

# Status og perspektiver inden for psykiatrisk genomisk medicin

Professor Niels Peter Ole Mors & lektor Anders D. Børglum

Århus Universitetshospital, Psykiatrisk Hospital i Århus,  
Center for Psykiatrisk Grundforskning, og  
Aarhus Universitet, Institut for Human Genetik

Resultaterne af en lang række undersøgelser har givet en overbevisende evidens for, at arvelige forhold spiller en rolle i udvikling af depression, bipolar affektiv sindslidelse og skizofreni. Internationalt er der udført flere genomskanninger, og flere er på vej, for at finde gener af betydning for disse psykiske lidelser. Man havde håbet, at positionel kloning af sygdomsgener hurtigere ville føre til viden, som kunne udnyttes af den farmaceutiske industri. Det har endnu ikke været tilfældet, fordi det har vist sig at være mere vanskeligt at identificere de specifikke risikogener og den molekylære baggrund end først antaget. I de seneste par år er der dog fremkommet flere overbevisende fund ved positionelle kloningsstrategier, specielt for skizofreni, hvor resultaterne af mange studier peger mod for eksempel neuregulin 1 og dysbindin som risikogener [1].

Lægemiddelrespons kan også betragtes som et komplekst, multifaktorielt træk eller fænotype, som kan undersøges med de samme strategier, som anvendes til at identificere risikogener for de multifaktorielle sygdomme. Fuldstændig som DNA-varianter er associeret med en given sygdom, er et indvids respons på et medikament betinget af blandt andet DNA-variation. Der er dog kun udført ganske få klassiske, genetiske undersøgelser til dokumentation af dette, fordi for eksempel familiestudier indebærer, at familiemedlemmer skal være behandlet med samme medikament for samme sygdom i samme dosis i samme tidsrum – og det er meget sjældent tilfældet. Der er ikke udført tvillingestudier eller adoptionsstudier for farmakorespons inden for psykiatrien.

## Depression

Antallet af personer med behandlingskrævende depression i Danmark er 3-5% som punktprævalens, og livstidsrisikoen er på omkring 15%. Tidlig sygdomsbegyndelse, høj incidens, lang sygdomsvarighed, høj recidivtilbøjelighed og betydelig funktionsnedsættelse under sygdomsepisoderne betyder, at unipolar depression blandt samtlige sygdomme i verden er den fjerdestørste årsag til tab af funktionsevne [2].

Hovedhjørnestenen i behandlingen af moderat til svær depression er medikamentel. De antidepressive midler, som anvendes i dag, har principielt de samme virkningsmekanis-

mer som de midler, der blev anvendt for 30 år siden, og de molekylære mekanismer er fortsat delvis ukendte. Kun cirka 65% af patienterne responderer på antidepressiv medikamentel behandling, og det kan derfor være nødvendigt successivt at afprøve forskellige præparater for at finde det mest virkningsfulde med de færreste bivirkninger. Denne proces er ofte langvarig og derfor lidelsesfuld på grund af de vedvarende depressionssymptomer. En del patienter oplever intolerable bivirkninger, og op mod hver tredje patient, som sættes i medikamentel antidepressiv behandling, ophører selv med den medicinske behandling før tid, selv om der ud fra et medicinsk synspunkt var anledning til at fortsætte for at forhindre forværring eller tilbagefald [3]. Bivirkningerne bidrager i høj grad til dette. Endelig kan der være betydende symptomer ved ophør med de antidepressive midler, hvilket kan være til stor gene for patienterne.

Desværre findes der ingen evidensbaserede test eller kliniske forhold, hvormed man med sikkerhed kan forudsige, hvilke midler en given patient vil respondere på. I Danmark opfattes tricykliske antidepressiva (TCA) som mere effektive end selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI) til behandling af indlagte patienter med somatisk (melankolsk) syndrom eller psykotiske symptomer [4]. Der er derfor tvivlende grunde til at forbedre den medikamentelle behandling.

