

Mitä tiedämme lääkeaineiden metaboliasta

Olavi Pelkonen ja Hannu Raunio

Useimmat elimistölle vieraat orgaaniset molekyylit, esimerkiksi lääkeaineet, muuttuvat elimistössä monivaiheisen prosessin tuloksena vesiliukoiseen muotoon, jolloin ne voivat erittyä munuaisten tai sapen kautta elimistöstä. Tätä prosessia katalysoivia entsyymejä kutsutaan lääkeaineita tai laajemmin ymmärrettynä vierasaineita (»ksenobiootteja») metaboloiviksi entsyymeiksi. Nämä entsyymit ovat keskeisessä asemassa lääkeaineiden eliminaatiossa ja yleensä kinetiikassa, ja niiden yksilöidenvälinen vaihtelu – perimästä tai ympäristötekijöistä johtuva – on merkittävä tekijä lääkehoidossa. Erityisesti sytokromi P450-isoentsyymien (CYP) polymorfismien ja substraatti- ja inhibiittorispesifisyyksien luonnehdinta ja tähän työhön vaadittavien in vitro -menetelmien kehittäminen on luonut rationaalisen perustan lääkeaineiden metabolian ja yhteisvaikutusten tutkimiselle jo varhaisessa lääkekehittelyn vaiheessa.

On useita syitä, joiden takia yksityiskohtainen tieto uuden tai vanhan lääkeaineen metaboliasta on toivottavaa tai useimmiten suoraan välttämätöntä: 1) Metabolian määrää suurelta osalta, millainen on lääkeaineen farmakokineettinen käyttäytyminen elimistössä ja sen seurauksena vaikutuksen vahvuus ja kesto. 2) Metabolian tuloksena voi syntyä aktiivisia (esimerkiksi kun kyseessä on aihiolääke) tai reaktiivisia, toksisia metaboliitteja, joilla on merkitystä joko vaikutuksen tai haittojen kannalta. 3) Metabolian tasolla esiintyy koko joukko kliinisesti tärkeitä lääkeaineiden välisiä yhteisvaikutuksia, jotka ovat usein hyvinkin entsyymispesifisiä. 4) Metaboliaan vaikuttaa suuri määrä sekä perinnöllisiä että ympäristötekijöitä, jotka aiheuttavat suurta yksilöiden välistä vaihtelua metabolian laadussa ja määrässä. 5) Metaboliassa esiintyy sekä määrällisiä että laadullisia eroja lajien ja jopa kantojen välillä. Näillä eroilla on vaikutusta siihen, kuinka luotettavasti eläinkokeiden tuloksia voidaan soveltaa ihmiseen. 6) Me-

tabolinen aktivaatio on eräs toksikologian paradigmoja; sellaisenaan vaikuttamattomat aineet muuttuvat metaboliaentsyymien katalysoimina esimerkiksi niin reaktiivisiksi, että metaboliatuotteet sitoutuvat kovalenttisesti DNA:han ja saavat aikaan mutaatioita ja syövän alkamisen (Raunio ym 1995).

Edellä mainitut syyt koskevat nimenomaan lääkeaineiden kehittelyn ja käytön kannalta merkittäviä asioita. Viime aikoina on alkanut kertyä näyttöä siitä, että joillakin lääkeaineita metaboloivilla entsyymeillä on merkittävä rooli elimistön omien pienimolekyylisten vaikuttaja- ja välittäjäaineiden pitoisuuksien säätelyssä (Nebert 1994). Näiden seikkojen tutkimus on kuitenkin vielä vasta alullaan.

