzoek toonde aan dat deze bijwerkingen eerder voorkomen bij mensen met een mutatie in het N-acetyltransferase-2-gen. Dit leverenzym inactieveert het isoniazide door er een acetylgroep ($\text{CH}_3 - \text{CO} -$) op te plaatsen. Mensen met een mutatie in beide genkopieën hebben een hoger risico op de bijwerkingen omdat de hoeveelheid isoniazide in hun bloed hoger blijft dan bij anderen.

Een snipchip voor iedereen

SNP's en farmacogenetica

Wat is een SNP?

SNP staat voor 'single nucleotide polymorphism'. Verschillende mensen kunnen een ander nucleotide hebben op bepaalde lokaties in het genoom.

Wat is een SNP-kaart?

De lokatie van talrijke SNP's op een chromosoom.

Wat kun je ermee?

Een SNP-kaart kan worden gebruikt om de respons op medicijnen te voorspelen.

Tijdens de klinische studie

- Patiënten met een doelmatige reactie zonder bijwerkingen op het geneesmiddel
- Patiënten zonder doelmatige reactie of met ernstige bijwerkingen op het geneesmiddel

Als het geneesmiddel op de markt is

- SNP-profiel van deze patiënt voorspelt een veilige respons op het geneesmiddel
- SNP-profiel van deze patiënt voorspelt onveilige of weinig efficiënte respons op het geneesmiddel

SNP's

G G T A G A C T G G C C T A
G G C A G A C T G G C A T A

DNA

Deel van de SNP-kaart

SNP's relevant voor effect van geneesmiddel

Wel slikken!

Niet slikken!

Er zijn in het menselijk genoom al meer dan drie miljoen variaties of SNP's ontdekt. Een aantal van die variaties is relevant om de doelmatigheid en de veiligheid van medicijnen te voorspellen.

Nu de sequentie van het menselijk genoom grotendeels bepaald is, richten onderzoekers hun aandacht op de individuele variaties in het genoom. In de voorbije maanden werd een gegevensbank opgericht met meer dan drie miljoen variaties van het menselijk genoom. Grotendeels bestaan deze varianten uit een verschil in één enkele base, de zogenaamde single nucleotide polymorphisms of afgekort SNP's (spreek uit snips).

Het genomewijde SNP-profiel van elk individu is niet alleen handig om genetische aanlegfactoren voor ziekten te identificeren, maar mogelijk voorspelt het tevens de reactie van een individu op medicijnen. Mensen met een bepaalde SNP-variant of een combinatie van meerdere varianten, weten dan op voorhand of een medicijn bij hen zal aanslaan en of ze aversieve nevenreacties zullen ontwikkelen. Technologische ontwikkelingen in de robotica, de DNA-chiptechnologie en de DNA-diagnostiek zullen de kostprijs voor SNP-detectie sterk verlagen. De analyse van meerdere honderdduizenden variaties per persoon wordt over enkele jaren mogelijk en betaalbaar. Men zal genomewijde SNP-profielen van patiënten met ongunstige medicijnrespons kunnen vergelijken met die van de andere patiënten. Uit deze informatie destilleert men de variaties die leiden tot ondoelmatige medicijnrespons of ongewenste bijwerkingen.

Men verwacht dat er uiteindelijk niet meer dan enkele honderden SNP's farmacologisch belangrijk zijn. Deze SNP's kunnen we makkelijk onderbrengen op één diagnostische DNA-chip, die voor enkele tientallen dollars het farmacogenetische profiel van ieder van ons zal analyseren. Zo'n chip zal een enorme afzet kennen, want welke arts zal nog het risico nemen om een patiënt een geneesmiddel voor te schrijven zonder dat hij of zij het farmacogenetisch SNP-profiel van de patiënt kent?

Het begin van de toekomst

Het hierboven beschreven scenario is een beeld van de toekomst. De vraag dringt zich op wie het voortouw neemt in deze ontwikkeling: de genetische laboratoria van de universiteiten of publieke onderzoeksinstituten? De overheid? De diagnostische laboratoria? De farmaceutische industrie?

