

Genvej til nye lægemidler

Det tager år og koster milliarder at udvikle et nyt lægemiddel. Derfor forskes der intensivt i nye metoder, som hurtigere og billigere kan identificere nye lægemiddelstoffer. DFH er med til at udvikle en genteknologisk metode, som kan screene tusindvis af stoffer på en dag. Metoden anvendes nu til at teste potentielle lægemidler til behandling af Alzheimers sygdom.

Af Hans Bräuner-Osborne og Povl Krosgaard-Larsen

De gennemsnitlige omkostninger ved udvikling af nye lægemidler er i dag på omkring to milliarder kroner. Samtidig tager det typisk 13 år fra et projekt startes, til lægemidlet endelig kan markedsføres.

For at sænke omkostningerne og reducere tidshorisonten sættes voldsomt på at udvikle nye metoder, som vil gøre processen billigere og hurtigere. Der er flere årsager til, at man ønsker en hurtigere udvikling af nye lægemidler. Dels konkurrerer medicinalfirmaerne om at komme først med nye produkter, dels gælder patentet på et lægemiddelstof kun i 20 år, hvoraf de første 10 til 15 år går med udviklingen af medicinen. Ved at markedsføre lægemidlet hurtigere vil

man have eneretten på produktet i længere tid, hvilket øger indtjeningsmulighederne.

Der er især to områder, hvor man sætter stærkt på at udvikle nye metoder. Det første er kombinatorisk kemi, hvor syntesen af nye lægemiddelstoffer systematiseres, så robotter på kort tid kan fremstille et væld af forskellige stoffer. Det andet er biologisk screening (High-Throughput Screening, HTS), hvor den biologiske testning af nye lægemiddelstoffer ligeledes primært foretages af robotter.

Disse metoder har en meget stor kapacitet, og det er i øjeblikket muligt at teste op mod 10.000 stoffer om dagen. Indenfor få år spås det, at antallet kommer op på mellem 100.000 og en million stoffer om dagen.

Stoffer og receptorer

Under et studieophold på University of Vermont i USA indgik Hans Bräuner-Osborne meget centralt i et projekt vedrørende udviklingen af et nyt HTS system, som kaldes Receptor Selection and Amplification Technology (R-SAT). Vi anvender nu systemet til at teste den biologiske aktivitet på receptorer i hjernen af stoffer, som er syntetiseret på Institut for Medicinalkemi, og systemet er samtidig hjørnesteinen i det nye firma Acadia Pharmaceuticals, som netop har startet et datterselskab i Gloustrup.

Metoden bruges til at teste, hvordan lægemiddelstoffer og naturlige signalstoffer påvirker celler, og ideen bag R-SAT er egentlig ret simpel. Udgangspunktet er en cellelinie, der består af celler, som i princippet kan blive ved med at dele sig i det uendelige. Den anvendte cellelinie hedder NIH-3T3, og cellerne har den specielle egenskab, at de har "berøringsangst", hvilket indebærer, at cellerne stopper med at dele sig og går i en slags dvaletilstand, når de er vokset så meget, at de begynder at røre hinanden.

Det er dog muligt at overvinde denne kontakthæmning, når man stimulerer cellerne med visse signalstoffer. Da cellerne stammer fra en hudcelle, er der dog mange af hjernens receptorer, som ikke findes på cellerne, hvorfor de ikke reagerer på en del af hjernens signalstoffer. Netop hjernens signalstoffer er vort forskningsfelt, men problemet løses dog nemt ved at tilføre cellen det gen, som koder for den pågældende receptor, som man har isoleret fra hjernen ved hjælp af genteknologi. Herefter vil cellen reagere på hjernens signalstof og begynde at vokse i takt med, at koncentrationen af stoffet øges.

Vækstøgningen kan i princippet måles på mange måder, men i R-SAT valgte vi en metode, som er enkel og let at håndtere. Samtidigt med, at vi indfører genet for receptoren, indfører vi også et gen, der koder

Fig. 2



Hans Bräuner-Osborne arbejder her ved en sterilbænk med hudceller, der har fået indsat gener, så de danner receptorer, som findes på hjernens nerveceller. Cellerne bruges bl.a. til at undersøge de strukturelle krav til potentielle lægemidler til behandling af Alzheimers sygdom.

for enzymet beta-galactosidase. Dette enzym spalter et farveløst substrat til et gult produkt. I det cellerne vokser på grund af stimulationen fra signalstoffet, vil de samtidig producere mere enzym, og dermed øges intensiteten af den gule farve, når substratet tilsættes cellerne. Man identificerer således nye stoffer, der stimulerer receptoren ved at måle intensiteten af den gule farve.

Fordelen ved metoden er, at den er uhyre simpel og relativt nemt har kunnet tilpasses robotudstyr, som muliggør HTS. Alle reagenserne er billige, hvilket også er vigtigt, når stofbiblioteker med et meget stort antal stoffer skal screenes. Vigtigst af alt er det dog, at metoden giver resultater, der svarer nøje til resultaterne af mere traditionelle og besværlige biologiske tests.

Lægemidler mod Alzheimers sygdom

På Institut for Medicinalkemi har vi bl.a. anvendt R-SAT til at undersøge stoffer, der aktiverer receptorerne for acetylcholin, et af hjernens signalstoffer.

Det har vist sig, at acetylcholin langsomt forsvinder fra dele af hjernen hos patienter, der lider af Alzheimers sygdom. Man håber derfor på at kunne lindre sygdommen ved at indgive stoffer, som påvirker receptorerne for acetylcholin.