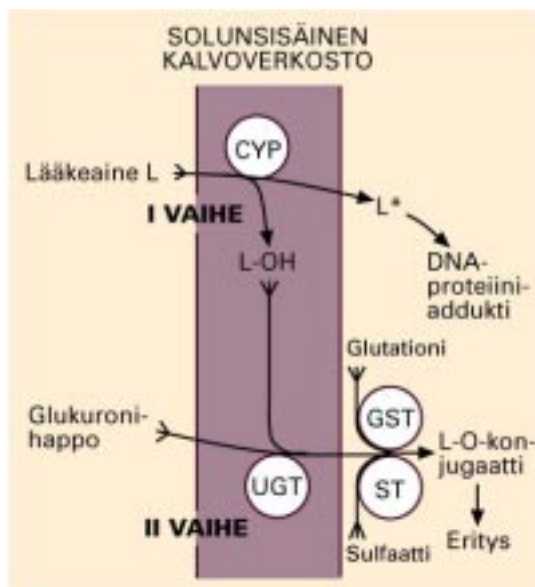
Metabolian yleiset piirteet

Kuvassa 1 on esitetty lääkeainemetabolian yleinen kulku. Nämä reaktiot on tapana jakaa I ja II

vaiheen reaktioihin. Ensimmäisessä vaiheessa vierasaineeseen liittyy tai siitä paljastuu biokemiallisesti funktionaalisia ryhmiä, esimerkiksi hydroksyyli-ryhmä. Toisessa vaiheessa funktionaaliseen ryhmään liittyy, konjugoituu, jokin elimistön oma molekyyli, esimerkiksi glukuronihappo tai glutationi. Vaikka metaboliatapahutumien yleinen kulku näyttää yksinkertaiselta, niin todellisuudessa yhdestä lääkeaineesta saattaa syntyä kymmeniä metaboliitteja. Tämän takia monen lääkeaineen metabolian selvittäminen on suuritöinen hanke.

Päästäkseen vaikutuskohtaansa lääkeaineen täytyy olla sopivassa määrin rasvaliukoinen. Koska kovin rasvaliukoiset aineet eivät voi erittyä munuaisten tai sapen kautta vaan ne kumuloituvat elimistöön, ajatellaan, että vierasainemetabolian primaarinen »tarkoitus» on lisätä rasvaliukoisten aineitten vesiliukoisuutta. Tarkasteltaessa tätä kysymystä evoluution kannalta huomataan, että vierasaineita metaboloivia entsyymejä koodaavien geenien määrä alkoi lisääntyä nopeasti noin 400 miljoonaa vuotta sitten, jolloin eläimet alkoivat siirtyä vedestä maalle ja käyttää kasveja ravintonaan (Nebert ym. 1989). Kasvien vastaus tähän uhkaan oli uusien, myrkyllisten yhdisteiden kehittäminen, joilla ne pyrkivät säilymään hengissä olemassaolon taistelussa. On arveltu, että uusien vierasainemetabolian osallistuvien geenien syntyminen johtui nimenomaan tästä tarpeesta käsitellä uudentyypisiä kemiallisia yhdisteitä (Nelson ym. 1996). Nämä samat entsyymit tunnistavat nyt käytännössä kaikkia kasvikunnasta saatavia sekä ihmisen syntetisoimia lääkkeitä ja muita vierasaineita ja huolehtivat niiden saattamisesta vesiliukoiseen, erittyvään muotoon.