Wellicht is de farmaceutische industrie toch de partij die het nauwste betrokken is. Nu al gebruikt ze voor haar klinische studies enorme aantallen patiënten om de veiligheid en doelmatigheid van nieuwe medicijnen te onderzoeken. In de eindfase van het onderzoek, net voor een nieuw medicijn haar definitieve goedkeuring van de overheid krijgt, zijn klinische studies met meerdere duizenden patiënten eerder regel dan uitzondering.

Deze studies kosten de industrie handen vol geld. Toch worden in deze fase de minder vaak voorkomende bijwerkingen van een medicijn niet altijd gedetecteerd. Pas nadat het medicijn op de markt komt en de weg naar honderdduizenden patiënten vindt, komen de nevenwerkingen boven water. Soms moet daardoor het medicijn toch nog van de markt worden gehaald. Naast het onbetaalbare menselijk leed dat wordt veroorzaakt door die, soms fatale, bijwerkingen, betekent een verwijdering van een geneesmiddel een reusachtige derving aan geïnvesteerd onderzoeks-, ontwikkelings- en marketingkapitaal.

Het invoeren van farmacogenetica lijkt de enige manier om de ontwikkeling van geneesmiddelen te stroomlijnen en een toezichtstelsel op punt te zetten dat een medicijn tijdens de eerste marktjaren volgt voor ongewenste bijwerkingen. Twee vliegen in één klap, dus.

De praktijk kan er als volgt uitzien: vroegtijdig in de klinische onderzoeksfase stelt men genomewijde SNP-profielen van de deelnemende patiënten op. Aan de hand hiervan gaan de onderzoekers na welke SNP-profielen leiden tot een doelmatige en veilige medicijnrespons. De laatste en normaal meest omvangrijke klinische studies (de zogenaamde fase-3-studies die placebo gecontroleerd zijn) nemen alleen nog patiënten op met optimale SNP-profielen. Patiënten bij wie het medicijn toch niet doelmatig is, verdwijnen daarmee uit de studie. De fase-3-klinische studies worden daardoor veel kleiner van omvang en ontzettend veel goedkoper.

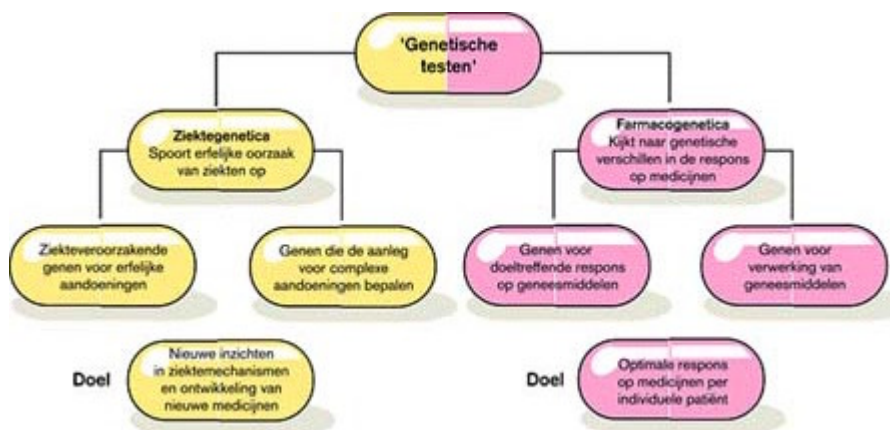
Eerste marketingjaren

Aan de andere kant is het risico om ongewenste bijwerkingen over het hoofd te zien groter, want in de studies zitten minder patiënten. Daarom moet men overwegen om gedurende de eerste marketingjaren van een medicijn de eerste honderdduizend patiënten van nabij te volgen. Hierdoor komen ongewenste bijwerkingen vroegtijdig aan het licht. Het SNP-profiel van de patiënten bij wie bijwerkingen optreden wordt vergeleken met de andere profielen en eventueel toegevoegd aan het veiligheidslabel van het medicijn.