Acetylcholin selv nedbrydes meget hurtigt i kroppen og er derfor ikke selv egnet som lægemiddel. For at et nyt stof skal være effektivt

mod Alzheimers syge, skal det være selektivt for den rette receptor for acetylcholin. I hjernen er der nemlig identificeret adskillige receptorer for acetylcholin. Der findes i alt 5 såkaldte muscarine acetylcholin receptorer i hjernen, som betegnes mAChR1-5.

I forbindelse med Alzheimers sygdom er interessen samlet om receptoren mAChR1, som menes at være involveret i sygdommen. Samtidig er det sandsynligt, at en anden receptor for acetylcholin, mAChR3, er årsag til nogle af de bivirkninger, som acetylcholinlignende midler ofte giver.

På Institut for Medicinalkemi har vi derfor arbejdet på at udvikle nye stoffer, som gerne skulle være selektive for mAChR1 receptoren. To af disse stoffer er O-Methyl-THPO og O-Methyl-THAO. Der er en vis strukturlighed mellem acetylcholin og de nye stoffer, men i modsætning til acetylcholin, nedbrydes stofferne langsomt i kroppen, hvorfor de er potentielt mere anvendelige som lægemidler mod Alzheimers sygdom.

De to stoffer er testet med R-SAT metoden, som viste, at begge er i stand til at stimulere de muscarine acetylcholin receptorer mAChR1 og mAChR3. Desværre påvirker begge stofferne de to receptorer med næsten samme styrke, hvilket begrænser deres mulige anvendelse som Alzheimersmiddel, fordi stofferne formentlig vil have bivirkninger. Ved at ændre yderligere på struktu-

rerne og syntetisere nye analoger er der dog mulighed for at øge selektiviteten for mAChR1 receptoren og dermed for udvikling af stoffer, der kan anvendes mod Alzheimers sygdom.

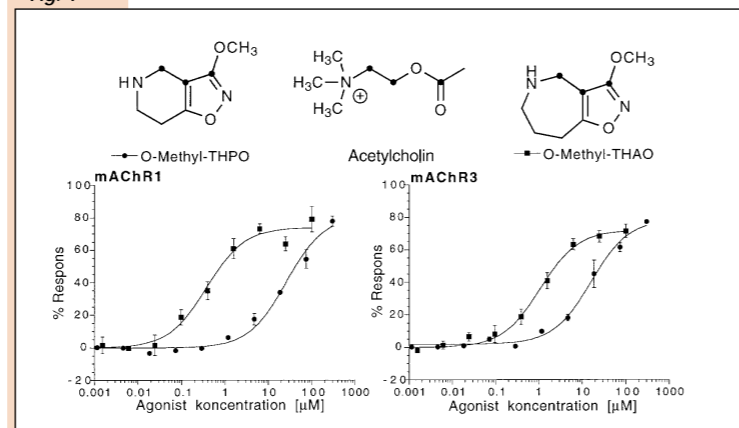
Test på humane receptorer

Der er andre fordele ved R-SAT end den store kapacitet og muligheden for at teste stoffers virkning på specifikke receptorer. F.eks. kan man indsætte gener for flere receptorer samtidigt og dermed screene stofbiblioteker mod flere målreceptorer på en gang. Dermed spares både tid og penge. Stoffer, der viser sig at være aktive, vil herefter kunne testes på hver enkelt receptor for at identificere stoffets selektivitet.

Under udvikling af nye lægemiddelstoffer er det først i de sidste stadier af udviklingsprocessen, at de nye lægemiddelstoffer testes på mennesker i kliniske forsøg. Traditionelt har man udviklet disse stoffer på baggrund af farmakologiske studier på forsøgsdyr. Selvom ligheden mellem receptorerne hos mennesker og f.eks. rotter oftest er meget stor, vil der altid være små forskelle, som nogle gange viser sig at have stor betydning. Man risikerer således at stå med et potentielt nyt lægemiddelstof, som har den ønskede virkning på rottens receptorer, men som har en anden virkning på de tilsvarende receptorer i mennesker.

Da man i R-SAT anvender gener, der koder for receptorer, kan man isolere genet for receptorerne fra menneskets DNA, og dermed har man altså mulighed for at teste på humane receptorer på et meget tidligere tidspunkt i udviklingsforløbet og dermed reducere risikoen for at udvikle et nyt rottelægemiddel. Metoder som R-SAT vil dog aldrig helt kunne erstatte dyreforsøg. Receptorer er en del af en hel organisme, og det vil derfor altid også være vigtigt at teste stofferne i dyr, hvor receptorerne sidder i deres naturlige miljø og indgår i et komplekst samspil med andre receptorer.

Fig. 1



O-Methyl-THPO og O-Methyl-THAO er analoger af signalstoffet acetylcholin, hvor den hydrolyserbare esterfunktion er blevet udskiftet med en heterocyklisk bioisoster gruppe. Dermed bliver de to analoger ikke nedbrudt så hurtigt i kroppen. De to analoger er blevet testet med R-SAT på de to muscarine receptorer, mAChR1 og mAChR3. Som det ses, er stofferne ikke specifikke for en receptor subtype.



Ph.d. Hans Bräuner-Osborne er forskningsadjunkt ved Institut for Medicinalkemi.



Dr.pharm. Povl Krosgaard-Larsen er professor ved Institut for Medicinalkemi.