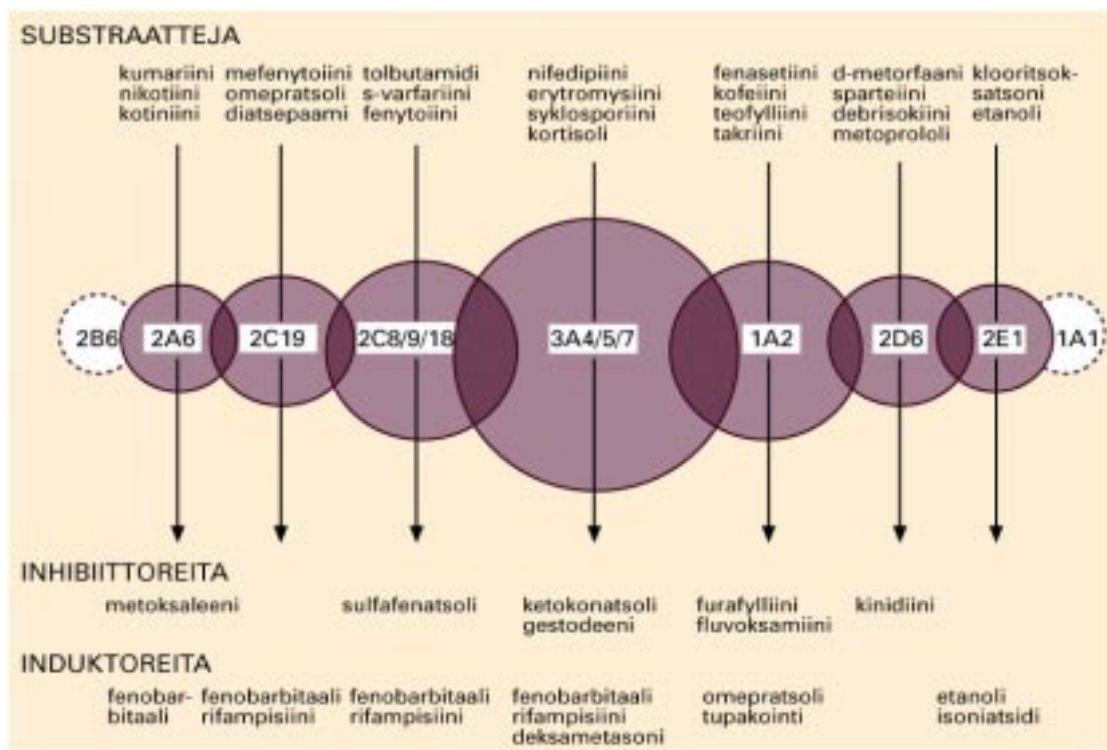
Metaboliatuotteet ovat useimmiten farmakologisesti tai toksikologisesti inaktiivisia (detoksikaatio eli »myrkyttömäksi tekeminen»), mutta usein ne ovat farmakologisesti aktiivisia tai niin reaktiivisia, että ne aiheuttavat haitallisia vaikutuksia. Tässä mielessä metaboliareaktiot eivät ole aina biologisesti tarkoituksenmukaisia. Tunnettu esimerkki on tupakansavussa olevien prokarsinogeenien muuttuminen, todennäköisesti jo keuhkoissa, varsinaisiksi syöpää aiheuttavaksi metaboliiteiksi (karsinogeeneiksi) CYP-entsyymien katalysoimana (Pelkonen ja Raunio 1997).



K u v a 1. Lääkeaineen hapettuminen P450-entsyymin katalysoimana maksan solunsisäisessä kalvoverkostossa ja metaboliatuotteen konjugoituminen. P450-entsyymin muodostama metaboliitti konjugoituu joko itse kalvostossa sijaitsevan UDP-glukuronosyylyltransferaasin (GT) katalysoimana glukuronidiksi tai sytoplasmisten konjugaatioentsyymien vaikutuksesta muiksi konjugaateiksi. P450-entsyymin katalysoimana voi myös muodostua reaktiivinen metaboliitti, joka sitoutuu proteiineihin tai nukleiinihappoihin.

Maksa ja muut kudokset

Maksalla on keskeinen osuus lääkeaineiden ja muiden aineiden eliminaatiossa, koska maksa on kookas elin ja lääkeaineita metaboloivien entsyymien määrä on siellä selvästi suurempi kuin missään muussa elimessä. Entsyymejä esiintyy kuitenkin lähes kaikissa kudoksissa, eikä niiden tehtävistä ole kaikilta osin selvää kuvaa (Raunio ym. 1995). On kuitenkin todennäköistä, että elimistön »porteilla» (ruoansulatuskanavan limakalvolla, hengitysteissä, keuhkoissa ja iholla) olevat entsyymit ovat kehittyneet puolustamaan elimistöä vierailta aineilta. Itse asiassa myös maksa kuuluu fysiologisesti näihin »porttikudoksiin», ja maksan osuus on monien suun kautta elimistöön joutuneiden aineitten ensikierron metaboliassa merkittävä. Tosin myös ruoansulatuskanavan limakalvolla löytyy useita metaboloivia entsyymejä, joilla myös on merkitystä ensikierron metaboliassa.



