

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

10. Van Kraaij DJ, Hovestad-Witterland AH, de Metz M et al. A comparison of the effects of nabumetone vs meloxicam on serum thromboxane B2 and platelet function in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2002;53:644-7.
11. Van RJ, Kink-Eiband M, Kuritsch I et al. Meloxicam does not affect the anti-platelet effect of aspirin in healthy male and female volunteers. *J Clin Pharmacol* 2004;44:777-84.
12. Kimmel SE, Berlin JA, Reilly M et al. The effects of nonselective non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory medications on the risk of nonfatal myocardial infarction and their interaction with aspirin. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:985-90.
13. Rahme E, Pilote L, LeLorier J. Association between naproxen use and protection against acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2002;162:1111-5.
14. Ray WA, Stein CM, Hall K et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease: an observational cohort study. *Lancet* 2002;359:118-23.
15. Sajadieh A, Wendelboe O, Hansen JF et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction. DAVIT Study Group. Danish Verapamil Infarction Trial. *Am J Cardiol* 1999;83:1263-5, A9.
16. Solomon DH, Glynn RJ, Avorn J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of serious coronary heart disease. *Lancet* 2002;360:90.
17. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Risk of uncomplicated peptic ulcer among users of aspirin and nonaspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Epidemiol* 2004;159:23-31.
18. Richy F, Bruyere O, Ethgen O et al. Time dependent risk of gastrointestinal complications induced by non-steroidal anti-inflammatory drug use: a consensus statement using a meta-analytic approach. *Ann Rheum Dis* 2004;63:759-66.
19. Garcia Rodriguez LA. Variability in risk of gastrointestinal complications with different nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;104:30S-4S.
20. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284:1247-55.
21. Bombardier C, Laine L, Reicin A et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
22. Lanas A, Bajador E, Serrano P et al. Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000;343:834-9.
23. Sorensen HT, Mellemkjaer L, Blot WJ, et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2218-24.
24. Weil J, Colin-Jones D, Langman M et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995;310:827-30.
25. Chan FK, Ching JY, Hung LC et al. Clopidogrel versus aspirin and esomeprazole to prevent recurrent ulcer bleeding. *N Engl J Med* 2005;352:238-44.
26. Laine L. Proton pump inhibitor co-therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs – nice or necessary? *Rev Gastroenterol Disord* 2004;4:S33-S41.

Transportproteiner som drug-targets hos *Plasmodium falciparum*

Nye perspektiver i behandlingen af malaria

Læge Peter Ellekvist & Lektor Hanne Colding

Københavns Universitet, Medicinsk Fysiologisk Institut og Institut for Medicinsk Mikrobiologi og Immunologi

Malariaparasitten inficerer og formerer sig i erythrocytter. Af de fire humanpatogene arter er *Plasmodium falciparum* langt den farligste, hvilket skyldes en kombination af hurtigt progredierende parasitæmi hos nonimmune individer og de parasitholdige erythrocytters evne til at adhærere til endotelet i blodkarrene i de indre organer. I kombination med en løbende resistensudvikling hos parasitten over for de malariamidler, der anvendes, gør det *P. falciparum* til den altdomierende årsag til malariedadeligheden i udviklingslandene, og WHO anslår i 2005, at mindst en million mennesker, primært børn under fem år i tropisk Afrika, hvert år dør af sygdommen. Der er derfor et stort behov for en løbende udvikling af nye antimalariamidler.

Mulige mål for fremtidig antimalariaterapi skal måske findes i de transportfunktioner, som parasitten anvender [1]. Der gives i nærværende artikel først en kort gennemgang af de

ændringer, som infektionen medfører i erythrocyttens cellemembran, og dernæst beskrives de af malariaparasittens transportproteiner, som kan tænkes at være potentielle *drug targets*.

