

Psykofarmakologi i et genomisk perspektiv

Forskningschef Thomas Werge & professor Lars Vedel Kessing

H:S Sct. Hans Hospital, Forskningsinstitut for Biologisk Psykiatri, og
H:S Rigshospitalet, Psykiatrisk Afdeling

Psykofarmakas virkning varierer betydeligt på tværs af befolkningsgrupper og individer, hvilket udgør et stort problem ved medicinsk behandling af psykiatiske sygdomme. Den varierende forekomst af behandlingssvigt og bivirkninger vil være bestemt af samspillet mellem farmakokinetiske og -dynamiske forhold hos den enkelte patient samt individuel adfærd og livsstil. Det er en almindelig antagelse, at psykiske sygdomme ligesom andre komplekse lidelser dækker over flere ætiologisk adskilte tilstande, der til trods for en ensartet klinisk fremtrædelsesform ikke kan forventes at respondere ensartet på behandling. Såvel forskelle i farmakodynamiske og farmakokinetiske forhold som den psykiske lidelses natur er i betydelig grad genetisk bestemt. Forsøg på at afdække det genetiske grundlag, der er medbestemmende for det terapeutiske udbytte ved farmakologisk intervention, er gennem de seneste år intensiveret og har udviklet sig til en egentlig forskningsdisciplin, psykiatrisk farmakogenomik.

Vi vil i det følgende gøre status over de væsentligste studier, der har dannet grundlag for dette speciale. En væsentlig del af psykofarmaka er udviklet til at modulere det dopaminerge og/eller serotoninerge neurotransmittersystem, og i de molekylærgenetiske studier har man fortrinsvis fokuseret på, om genetiske varianter i disse systemer kunne betinge den terapeutiske effekt af psykofarmaka.

Antidepressiva

Behandling af depressioner med specifikke serotonin genoptagelseshæmmere (SSRI) har vundet stor udbredelse gennem de seneste 10-15 år, om end kun ca. 60% af patienterne responderer på behandlingen. Det foranledigede hypotesen, at individuelle forskelle i terapeutisk effekt kunne tilskrives genetiske varianter i det serotoninerge system, hvis aktivitet moduleres af SSRI og andre psykoaktive stoffer. Flere grupper har derfor undersøgt funktionelle genetiske varianter af tryptofanhydroxylase (TPH) og serotonintransporteren (SERT), der begge er afgørende for serotoninhomøostasen; TPH er det hastighedsregulerende trin i serotonin syntesen, mens SERT fjerner serotonin fra synapsen.

I et italiensk studie af uni- og bipolare patienter med depression påviste man, at bærere af den mindre aktive variant af SERT-genet kun responderede marginalt klinisk på seks ugers behandling med SSRI præparatet fluvoxamin [1]. Mod-

sat oplevede patienter med det aktive SERT-gen en betydelig klinisk effekt efter 3-6 ugers behandling. Gruppen af dårlige fluvoxamin-responderere opnåede imidlertid tilfredsstillende terapeutiske effekt, såfremt behandlingen blev suppleret med pindolol (en betablokker, der kan anvendes som supplement til SSRI-behandling ved refraktær depression). Studiets resultater tyder på, at der kan være mulighed for meget tidligt at kunne identificere depressive patienter, der vil have gavn af kombinationsbehandling. Dette fund er siden blevet bekræftet i en flere uafhængige undersøgelser [2]. I et parallelt studie påviste man samme tendens for patienter, der var bærere af den mindre funktionelle variant af TPH-genet. Ved at kombinere genetiske data fra SERT og TPH kunne den italienske gruppe identificere to ekstreme klasser af patienter med hhv. godt og dårligt fluvoxamin-respons, og disse to klasser adskilte sig fra de resterende 90%, for hvem de genetiske data ikke var prædiktive for behandlingseffekten [1].

Efterfølgende undersøgelser viste, at de gode responderere (dvs. bærere af den aktive variant af SERT-genet) gennemsnitlig har haft flere depressive episoder end de dårlige responderere [3]. Parallelt hertil er det vist, at bipolare patienter med den aktive variant af SERT-genet også har signifikant bedre udbytte af ikkefarmakologisk behandling med søvndeprivation og/eller lysterapi [4]. Disse studier kunne tolkes som, at behandlingsrespons og den underliggende type af depression er korrelerede størrelser, der er påvirket af genetisk bestemte forskelle i mængden af SERT i den synaptiske kløft.