K u v a 2. Ihmisen maksan sytokromi P450 (CYP) -entsyymit: esimerkkejä subtraateista, estäjistä ja indusoivista aineista. Ympyrän koko kuvaa karkeasti kunkin entsyymin määrää maksassa (Pelkonen ja Ruskoaho 1998).

sa. Viimeaikaiset tutkimukset osoittavat, että myös keuhkoilla on »hyvä varustus» inhaloitavien aineiden kohtaamiseen: siellä vaikuttaa mm. useita I vaiheen P450-entsyymejä (Anttila ym. 1997, Hukkanen ym. 1997).

Sytokromi P450-entsyymit

Lääkeaineita koskevassa kirjallisuudessa on viime aikoina yhä useammin esiintynyt käsite CYP-entsyymi. Tämä lyhenne tulee sytokromi P450 -entsyymien englanninkielisestä nimestä cytochrome P450. CYP-entsyymit ovat tärkein lääkeaineita metaboloiva järjestelmä elimistössä. Molekyylibiologisten menetelmien kehittyminen viime vuosina on tehnyt mahdolliseksi sytokromi P450 -»entsyymisuurperheen» yksityiskohtaisen selvittämisen (Nelson ym. 1996). Kyseessä on

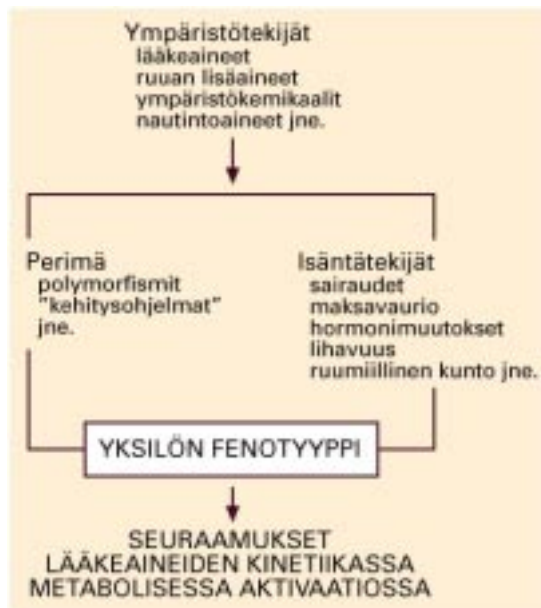
laaja joukko entsyymejä, joita on bakteereissa, hiivoissa, eläimissä ja kasveissa ja joille on yhteistä niiden kyky siirtää molekulaarisesta hapestaa (O_2) toinen happiatomi substraattiin. Kuvassa 2 on ihmisen maksan lääkeaineita metaboloivien CYP-entsyymien »perhepotretti», jossa on myös tietoja tärkeimmistä substraateista, estäjistä ja indusoivista aineista.

Tyypillistä CYP-entsyymeille – kuten myös konjugoiville entsyymeille – on laaja substraattispesifisyys ja indusoituvuus. Joissakin olosuhteissa maksan kalvoverkoston proteiineista jopa 5 % saattaa olla sytokromi P450 -entsyymejä ja liukoisista proteiineista sama osuus glutationitransferaasientsyymejä. CYP-entsyymit kokonaisuutena metaboloivat mitä erilaisimpia kemikaaleja, mutta tarkasteltaessa yksittäisiä entsyymejä havaitaan, että vain rajallinen määrä kemikaaleja ja ke-

miällisiä rakenteita sopii kunkin entsyymin aktiiviseen keskukseen. Toisaalta sama kemikaali saattaa metaboloitua useamman CYP-entsyymin katalysoimana. Tämä redundanssi – toimintojen päällekkäisyys – varmistaa sen, että vierasaineet metaboloituvat, vaikka yhden entsyymin toiminta olisikin heikentynyt.