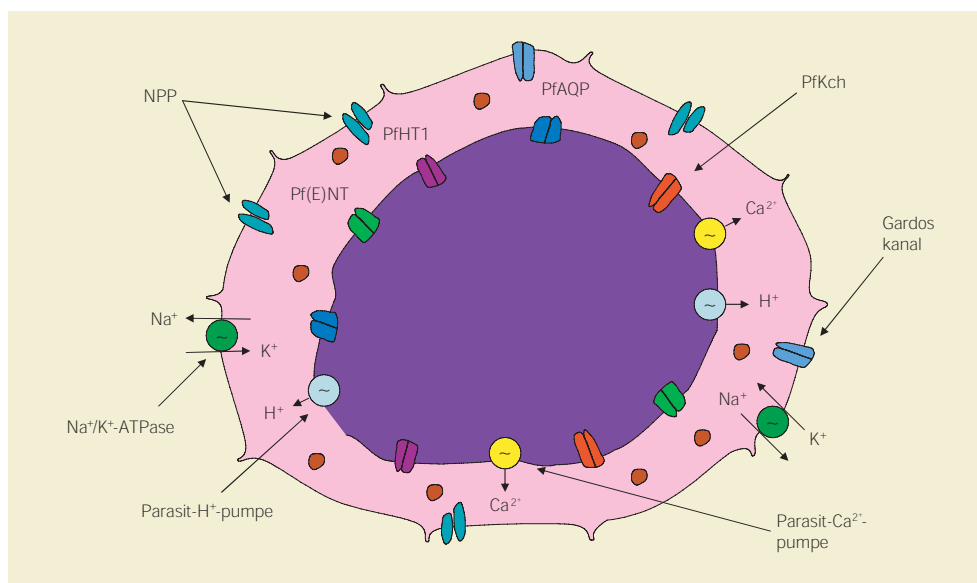
Ændringer i erythrocyttemembranens transportkarakteristika

Den mature humane erythrocyt er en relativt simpel og metabolisk set temmelig inaktiv celle. Bortset fra udvekslingen af kuldioxid og oxygen er cellemembranens eneste funktion at opretholde et konstant volumen, hvilket blandt andet afspejles i lave membranpermeabiliteter for K^+ og Na^+ . Erythrocytten optager glukose ved faciliteret diffusion via GLUT1, og selv om der ikke foregår DNA-replikation i den humane erythrocyt, kan den som andre humane celler optage fysiologiske D-nukleosider ved faciliteret diffusion.

Ved infektion med *P. falciparum* inducerer parasitten nye transportveje, de såkaldte *new permeation pathways* (NPP) i erythrocyttens cellemembran [2] (Figur 1). Disse kanaler er permeable for en lang række ioner og kolloider, som ikke passerer den normale erythrocyts cellemembran. Selv om NPP minder om kloridkanaler, tillader de i et vist omfang passage

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Figur 1. Den malarieficerede erythrocyt med angivelse af udvalgte transportproteiner. Der er induceret nye membranpermeabiliteter (NPP) i cellemembranen. Enkelte af erythrocyttens egne transportproteiner er medtaget: Gardos kanal (intermediær konduktans Ca^{2+} -aktiveret K^+ kanal) og Na^+/K^+ -ATPase. I midten af erythrocytten ses den modne parasit med en række specifikke transportproteiner i cellemembranen: PfHT1 (hexosetransporter), Pf(E)NT (nukleosidtransporter), PfAQP (aquaporin), Ca^{2+} -pumpe (Ca^{2+} -ATPase), H^+ -pumpe og PfKch (K^+ -kanal). Cellen er deformeret på grund af parasittens nedbrydning af hæmoglobin, som omdannes til malaripigment (røde korn).



af kationer, og erythrocyttens koncentrationsgradier for K^+ og Na^+ kollapser i løbet af parasittens 48-timers-cyklus. Lidt forsimplet kan man sige, at erythrocytten omdannes til en slags »hyttefad«. Erythrocyttens hullede cellemembran sikrer parasitten et passende nærmiljø med fri passage af nærings- og affaldsstoffer og yder samtidig beskyttelse mod værtsorganismens immunsystem.

Farmakologisk blokade af NPP er teoretisk set en effektiv strategi i behandling af malaria. Derved vil parasitten gå til grunde på grund af ophobning af egne affaldsprodukter. I praksis er de farmakologiske inhibitorer af NPP, som er identificeret, temmelig uspecifikke og lavpotente, og de påvirker også humane transportproteiner. For eksempel kan det velkendte loopdiuretikum furosemid både blokere NPP og hæmme væksten af *P. falciparum* i blodkultur, men kun i koncentrationer, som ikke er klinisk relevante. En anden strategi kunne derfor være at udvikle lægemidler, som kun kunne passere de inficerede erythrocytters NPP. Eksempelvis kan både D-nukleosider (fysiologiske) og L-nukleosider (non-fysiologiske) passere NPP, mens kun D-nukleosider kan passere den normale erythrocyts cellemembran. Ved selektiv optagelse af toksiske L-nukleosider i inficerede erythrocytter kunne parasiternes DNA-replikation hæmmes. Eventuelt kunne man koble et velkendt antimalariamiddel til et L-nukleosid og derved opnå en opkoncentrering af det virksomme stof i de inficerede erythrocytter [3].

