

# Einsatz rekombinanter Cytochrome P450 für eine prädiktive Arzneimittel-Entwicklung

*Prof. Dr. Johannes Doehmer,  
Technische Universität, München*

Der Einsatz neuartiger experimenteller Verfahren gibt die Möglichkeit, den Prozess der Arzneimittel-Entwicklung zu beschleunigen und gleichzeitig experimentelle Ergebnisse zu generieren, die im Gegensatz zu Ergebnissen aus tierexperimentellen Befunden für die Anwendung beim Menschen prädiktiver sind.

Als ein Beispiel für einen neuartigen Ansatz in der Arzneimittel-Entwicklung wird der Einsatz rekombinanter Cytochrome P450 präsentiert, mit denen sich Fragestellungen bezüglich des Metabolismus eines Arzneimittel-Kandidaten und den damit verbundenen pharmakologischen und toxikologischen Konsequenzen in besonders prädiktiver Weise für den Menschen lösen lassen.

Cytochrome P450 sind die Schlüsselenzyme im Arzneimittel-Stoffwechsel und sind weitgehend entscheidend für die pharmakologische und/oder toxikologische Wirksamkeit von Arzneimitteln.

Mittels gentechnologischer und zellbiologischer Verfahren wurden die Arzneimittel-relevanten Cytochrome P450 des Menschen kloniert und einzeln in kultivierbaren Zellen des Chinesischen Hamsters (V79) wieder stabil exprimiert. Da V79-Zellen selber keine Cytochrome P450 exprimieren, sind die gentechnologisch veränderten Zellen für die Expression eines klonierten Cytochroms P450 definiert. An diesen Zellen lässt sich eine Vielzahl von Fragestellungen bezüglich der Metabolisierung eines Arzneimittels klären, wie metabolische Stabilität oder Umsatzgeschwindigkeit, welche Metabolite entstehen, und erkennen, ob Wechselwirkungs-Probleme mit anderen Arzneimitteln zu erwarten sind.

Am Beispiel der Cytochrom P450 2D6-exprimierenden V79-Zelllinie werden diese Möglichkeiten für das Bufuralol und Tamoxifen dargestellt. Cytochrom P450 2D6 macht zwar nur 1 % aller in der Leber exprimierten Cytochrome P450 aus. Allerdings ist dieses Cytochrom P450 mit 30 % Wahrscheinlichkeit für den Metabolismus von Arzneimitteln verantwortlich. Darüber hinaus ist das Cytochrom P450 2D6 bedingt durch genetische Unterschiede außerordentlich variabel, so dass es zu enormen individuellen Unterschieden im Metabolismus kommen kann. Bislang sind mehr als 40 genetische Unterschiede bekannt („Polymorphismus“). Die meisten dieser genetischen Unterschiede führen zu einem vollständigen enzymatischen Ausfall („schwache Metabolisierer“). Fünf dieser Unterschiede resultieren in einem aktiven Cytochrom P450, allerdings mit unterschiedlichen Aktivitäten. Diese fünf voneinander



abweichenden Cytochrome P450 2D6 wurden kloniert und einzeln in V79 Zellen exprimiert. Mit diesen Zellkulturen lässt sich somit - wie am Beispiel von Bufuralol und Tamoxifen gezeigt - der Varianten-abhängige Metabolismus aufklären. Diese Ergebnisse kombiniert mit einer genetischen Diagnostik erlauben für jeden einzelnen Patienten vorherzusagen, wie schnell ein bestimmtes Arzneimittel metabolisiert wird („Personalisierte Medizin“). Entsprechend lässt sich die Auswahl des Arzneimittels und die Dosierung individuell anpassen und somit die Arzneimittel-Wirksamkeit und Arzneimittel-Sicherheit erhöhen.