Konjugoivat entsyymit

Elimistössä on lukuisia konjugaatioentsyymejä, jotka metaboloivat lääkkeitä. Niistä tärkeimmät ovat glukuronidaatiota, sulfaattikonjugaatiota ja glutationikonjugaatiota katalysoivat entsyymit. Näiden entsyymien luonnehdinta on edennyt selvästi hitaammin kuin CYP-entsyymien. Todennäköinen syy on se, että II vaiheen entsyymit harvoin ovat metabolian tai eliminaation nopeutta rajoittavia, joskin poikkeuksia on paljon. Tämän takia esimerkiksi induktio- tai estoilmiöt eivät ole samalla tavalla kliinisesti merkityksellisiä kuin CYP-entsyymien yhteydessä.



K u v a 3. Yksilön vierasainemetaboliakykyyn vaikuttavat perinnölliset ja muut tekijät ja niiden merkitys farmakologiassa ja toksikologiassa.

Metabolian vaihtelevuus ja yksilöerot

Lukuisat isäntä- ja ympäristötekijät vaikuttavat lääkeainemetaboliaan. Kooste tärkeimmistä tekijöistä on esitetty kuvassa 3. Kattavaa luetteloa on mahdotonta (ja turhaa) antaa, koska melkein mikä tahansa muutos elimistön sisäisessä tai ulkoisessa tilassa voi johtaa muutoksiin lääkeaineiden metaboliassa, mikäli sitä mitataan tarpeeksi herkillä mittareilla ja tarpeeksi vakioisissa koeoloissa. Kliinisesti merkityksellistä on lopputulos: vaarantaako esimerkiksi minkä tahansa tekijän aiheuttama muutos (vaikkapa esto, induktio tai maksavaurio) niin voimakkaasti maksan toimintaa ja kapasiteettia, että se johtaa lääkeaineen kineetiikan kannalta yllättäviin seuraamuksiin.

Edellä esitettyjen moninaisten tekijöiden takia eri ihmisten kyky metaboloida lääkeaineita vaihtelee huomattavasti. Lähes kaikkien CYP-entsyymien ilmentymisessä on löydetty perinnöllistä vaihtelua, jossa entsyymien perinnöllinen puutos on ainakin kliinisesti silmiinpistävä (Kallio 1990). Kuvan 2 entsyymeistä ainakin CYP2D6 ja CYP2C19 ovat ns. polymorfinen säätelyn alaisia: osa ihmisistä on heikkoja tai huonoja meta-

boloojia, joilla kyseinen entsyymi on viallinen tai joilta se puuttuu kokonaan (Dahl 1995). Toisaalta taas tunnetaan CYP2D6-geenin monistumia, joiden seurauksena yksilöllä on maksassa normaalia suurempia määriä CYP2D6-entsyymiä ja huomattavasti nopeutunut kyky eliminoida CYP2D6-entsyymien kautta metaboloituvia lääkkeitä. Taulukkoon 1 on koottu esimerkkejä useiden P450-entsyymien polymorfioista ja niiden kliinisestä merkityksestä. Tuorein potentiaalisesti merkittävä havainto lääkeainemetaboliant-
 syymien perinnöllisestä vaihtelusta on CYP2A6-polymorfia (Fernandez-Salguero ym. 1995), jonka farmakologista ja toksikologista merkitystä ollaan selvittelemässä (Gullsten ym. 1997).

Yksilön kohdunulkoinen elämä alkaa varsin rajallisen lääkeainemetaboliaentsyymi-valikoiman varassa: maksassa on suuremmassa määrin vain CYP3A:ta ja eräitä konjugaatioentsyymejä (Hakkola ym 1997a,b). Tästä johtuu, että vastasyntyneen kyky metaboloida lääkeaineita vaihtelee vieläkin enemmän kuin aikuisen; joidenkin entsyymien lähes täydellinen puuttuminen voi johtaa

T a u l u k k o 1. Esimerkkejä lääkeainemetaboliaentsyymien polymorfismeista.