I farmakogenetiske undersøgelser af antidepressive lægemidler er der især fokuseret på farmakokinetiske forhold i CYP450-leverenzymssystemet, og monitorering af serumværdier af TCA indgår i dag i behandlingen af deprimerede patienter, som behandles med denne præparattype. Farmakodynamiske forhold har også været undersøgt for eksempel for et godt behandlingsrespons af SSRI-behandling i relation til forskellige kandidatgener i serotonin-systemet. Det mest robuste fund er effekten af SLC6A4-promotorvarianten i serotonintransportergenet på SSRI-behandling, hvor individer, der er homozygote for den »korte« variant i promotoren, ser ud til at have et dårligere resultat end andre under behandling målt ved Hamilton-score [5]. Bivirkning i form af pludseligt skift til mani fra depression under behandlingen har i enkelte undersøgelser været relateret til den »korte« variant, således at denne funktionelle polymorfi måske kunne blive en prædiktator for et abnormt respons på SSRI-behandling [6].

## Skizofreni

Livstidsrisikoen for at få skizofreni er på 1% og op mod to tredjedele af patienterne får et kronisk forløb. Antipsykotisk medicin er fortsat hovedhjørnestenen i behandlingen, men 20-30% responderer ikke på et eller flere antipsykotiske mid-

ler, og en tredjedel af de patienter, som får ordineret anti-psykotisk medicin, følger ikke ordinationen. Denne manglende kompliance har mange grunde, men bivirkninger bidrager med sikkerhed i betydelig grad. Der er publiceret en del associationsstudier med clozapinrespons i forhold til genetisk variation i dopamin- og serotoninreceptorerne, uden at man med sikkerhed har kunnet finde genvarianter af betydning for effekten [7].

Der er mange bivirkninger ved behandling med såvel typiske som atypiske antipsykotiske midler: tardive dyskinesier (TD) og ekstrapyramidale bivirkninger; forlænget QT-interval, vægtøgning, sedation, forstyrrelser i blodlipider og diabetes. Det er fortrinsvis TD og vægtøgningen, som er undersøgt farmakogenetisk. Patofysiologien bag TD er ikke kendt, men overaktivitet i dopamintransmissionen i basalganglierne og en opregulering af dopamin D2-lignende receptorer er måske af betydning, hvorfor forskellige dopaminreceptorer har været undersøgt. Kun dopamin D3-receptoren (DRD3) ser ud til at spille en rolle, idet der er en relation mellem DRD3 Ser9Gly polymorfien og TD, således at patienter, der er homozygote for glycin-glycin-genotypen, har højere risiko for at få TD. Farmakokinetiske aspekter er ligeledes af betydning, idet C/C-genotypen for leverenzymet CYP1A2 udøver en interaktionseffekt i forhold til DRD3-polymorfien.

Vægtøgning er et meget stort problem og medfører ofte ophør med behandlingen, type II-diabetes, hypertension eller kardiovaskulær sygdom. I de fleste undersøgelser er der fokuseret på serotonerge mekanismer i mæthedreguleringen, men der er ikke gjort konsistente fund. Hyperprolaktinæmi er også en hyppigt forekommende bivirkning ved antipsykotisk behandling og skyldes D2-dopamin-antagonisme. Hyperprolaktinæmi kan medføre depression, galaktoré, amenoré, seksuel dysfunktion, brystcancer og osteoporose. Personer med skizofreni, som har DRD2\*Al-allelen, får i højere grad hyperprolaktinæmi under antipsykotisk behandling end andre. Det er derfor muligt, at genotypning af DRD2 kan bruges til identifikation af en gruppe patienter med skizofreni, som vil være i risiko for at få denne type bivirkninger [8].

### Bipolar affektiv sindslidelse

Livstidsrisikoen for at få bipolar affektiv sindslidelse er på 1%, og også her er grundpillen i behandlingen af de akutte faser og den forebyggende behandling medikamentel, men højest 60% hjælpes ved monoterapi med stemningsstabiliserende lægemidler. Der er ofte bivirkninger og en dårlig compliance. Der er gjort enkelte forsøg på at identificere gener for litiumrespons [9], men den genetiske baggrund for bivirkninger er ikke undersøgt.

### Konklusion af hidtidig farmakogenetisk forskning

Som det fremgår, er den medikamentelle behandling af svære psykiske lidelser en helt nødvendig del af behandlingen, men samtidig meget utilstrækkelig bedømt på effekt og bivirknin-

ger. Der er således et heterogent klinisk respons på antidepressiv, antipsykotisk og stemningsstabiliserende behandling, den kliniske effekt er ofte sent indsættende og med et panorama af bivirkninger fra de generende til de livstruende.