Transportproteiner i *P. falciparum*s cellemembran

Parasittens cellemembran er bestykket med en række specifikke transportproteiner, som tillader *P. falciparum* en differentieret optagelse af substanser fra værtscellens cytoplasma. Med sekventeringen af *P. falciparum*s 23 Mb store genom [4] er det blevet muligt at foretage en systematisk gennemgang af

disse transportproteiner, og flere af dem er klonet og karakteriseret funktionelt i heterologe ekspressionssystemer (celletyper, der kan udtrykke værtsfremmed protein). I **Tablet 1** findes en oversigt over udvalgte transportproteiner fra *P. falciparum* sammen med en angivelse af deres funktion.

P. falciparum-transportproteiner med betydning for metabolisme

*P. falciparum*s stofskifte er udelukkende baseret på glykolyse, og parasitten er afhængig af et konstant og meget stort glukoseoptag fra erythrocyttens cytoplasma. Erythrocyttens egen glukosetransporter, GLUT1, har tilstrækkelig kapacitet til at forsyne parasitten også, og fra erythrocyttens cytoplasma optages glukosen i parasitten ved faciliteret diffusion via en hexosetransporter, *P. falciparum* hexose transporter 1 (PfHT1) (Figur 1). Funktionelt adskiller PfHT1 sig fra humane glukosetransportere ved en bredere substratprofil, og der er syntetiseret en gruppe af glukoseanaloger, som tillader selektiv inhibition af *P. falciparum*s glukoseoptagelse (og vækst), uden at erythrocyttens glukosetransportere GLUT1 og GLUT5 påvirkes i væsentligt omfang. Disse glukoseanaloger hæmmer både væksten af *P. falciparum* i blodkultur og væksten af gnavermalariparasitten *P. yoelii* i en dyremodel. PfHT1 er derfor indtil videre det bedste bud på et transportprotein som et potentielt *drug target* i *P. falciparum* [5].

I modsætning til humane celler kan *P. falciparum* ikke syntetisere purinbaser (adenin og guanin), hvorfor parasitten må genbruge og/eller optage nukleosider fra erythrocyttens cytoplasma. Som omtalt tidligere kan den normale erythrocyt optage D-nukleosider fra plasmaet ved faciliteret diffusion, mens de parasitinducerede NPP er permeable både for D- og L-nukleosider. Den videre transport af nukleosider over parasittens cellemembran foregår via en nukleosidtransporter

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Udvalgte transportproteiner fra *P. falciparum* og angivelse af deres funktion.

P. falciparum-transportproteiner med potentiale som *drug targets*

PfHT1:	504 aminosyrer (glukose- og fruktoseoptagelse ved faciliteret diffusion)
Pf(E)NT1:	422 aminosyrer (nukleosidoptagelse ved faciliteret diffusion)
PfAQP:	258 aminosyrer (vandkanal, tillader også passage af glycerol og urinstof)
Pfkch1:	1.940 aminosyrer (K ⁺ -kanal)
PfATP6:	1.228 aminosyrer (Ca ²⁺ -ATPase)

(PfENT1 [6] eller PfNT1 [7], *P. falciparum* (*equilibrative*) *nucleoside transporter* 1). Funktionelt er Pf(E)NT1 ikke selektiv for de fysiologiske D-puriner, men tillader i modsætning til de humane nukleosidtransportere hENT1 og hENT2 også passage af L-puriner og visse klinisk anvendte antivirale nukleosidanaloger. Samtidig er Pf(E)NT1 relativt ufølsom over for inhibitorer af humane nukleosidtransportere. Forventningen er, at disse forskelle mellem Pf(E)NT1 og de humane nukleosidtransporter vil kunne udnyttes farmakologisk til en målrettet antimalariaterapi.

P. falciparum-transportproteiner med betydning for volumenregulering og calciumstofskefte

Som andre levende celler søger malariaparasitten at opretholde et konstant volumen. Det forudsætter blandt andet fungerende vandkanaler i parasittens cellemembran. Parasittens vandkanal PfAQP (*P. falciparum Aquaporin*) tilhører de såkaldte aquaglyceroporiner, som også tillader passage af mindre organiske molekyler (Figur 1). Årsagen er formentlig, at PfAQP deltager i andet end blot vandtransport. Replikation af parasitten forudsætter rigelige mængder glycerol til lipidbiosyntese, og her kan aquaporinet antagelig spille en vigtig rolle, idet glycerol kan optages fra erythrocyttens cytoplasma via PfAQP. Samtidig er parasitten udsat for store ændringer i osmolaritet, især i forbindelse med de inficerede erythrocytters passage gennem nyrens blodkar. PfAQP vil her med sin permeabilitet for små organiske molekyler kunne bidrage til en hurtig volumenregulering. På grund af en ganske anderledes aminosyresekvens i poreregionen for PfAQP i forhold til i humane aquaporiner [8] har PfAQP en anden farmakologisk profil med hensyn til inhibition, og det åbner muligheden for selektiv inhibition af PfAQP. Endelig vil PfAQP kunne benyttes som *drug route*. For eksempel kan det antineoplastiske medikament hydroksurea optages gennem PfAQP, og hos en anden protozo, *Leishmania major*, sker optagelsen af klinisk anvendte antiparasitære antimonforbindelser gennem et tilsvarende aquaporin.