Entsyymi	Muuntuneet alleelit	Variantin fenotyyppin esiintyminen	Seuraamus	
			Metabolia ja eliminaatio	Muu
CYP2A6 (kumariinin 7-hydroksylaatio)	2 epäaktiivista	<1 %	hidastunut (kumariini, nikotiini ja kotiniini?)	
CYP2C19 (mefenytioinin 4-hydroksylaatio)	2 yleistä, useita harvinaisia	2–3 % Euroopassa jopa 30 % Aasiassa	hidastunut (omepratsoli, diatsepaami)	
CYP2D6 (debrisokiinin 4-hydroksylaatio)	3 yleistä, lukuisia epäaktiivisia	7 % Euroopassa, <1 % Aasiassa	hidastunut (noin 30 lääkeainetta)	
	aktiivisen alleelin monistuminen	<1 % Ruotsissa, 7 % Espanjassa, >20 % Saudi-Arabiassa	nopeutunut (noin 30 lääkeainetta)	
GSTM1 (glutathioni S-transferaasi)	geenin deleetio	50 %		karsinogeenien ja muta- geenien hidastunut inaktivaatio, lisääntynyt riski saada kemiallinen syöpä
NAT2 N-asetyyli- transferaasi	useita epäaktiivisia	50 %	hidastunut (isoniatsidi, eräät sulfonamidit)	

vakaviin seurauksiin. Glukuronihappokongjugation vajavuus on johtanut kloramfenikolia saaneilla vauvoilla ns. harmausoireyhtymään kloramfenikolin ylenmääräisen kumulaation seurauksena.

Lääkeainemetaboliaan osallistuville entsyymeille on tyypillistä indusoituvuus eli aktiivisuuden lisäys organismin altistuessa vieraille aineille ja toisaalta inhibitio eli reaktioiden estyminen muilla vieraila aineilla. Induktio voi johtaa siihen, että tavanomaisella annoksella ei ole terapeutista vaikutusta ja vaikka hoidon alussa teho olisi ollut hyvä, se heikkenee ja häviää. Esto taas johtaa liian suuriin lääkeainepitoisuuksiin ja on sen vuoksi haitallinen. On myös todettu, että vaikka lääkeainemetabolian induktio useimmiten johtaa pienentyneeseen vasteeseen, induktion vaikutus voi olla myös päinvastainen. Näin tapahtuu silloin, kun aineen terapeutiset tai toksiset metaboliitit saavat varsinaisesti aikaan vaikutuksen.

Perinnöllisten ja ympäristötekijöiden vaikutuksesta johtuu, että metaboliakyvyn vaihtelu on tärkein yksilöiden välisiä eroja aiheuttava tekijä farmakokinetikassa (Pelkonen ja Breimer 1994).

On huomattava, että vaikutukset eivät kohdistu samanlaisina kaikkiin lääkeaineisiin tai metabolia-reaktioihin. Esimerkiksi maksasairaudessa 1. vaiheen reaktiot hidastuvat usein aiemmin kuin glukuronidaatio, kun taas eräät antikarsinogeeniset aineet indusoivat voimakkaasti 2. vaiheen entsyymejä ja heikommin tai ei ollenkaan 1. vaiheen entsyymejä. Yksilöllisen lääkehoidon kannalta olisi tietysti suotavaa tuntea etukäteen kunkin yksilön metaboliakyky. Mitään käyttökelpoista ennustavaa mittaria ei ole kuitenkaan löydetty.

Farmakogenetiikka

Yhä tarkempi tieto perinnöllisten tekijöiden vaikutuksesta vierasaineiden metaboliaan on luonut uuden tieteenhaaran, farmakogenetiikan. Sitä voidaan pitää oppina niistä poikkeavista lääkeainevasteista, joilla on perinnöllinen tausta. Parhaiten on opittu tuntemaan epänormaaleja lääkeainevasteita, jotka johtuvat lääkeaineita metaboloivia entsyymejä koodaavien geenien polymorfioista (CYP2D6- ja CYP2C19-polymorfiat),

mutta myös farmakodynaamisia, reseptorien rakenteen poikkeavuuksista johtuvia vasteita on löytynyt.