I den hidtidige forskning er der taget udgangspunkt i få kandidatgener, der er valgt ud fra kendte neurobiologiske mekanismer og viden om psykofarmakas virkningsmekanismer, eller identificeret ved koblingsundersøgelser. Studierne har omfattet små patient- og kontrolpersonmaterialer og har haft utilstrækkelig styrke, når man betænker den lave relative risiko, som det enkelte gen sandsynligvis bidrager med. Det har ofte drejet sig om etniske heterogene populationer, hvor kun en eller få markører er genotypet. Der er derfor endnu ikke identificeret gener, hvor genotypning kunne få afgørende klinisk betydning for behandlingen ud over de velkendte leverenzymen inden for CYP450-familien.

### Perspektiver for genomisk medicin

Det overordnede perspektiv er udvikling af individualiseret, skræddersyet medicin. Identifikation af sygdomsgener og relaterede molekylære mekanismer vil kunne afdække nye angrebepunkter for terapeutisk intervention, som er direkte kausalt rettet, og identifikation af gener af betydning for sygdomsudvikling og behandlingsrespons vil åbne mulighed for behandlingsvejledende genomisk (biologisk) sygdomsklassifikation.

Patientens perspektiver er at få mindsket sværhedsgraden og afkortet varigheden af sygdommen, undgå bivirkninger og forhindre recidiv, og endvidere at forskellige aspekter af sygdommen kan behandles mere målrettet med forskellige præparater for eksempel til reduktion af symptomer eller bedring af kognitiv funktion.

Der er selvfølgelig potentielle etiske udfordringer, blandt andet fordi viden om den enkeltes genom skal være kendt af behandlerne, og fordi medicinalindustrien måske primært vil fokusere på behandling af patienter med de hyppigste (responderende) genotyper i de mest velstillede populationer.

I lægemiddelindustrien betyder de teknologiske muligheder lavere omkostninger på grund af hurtigere identifikation af angrebepunkter for medikamentel behandling, udvælgelse af meget mindre grupper af patienter til fase II- og fase III-undersøgelser ud fra genetisk baggrund, hvorved nonrespondere kan sorteres fra. Man må håbe, at de lavere omkostninger resulterer i lavere priser. Samfundsmæssigt må man håbe på lavere omkostninger, fordi ordination af uvirksom medicin kan mindskes, og bivirkninger og utilsigtede dødsfald delvis kan undgås. Bedre behandling vil også føre til lavere omkostninger til sygedagpenge og førtidspension. For den enkelte behandler bliver det en meget stor udfordring at kunne forudsige virkninger og bivirkninger. Mange variable skal tages i ed: gener af betydning for farmakokinetik og for farmakodynamik, kliniske variable som compliance, psykopatologi, demografiske faktorer som alder og køn skal samles i en algo-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

ritme. Man kan frygte, at der ikke er ekspertise til at anvende og rådgive om den nye viden [10].

### Fremtidig forskning

Genomisk medicin udvikles ikke, uden at der indgår patienter i undersøgelserne. Typisk har screening for *drug targets* og den øvrige udvikling af lægemidler været placeret i den farmaceutiske industri, mens undersøgelser af og forsøg med patienter har været placeret ved universitetshospitalerne. Dette har været en funktionel flaskehals, for på trods af et indlysende behov for omhyggeligt klinisk karakteriserede patienter, har universitetshospitalerne og fondsgivere ikke støttet en sådan forskning nær tilstrækkeligt.