Denne hypotese har siden fundet støtte fra et prospektivt-longitudinelt studie af Caspi et al [5], der undersøgte effekten af større stressende livsbegivenheder i en 1.037 personers repræsentativ fødselskohorte. Den aktive variant af SERT-genet identificerer tilsyneladende en gruppe af gennemsnitlig mere psykisk sårbare individer, hos hvem voldsomme og stressende livsbegivenheder er korreleret til frekvensen af depressive symptomer, formelt diagnosticeret depression og suicidal adfærd. En tilsvarende sammenhæng blev derimod ikke observeret i gruppen, der var homozygot bærere af det mindre aktive SERT-gen.

Antipsykotika

Det dopaminerge system

Anvendelsen af de ældre, typiske antipsykotika til behandling af psykotiske tilstande kan medføre autonomt betingede bevægeforyrrelser f.eks. i form af akatisi, parkinsonisme, dystoni og dyskinesi (ekstrapyramidale symptomer, EPS) hos 25-30% af patienterne. Ved længere tids behandling eller ved seponering kan nogle af disse bivirkninger antage kronisk karakter som ved tardive dyskinesier (TD). Det blev tidligt erkendt, at TD forekom hyppigere blandt patienter, hvis pårø-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

rende også var ramt af disse bivirkninger. Det var derfor naturligt at undersøge, om en evt. disposition for at udvikle sådanne bivirkninger kunne tilskrives genetiske varianter af de dopaminerge receptorer, som hæmmes af traditionelle antipsykotika. Dopaminreceptor D3 (DRD3) er lokaliseret til striatum, hvor ~80% receptorblokada formodes at medføre EPS, hvilket tidligt gjorde denne receptor til genstand for genetiske studier. I disse undersøgelser fokuserede man på en enkelt genetisk variation, der ændrede en aminosyre i receptorens opbygning og derved påvirkede receptorens aktivitet. I det oprindelige fund – publiceret i 1997 af en norsk gruppe – blev der dokumenteret en sammenhæng mellem forekomst og sværhedsgrad af TD blandt patienter med skizofreni og den funktionelle genetiske Cys9Ser-polymorfi i DRD3. Dette studie er siden blevet gentaget af adskillige lignende undersøgelser i flere forskellige befolkningsgrupper og i en nylig publiceret metaanalyse støttes hypotesen om, at genetiske varianter af DRD3 disponerer for TD [6].

Hypotesen har fået yderligere støtte gennem genetiske analyser af DRD3 i den TD-følsomme primat, *Cebus apella* (*Cebus apella* blev tidligere anvendt i forbindelse med prækliniske studier af antipsykotikas EPS-potentiale, da denne primat er langt mere følsom over for bivirkninger fra typiske antipsykotika end andre primater, inkl. mennesket). Dette studie viste, at *Cebus*-arten er monomorf for netop den DRD3-variant, der synes at disponere mennesker for TD [7], og der antydes dermed en fælles genetisk mekanisme bag følsomhed for TD hos både mennesker og *Cebus apella*.

En canadisk gruppe udvidede studiet af genetisk disposition for EPS ved at supplere DRD3-analyserne med undersøgelser af cytokrom P450-systemet, der er involveret i nedbrydning af lægemidler i leveren [8]. Rationalet bag studiet er, at patienter med en hurtig lægemiddelomsætning vil have en relativt lavere ligevægtskoncentrationen af antipsykotika og dermed tilsvarende lavere risiko for EPS. En samtidig undersøgelse af DRD3 og CYP1A2 viste en additiv interaktion mht. forekomsten af TD, idet patienter med genetiske risikovarianter for begge gener havde signifikant flere symptomer end patienter med en eller nul genetiske risikovarianter. Ved at indregne variable som køn, alder, etnisk oprindelse og rygerstatus kunne ca. 50% af den samlede variation TD i patientgruppen forklares [8].

Det serotoninerge system

Clozapin – det første atypiske antipsykotika – blev tidligt forkæret pga. risikoen for granulocytopeni, men anvendes i dag hyppigt ved behandlingsresistent skizofreni. Clozapin hæmmer som andre antipsykotika det dopaminerge system, men receptorbindingen sker med lav affinitet, hvilket formodes at bidrage til stoffets atypiske virkning. Den gavnlige virkning kan ligge i clozapins brede receptorprofil, der omfatter både aktivering og hæmning af det serotoninerge system. Genetiske variationer i dette system blev derfor naturlige mål for den

terapeutiske virkning af clozapin. Som de første beskrev Arranz et al i *Lancet* en sammenhæng mellem den funktionelle genetisk variant, T102C, i serotoninreceptoren 5HT2A og skizofrene patienters respons på clozapinbehandling. Til trods for, at man i flere mindre studier – oftest uden held – forsøgte at eftervise dette resultat, kunne man i en senere metaanalyse afsløre, at den oprindelige genetiske risikovariant var signifikant associeret til manglende respons i den samlede gruppe af patienter [9]. Årsagen til diskrepansen mellem resultaterne i metaanalysen og i flertallet af studierne er, at de enkelte studier ikke havde den nødvendige statistiske styrke, til at man kunne påvise den pågældende effekt. Efterfølgende er det oprindelige studie blevet udbygget med analyser af andre genetiske varianter af den serotoninerge 5HT2A-receptor. Disse undersøgelser synes også at bekræfte en betydning af denne receptor for den terapeutiske effekt af clozapin [10].