Metabolian merkitys lääkkeiden kehittämisessä

Viime vuosien aikana kehitetty joukko in vitro -menetelmiä, joiden avulla lääkemolekyylien metabolista käyttäytymistä voidaan tutkia jo kauan ennen kuin niitä annetaan ihmiselle. Tällaiset menetelmät perustuvat joko saatavissa oleviin ihmiskudoksiin (maksamikrosomit, hepatosyyttiviljelmät, maksaleikkeet) tai muuntogeenisiin soluihin (esim. ihmisgeenin sisältämä hiiva- tai bakteerisoluihin, geenimanipulaatiolla kuolemattomaksi tehty maksasolu). Tällaisten menetelmien käytön toivotaan johtavan siihen, että jo varsin varhaisessa vaiheessa voidaan ennustaa molekyylin käyttäytyminen ihmisessä, myös yhteisvaikutusten todennäköisyys. Tällöin lääkkeen kehittäjälle jää aikaa etsiä vaihtoehtoisia molekyylejä – mikäli katsotaan, että yhdisteen metaboliset piirteet eivät ole toivottavia – tai valmistautua asianmukaisella tavalla kliinisiin kokeisiin. Myös eläinkokeiden arviointi on rationaalisempaa, mikäli käytävissä on tietoa ihmisen ja koe-eläinten metabolian eroista tai yhtäläisyyksistä tutkittavan aineen suhteen.

Metabolian kliininen merkitys

CYP-entsyymien luonnehdinta on luonut rationaalisen perustan metabolian tasolla esiintyvien yhteisvaikutusten selittämiseksi ja ymmärtämiseksi (Pelkonen 1994). Isoentsyymispesifisten estäjien, vasta-aineiden ja muuntogeenisten solujen avulla voidaan lääkeaineen metaboliaa ja siitä johtuvia mahdollisia yhteisvaikutuksia tutkia jo etukäteen ja täten kohdentaa ihmistutkimukset järkevällä tavalla. Suomalainen tutkimus on yhteisvaikutusten selvittämisessä kansainvälisesti ar-

vostettua; mm. unilääkkeiden, antihistamiinien ja sienilääkkeiden yhteisvaikutusten kliinisen perustan ja merkityksen selvittely on ollut hyvin aktiivista (Neuvonen ym. 1993).

Lopuksi

Lääkkeitä määräävä klinikko on tietenkin jo kauan ollut tietoinen metabolian keskeisestä merkityksestä lääkeaineiden eliminaatiossa ja yksilöiden välisessä vaihtelussa. Metabolisen tietouden huomioon ottaminen käytännön hoidossa on kuitenkin ollut vaikeaa. Viime vuosien tutkimus on tuonut uusia potentiaalisesti merkittäviä keinoja lääkehoidon kliinisen osuvuuden parantamiseen. Potilaan lääkeainemetabolian perinnöllisen taustan selvittäminen yksinkertaisin testein on jo periaatteessa mahdollista. Näiden keinojen käyttöönotto riippuu varmasti siitä, miten hyödylliseksi klinikko ne kokee omassa työssään. Toisen havainnon jokainen klinikko on voinut tehdä selaillessaan lääkeluetteloa: nykyisin ei voi olla törmäämättä Pharmaca Fennican sivuilla CYP-käsitteeseen ja sen merkitykseen lääkeaineiden yhteisvaikutusten selittäjänä. Edellä mainitut ja muut edistysaskeleet lääkeaineiden metabolian ymmärtämisessä ovat vähitellen johtamassa tilanteeseen, jossa jo lääkkeiden kehittelyn yhteydessä suunnitellaan metaboliaprofiililtaan paras mahdollinen molekyyli, ja jos tämä ei osoittaudu mahdolliseksi, kliinisessä tilanteessa voidaan yksilön metabolian erityispiirteet ottaa ennakolta rationaalisella tavalla huomioon.