Een dergelijk bewakings- en opsporingsstelsel zou een enorm voordeel betekenen voor de patiënten zelf, voor de overheid en voor de farmaceutische industrie. De beginkostprijs voor de geneesmiddelenontwikkeling gaat omlaag, de nieuwe medicijnen zijn doelgerichter en de veiligheidsaspecten worden onderzocht over honderdduizend patiënten in plaats van enkele duizenden nu. Tegelijkertijd kan de industrie parallelle ontwikkelingsprogramma's opzetten voor de nog niet behandelde groepen. Op basis van SNP-profielen zijn die nu immers veel beter omschreven. Het einddoel is duidelijk: elke patiënt krijgt een veilig en optimaal werkzaam geneesmiddel, een stap in de richting van een persoonsgebonden geneeskunde die gebaseerd is op farmacogenetica.

De introductie van farmacogenetica in geneesmiddelenontwikkeling kan echter vanuit ethische hoek tegenstand ondervinden. Er bestaat immers verwarring omtrent het begrip 'genetisch profiel' en 'farmacogenetisch profiel'.

Ethische bezwaren



Het begrip 'genetische testen' dient beter omschreven te worden. De ethische, juridische en sociale implicaties zijn heel wat groter voor testen die de oorzaak van ziekte opsporen dan voor testen die de mogelijkheid om medicijnen veilig te verwerken nagaan.

Het publieke debat over genetische testen heeft zich toegespitst op monogene aandoeningen: een ziektebeeld wordt veroorzaakt door een mutatie in één gen. Bij deze testen moet men een reeks ethische, juridische en sociale aspecten in het oog houden. Een genetische test heeft immers, naast individuele gevolgen, ook zijn weerslag op de naaste omgeving. Met name het genetische risico voor ouders, broers of zussen, kinderen en kleinkinderen is mede afhankelijk van de genetische test in een familielid. Als een vrouw positief test voor een mutatie in het BRCA1-gen (één van de borstkankergenen), dan heeft dit consequenties voor haar zussen, kinderen, tot zelfs kleinkinderen. Dat collaterale aspect vermindert bij complexe aandoeningen waarbij meerdere genetische variaties het genetisch risico bepalen. Niettemin blijft het gedeeltelijk bestaan.

Aan de andere kant roepen genetische testen nog tal van andere aandachtspunten op. Het lijkt daarom wenselijk dat genetici, patiënten en beleidsmakers zeer bezorgd moeten omspringen met deze testen. Bovendien is de vraag naar verregaande regulatie gerechtvaardigd. Toch zou het jammer zijn indien farmacogenetische testen ook onder de brede noemer van streng gereguleerde genetische testen vallen. Of iemand een medicijn snel omzet, heeft slechts een geringe impact op zijn of haar familie. Natuurlijk wordt een farmacogenetisch profiel opgesteld met dezelfde technologie als genetische profielen, maar de doelstelling en impact is geheel anders.

Daarom moeten we een juist taalgebruik nastreven. Er zijn ziektegerelateerde genetische testen die zoeken naar de oorzaak van een genetische aandoening of die de genetische aanleg voor een ziekte of een kenmerk onderzoeken. Daarnaast zijn er farmacogenetische toepassingen die variaties onderzoeken in enzymen voor de verwerking van geneesmiddelen of in eiwitten die het mikpunt vormen van medicijnen. Farmacogenetica is geen genterapie, geen genetisch gewijzigde voeding, geen genetische modificatie. Farmacogenetica vraagt aparte ethische, sociale en juridische regels.

zie ook:

Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration

Gegevensbank met informatie over meer dan drie miljoen variaties in het menselijk genoom

Bronnen

Peter Raeymaekers. Genen en gezondheid. Amsterdam:Natuur & Techniek Wetenschappelijke Bibliotheek, 2001

Peter Raeymaekers schreef dit artikel uitgaande van twee artikelen van prof dr Allen D. Roses: 'Pharmacogenetics and the practice of medicine', in Nature, 405, 857-865, 2000 en

'Pharmacogenetics and future drug development and delivery', in The Lancet, 355, 1358-1361, 2000.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.win2pdf.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.
This page will not be added after purchasing Win2PDF.