Udfordringer

Behandlingssvigt eller forekomst af bivirkninger udgør væsentlige problemer ved behandling af psykiatriske sygdomsforløb og påvirker såvel kompliance som patientens somatiske helbredssituation. Indsigt i de mekanismer, der regulerer virkningen af farmakologisk intervention for den enkelte patient, åbner derfor mulighed for afgørende forbedring af det individuelle behandlingsforløb.

Psykiatrisk farmakogenomik er et relativt nyt forskningsfelt, som har frembragt troværdige data til trods for, at de fleste studier har været retrospektive tværsnitsundersøgelser af mindre patientgrupper. Der er imidlertid et behov for at fremtidige studier i større udstrækning knyttes til longitudinale interventionsstudier.

Det kan ske ved regulære dobbeltblinde undersøgelser, som kendes fra fase-3-afprøvning af lægemidler. Den indlysende hindring er imidlertid økonomisk, da sådanne studier er yderst kostbare og kun sjældent lader sig gennemføre i investitorinitieret form. Forholdet kunne bedres ved, at offentlige hospitaler stillede krav om, at eksternt finansierede undersøgelser skulle muliggøre sideløbende farmakogenetiske studier af det overordnede behandlingsforløb.

Molekylærgenetiske studier kan alternativt udføres i umiddelbar tilknytning til almindelig klinisk praksis. På afdelinger, hvor man følger et fast udrednings- og behandlingsregimen i forbindelse med indlæggelse/kontakt til en given patientkategori, kan farmakologiske responsdata, der indsamles som led i en almindelig kvalitetssikring anvendes farmakogenomisk. Det kræver informeret samtykke og en almindelig blodprøve fra patienten. Fordelen er, at sådanne studier reelt er randomiserede dobbeltblinde undersøgelser, da både patient og læge er uvidende om den underliggende genotype, hvis evt. betydning søges afdækket.

Perspektiverne ved psykiatrisk farmakogenomik er lige så mangfoldige som de udfordringer, som specialet er stillet over for. En meget væsentlig udfordring er at sikre brobygningen

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

mellem basal og klinisk forskning og forankringen af begge discipliner i en systematisk klinisk praksis.

Korrespondance: *Thomas Werge*, Forskningsinstitut for Biologisk Psykiatri, H:S Sct. Hans Hospital, DK-4000 Roskilde. E-mail: thomas.werge@shh.hosp.dk

Antaget: 21. januar 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfattererne.

Litteratur

1. Serretti A, Cusin C, Rossini D et al. Further evidence of a combined effect of SERTPR and TPH on SSRIs response in mood disorders. *Am J Med Genet* 2004;129B:36-40.
2. Malhotra AK, Murphy GM Jr, Kennedy JL. Pharmacogenetics of psychotropic drug response. *Am J Psychiatry* 2004;161:780-96.
3. Cusin C, Serretti A, Lattuada E et al. Influence of 5-HTTLPR and TPH variants on illness time course in mood disorders. *J Psychiatr Res* 2001;35:217-23.
4. Benedetti F, Colombo C, Serretti A et al. Antidepressant effects of light therapy combined with sleep deprivation are influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *Biol Psychiatry* 2003;54:687-92.
5. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-9.
6. Lerer B, Segman RH, Fangerau H et al. Pharmacogenetics of tardive dyskinesia: combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:105-19.
7. Werge T, Elbaek Z, Andersen MB et al. *Cebus apella*, a nonhuman primate highly susceptible to neuroleptic side effects, carries the GLY9 dopamine receptor D3 associated with tardive dyskinesia in humans. *Pharmacogenomics* J 2003;3:97-100.
8. Basile VS, Masellis M, Potkin SG et al. Pharmacogenomics in schizophrenia: the quest for individualized therapy. *Hum Mol Genet* 2002;11:2517-30.
9. Arranz MJ, Munro J, Sham P et al. Meta-analysis of studies on genetic variation in 5-HT2A receptors and clozapine response. *Schizophr Res* 1998;32:93-9.
10. Arranz MJ, Munro J, Birkett J et al. Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 2000;355:1615-6.