Kiitokset

Kiitämme lukuisia hankkeeseen osallistuneita työtovereitamme Oulussa, Suomessa ja ulkomailla. Laboratorioissamme tehtyä tutkimustyötä ovat tukeneet Suomen Akatemian lääketieteellinen (nykyisin terveyden tutkimuksen) toimikunta (tutkimussopimukset 04/320 ja 1051029 ja 34555) ja EU:n Biomed1-, Biomed2- ja COST-ohjelmat.

Kirjallisuutta

- Anttila S, Hukkanen J, Hakkola J, ym. Expression and localization of cytochrome P450s CYP3A4 and CYP3A5 in human lung. *Am J Resp Cell Mol Biol* 16: 242–9, 1997.
- Dahl M-L. Lääkeaineiden oksidatiivisen metabolian farmakogeneettiset poikkeamat. *Suom Lääkäril* 1995; 95: 2299–305.
- Fernandez-Salguero P, Hoffman S M G, Cholerton S, ym. A genetic polymorphism in coumarin 7-hydroxylation: sequence of the human *CYP2A* genes and identification of variant *CYP2A6* alleles. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 651–60.
- Gullstén H, Agúndez J, Benítez J, ym. *CYP2A6* gene polymorphism and risk of liver cancer and cirrhosis. *Pharmacogenetics* 1997; 7: 247–50.
- Hakkola J, Pelkonen O, Pasanen M, Raunio H. Xenobiotic metabolizing cytochrome P450 enzymes in the human fetal-placental unit – role in intrauterine toxicity. *Crit Rev Toxicol* 1998(a); 28: 35–72.
- Hakkola J, Tanaka E, Pelkonen O. Developmental expression of cytochrome P450 enzymes in the human liver. *Pharmacol Toxicol* 1998(b); 82: 209–17.
- Hukkanen J, Hakkola J, Anttila S, Piipari R, Karjalainen A, Pelkonen O, Raunio H. Detection of mRNA encoding xenobiotic-metabolizing cytochrome P450s in human broncho-alveolar macrophages and peripheral blood lymphocytes. *Mol Carcinog* 1997; 20: 224–30.
- Kallio J. Perinnölliset polymorfiat lääkeaineoksidaatioissa. *Duodecim* 1990; 106: 408–14.
- Nebert D W. Drug-metabolizing enzymes in ligand-modulated transcription. *Biochem Pharmacol* 1994; 47: 25–37.
- Nebert D W, Nelson D R, Feyereisen R. Evolution of the cytochrome P450 genes. *Xenobiotica* 1989; 19: 1149–60.
- Nelson D R, Koymans L, Kamataki T, ym. P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 1–42.
- Neuvonen P. Lääkkeiden uudet vaaralliset yhteisvaikutukset. *Duodecim* 1993; 109: 1833–9, 1993.
- Pelkonen O. Sytokromi P450-isoentsyymit lääkeaineiden yhteisvaikutusten selittäjinä ja ennustajina. *Duodecim* 1994; 110: 1575–9.
- Pelkonen O, Breimer D D. Role of environmental factors in the pharmacokinetics of drugs: considerations with respect to animal models, P-450 enzymes, and pro drugs. Kirjassa: Welling P G, Balant L P, toim. Handbook of experimental pharmacology, vol 110. Pharmacokinetics of drugs. Berlin, Springer Verlag, 1994, s. 289–332.
- Pelkonen O, Raunio H. Metabolic activation of toxins – Tissue-specific expression and metabolism in target organs. *Environ Health Perspect* 1997; 105 Suppl 4: 767–74.
- Pelkonen O, Ruskoaho H, toim. Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. 2. painos. Vammala: Kustannus Oy Duodecim, 1998.
- Raunio H, Husgafvel-Pursiainen K, Anttila S, Hietanen E, Hirvonen A, Pelkonen O. Diagnosis of polymorphisms in carcinogen-activating and inactivating enzymes and cancer susceptibility – a review. *Gene* 1995; 159: 113–21.

OLAVI PELKONEN, professori
HANNU RAUNIO, apulaisopettaja
Oulun yliopiston farmakologian ja toksikologian laitos
Kajaanintie 52 D
90220 Oulu
olavi.pelkonen@oulu.fi