En anden vigtig faktor i regulering af cellevolumen og membranpotentiale er K⁺-kanaler. Der er fra *P. falciparum*

klonet en K⁺-kanal, som har en helt anderledes aminosyresekvens i poreregionen end humane K⁺-kanaler [9]. Kanalen er endnu ikke karakteriseret funktionelt. Når det sker, vil der være et bredt sortiment af farmaka at afprøve. Medicinalindustrien har i mange år arbejdet med at udvikle lægemidler, som påvirker K⁺-kanaler. Baggrunden er, at K⁺-kanaler spiller en central rolle for regulering af cellers membranpotentialer, hvilket har betydning ved lidelser i blandt andet hjerte og hjerne. De fleste antiarytmika inhiberer således de kardiale K⁺-kanaler, som medvirker ved hjertemuskelcellernes repolarisering. Antiarytmika vil af samme grund selvsagt ikke kunne anvendes direkte i behandlingen af malaria, medmindre stofferne modificeres kemisk, så de virker specifikt på malariaparasittens K⁺-kanal, det vil sige uden at påvirke humane K⁺-kanaler.

Afslutningsvis bør det nævnes, at parasitten besidder en Ca²⁺-ATPase, som minder meget om den Ca²⁺-pumpe, der kontrollerer den cytoplasmatiske Ca²⁺-koncentration i skeletmuskulatur. Denne Ca²⁺-ATPase (PfATP6) medvirker til at opretholde en lav koncentration af Ca²⁺ i parasittens cytoplasma, og den blokeres specifikt og potent af det effektive antimalariamiddel artemisinin, som samtidig ikke påvirker muskelcellers Ca²⁺-homøostase [10] (Figur 1). Om det er den eneste forklaring på artemisinin's effekt over for *P. falciparum* in vivo, er ikke fuldt belyst, men eksemplet fremhæver transportproteinernes potentiale som *drug targets*.

Konklusion

*P. falciparum*s vækst og replikation i den humane erythrocyt er afhængig af en række fungerende transportproteiner i parasittens cellemembran. Med publiceringen af *P. falciparum*s genom, er det blevet muligt at studere disse transportproteiner på systematisk vis. Malariaparasittens transportproteiner adskiller sig i flere tilfælde markant fra de tilsvarende proteiner hos mennesket. Blandt andet er malariaparasittens hexosetransportør et potentielt mål for antimalariaterapi. Hvis specifikke og potente inhibitorer af malariaparasittens transportproteiner syntetiseres, vil det være et gennembrud i bekæmpelsen af en af de alvorligste infektionssygdomme i verden.

Korrespondance: Peter Ellekvist, Medicinsk Fysiologisk Institut, Panum Institutet, Blegdamsvej 3, DK-2200 Købehavn N. E-mail: ellekvist@immi.ku.dk

Antaget: 18. juli 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelser. Arbejdet er udført med støtte fra Danida, Fonden til Lægevidenskabens Fremme, Københavns Universitets Lægevidenskabelige Forskningsfond og Afdelingen for Forskning og Lægevidenskabelig Uddannelse, Sønderborg Sygehus.

Litteratur

1. Kirk K. Channels and transporters as drug targets in the Plasmodium-infected erythrocyte. *Acta Trop* 2004;89:285-98.
2. Kirk K. Membrane transport in the malaria-infected erythrocyte. *Physiol Rev* 2001;81:495-537.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | EVIDENSBASERET MEDICIN