For at man kan undersøge kromosomale kandidatregioner eller specifikke kandidatgener, er der brug for meget store, veldiagnosticerede patientmaterialer og ikke mindst kontrolpersoner. Styrkeundersøgelser peger således på, at genetiske associationsundersøgelser skal omfatte op mod 1.000 tilfælde for at have 96% styrke til at identificere et risikogen, som bidrager med 3% af den fænotypiske varians. Fænotypen skal sikres ved detaljeret diagnostisk interview, som også muliggør dimensionelle mål. Til vurdering af behandlingsrespons og vurdering af bivirkninger er det nødvendigt med anerkendte og reliable instrumenter. Ved depression kunne nye fænotyper studeres, for eksempel ineffektiv tilpasning til kronisk stress eller særlig kraftig reaktion på akut stress, depressiv kognitiv stil eller tab af evnen til at føle belønning. Herudover skal den eksisterende viden om genomet udnyttes til identifikation af kandidatgener. Disse kan identificeres ved genomskanninger og positionelle associationsstudier, ved ekspressionsstudier af mange tusinde gener for eksempel ved behandling af forsøgsdyr med psykofarmaka eller ved målrettede undersøgelser af gener for behandlingsrespons, hvor der a priori er velbegrundede hypoteser baseret på eksisterende associationsanalyser eller baseret på medikamenternes farmakodynamiske og farmakokinetiske egenskaber.

Ved at bruge *high-throughput*-genotypning, bioinformatik og robotautomatisering er det nu muligt at undersøge hundreder af gener ved hjælp af tusinder af DNA-varianter (SNPs). Hvis en kandidatregion skal undersøges systematisk, er det nødvendigt med analyse af hundreder af SNPs pr. person, og en associationsbaseret skanning af hele arvemassen vil nødvendiggøre analyse af flere hundrede tusinde SNPs pr. individ. Kandidatgenanalyserne udføres enten som undersøgelser af koblingsulige vægt med markører tæt på genet (i kandidatregionen) eller som direkte undersøgelser af genvarianter eller kombinationer af disse to analysestrategier. En anden funktionel flaskehals er her de omfattende SNP-analyser, som nødvendiggør større bevillinger til etablering og drift af højeffektive, resursetunge analyseplatforme. Det bliver nødvendigt at forbedre den matematiske modellering af risikoestimer, hvor den samlede effekt på fænotypen (behandlingsrespons og bivirkninger) vurderes på baggrund af de komplekse inter-

aktioner mellem mange genvarianter og miljøfaktorer som kost, rygning, alkohol, andre medikamenter og andre sygdomstilstande.

Der er i øjeblikket i den farmaceutiske industri investeret meget store resurser i at identificere gener for psykofarmakologisk respons. Heri deltager også akademiske grupper, som for eksempel i integrerede EU-projekter som Newmood eller GENDEP, hvor man undersøger både for et differentieret respons på behandling med antidepressiva, for bivirkninger, for nye angrebepunkter for lægemidler og for en mere differentieret fænotype i depressionsbehandlingen. Samlet er der således mange kræfter i gang for at virkeliggøre genomisk medicin til behandling og forebyggelse af psykiske lidelser.

Korrespondance: Niels Peter Ole Mors, Center for Psykiatrisk Grundforskning, Psykiatrisk Hospital i Århus, DK-8240 Risskov.  
E-mail: om@psykiatri.aaa.dk

Antaget: 28. februar 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

### Litteratur

- Owen MJ, Williams NM, O'Donovan MC. The molecular genetics of schizophrenia: new findings promise new insights. *Mol Psych* 2004;9:14-27.
- Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S et al. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiat* 2004;184:386-92.
- Hansen DG. Prescribing of antidepressants: a pharmacological study of patient and physician factors in general practice [ph.d.-afhandl]. Odense: Syddansk Universitet, 2004.
- Sundhedsstyrelsen. Vejledning om behandling med antidepressiva. København: Sundhedsstyrelsen, 2000.
- Serretti A, Cusin C, Rossini D et al. Further evidence of a combined effect of SERTPR and TPH on SSRI's response in mood disorders. *Am J Med Genet Part B (Neuropsychiat Genet)* 2004;129B:36-40.
- Mundo E, Walker M, Cate T et al. The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:539-44.
- Malhotra A, Murphy GM, Kennedy JL. Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *Am J Psychiatry* 2004;61:780-96.
- Young RM, Lawford BR, Barnes M et al. Prolactin levels in antipsychotic treatment of patients with schizophrenia carrying the DRD2\*AI allele. *Br J Psychiatry* 2004;185:147-51.
- Ewald H, Wang AG, Vang M et al. A haplotype-based study of lithium responding patients with bipolar affective disorder on the Faroe Islands. *Psychiatr Genet* 1999;9:23-34.
- Møldrup C. Farmakogenetikens betydning for den primære sundhedssektor. *Ugeskr Læger* 2002;164:3333-7.