- Gero AM, Dunn CG, Brown DM et al. New malaria chemotherapy developed by utilization of a unique parasite transport system. *Curr Pharm Des* 2003;9: 867-77.
- Gardner MJ, Hall N, Fung E et al. Genome sequence of the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Nature* 2002;419:498-511.
- Joet T, Krishna S. The hexose transporter of *Plasmodium falciparum* is a worthy drug target. *Acta Trop* 2004;89:371-4.
- Parker MD, Hyde RJ, Yao SY, et al. Identification of a nucleoside/nucleobase transporter from *Plasmodium falciparum*, a novel target for anti-malarial chemotherapy. *Biochem J* 2000;349:67-75.
- Carter NS, Ben Mamoun C, Liu W, et al. Isolation and functional characterization of the PfNT1 nucleoside transporter gene from *Plasmodium falciparum*. *J Biol Chem* 2000;275:10683-91.
- Beitz E. Aquaporins from pathogenic protozoan parasites: structure, function and potential for chemotherapy. *Biol Cell* 2005;97:373-83.
- Ellekvist P, Ricke CH, Litman T, et al. Molecular cloning of a K⁺ channel from the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;318:477-84.
- Eckstein-Ludwig U, Webb RJ, Van G, et al. Artemisinins target the SERCA of *Plasmodium falciparum*. *Nature* 2003;424:957-61.

Lysbehandling af søvn- og adfærdsforstyrrelser samt depressive symptomer ved demens

Læge Klaus Martiny

Hillerød, Psykiatrisk Sygehus, Psykiatrisk Forskningsenhed

Demens er en hyppig lidelse. I Danmark skønnes prævalensen for aldersgruppen over 65 år at være 7% og incidensen 2,5% pr. år, svarende til at 55.000 personer lever med demens, og at der kommer 19.000 nye tilfælde til om året [1]. De hyppigste demensformer er Alzheimer, vaskulær demens og Lewy body-demens. Ud over amnesi, afasi, apraksi og agnosi knytter der sig ofte resursekrævende adfærdsforstyrrelser i form af aggression, agitation og socialt uacceptabel adfærd til demens. Hyppigt optræder der fragmenteret søvn eller forskydninger i søvnfasen, og depressive symptomer som kan forværre de kognitive funktioner. Ofte optræder der psykotiske symptomer med hallucinationer og paranoide vrangforestillinger. Forandringer i personligheden er meget hyppig [2].

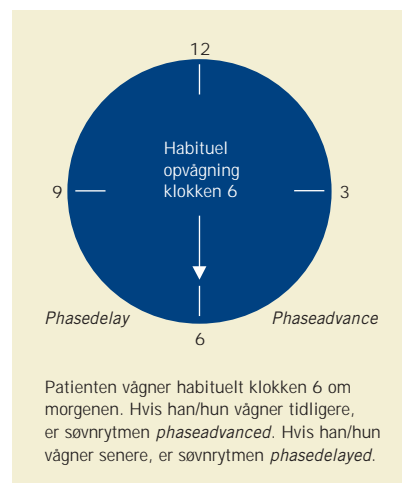
Lægemidler med symptomatisk virkning mod navnlig Alzheimer demens (cholinesterasehæmmere) har vist sig i nogen grad at kunne hæmme sygdomsudviklingen på de kognitive områder og mindske sværhedsgraden af de ledsagende adfærdsmæssige forstyrrelser [3]. Der er dog fortsat et stort behov for effektive behandlingsmetoder. Medikamentel behandling af agitation og psykoser med benzodiazepiner og antipsykotika kompliceres ofte af bivirkninger på kognition og fysisk funktion.

Lysbehandling blev introduceret til behandling af vinterdepression i 1980'erne, og der er nu evidens for en antidepressiv virkning af lys også ved ikkesæsonafhængig depression [4]. Virkningsmekanismen af lysbehandling på depression er ukendt. Lys påvirker specialiserede retinale nerveceller og derved nucleus suprachiasmaticus («det indre ur») og corpus pineale [5] og hæmmer dannelsen af melatonin. Lys givet om morgenen bevirker *phase advance* af minimumstemperaturen, hor-

moner og søvnparametre, mens lys givet om aftenen bevirker *phase delay* [6, 7] (Figur 1). I serotonindepleteringsstudier er der vist tilbagefald af vinterdepression hos patienter, som responderede på lysbehandling, hvilket indikerer, at det serotonerge system er involveret i virkningsmekanismen af lys.

Sammenligninger mellem lysstudier er usikre, eftersom den mængde lys, der rent faktisk når ind og påvirker retina, er afhængig af mange faktorer:

- Lyset kan have meget forskellig frekvenssammensætning og derved forskellig biologisk effekt på retina.
- Lysstyrken, som når retina, er afhængig af styrken af det udsendte lys og af afstanden fra lampen til retina samt eventuel katarakt eller anden øjensygdom.
- Individuel lysfølsomhed i retina og individuelle forskelle i det cirkadiane system påvirker den kliniske effekt.
- Behandlingslængden og tidspunktet på døgnet, hvor behandlingen tages, har betydning for den kliniske effekt.



Figur 1. Illustration af begreberne *phaseadvance* og *phasedelay*.