

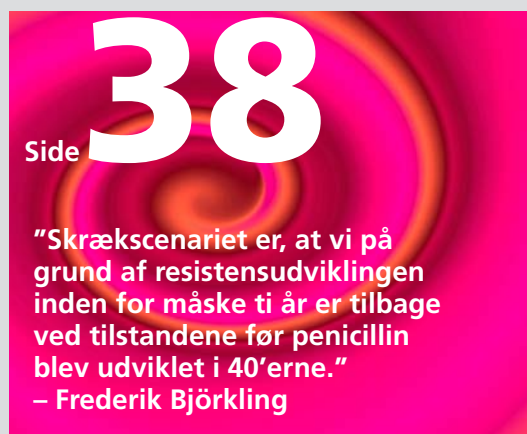
DET SUNDHEDSVIDENSKABELIGE FAKULTET
KØBENHAVNS UNIVERSITET



LÆGEMIDDELFORSKNING 2015

INDHOLD

Er ritalin det nye koffein?	4-7
På jagt efter det smertefrie liv	8-11
Kræftpatienters smerter kræver særlig behandling	12-15
Fremtidens medicin kan blive 5-i-1	16-19
Sådan bliver et aktivt stof til medicin	20-23
Jagten på kongens efterfølger	24-27
Mød de farmaceutstuderende	28-29
Kroppens egne transportveje skal smugle medicin	30-33
Database holder styr på 80.000 proteiner	34-37
Stoffer i hjernen afslører bevidsthedens gemmested	38-41
Kemi nedbryder biologiens barriere	42-45
Størrelsen betyder noget – i hvert fald i forskning	46-49
Hvor gemmer du stofferne?!	50-53
Hver fjerde har foruroligende få tarmbakterier	54
Forskere kortlægger parasit med lovende effekt på immunsygdomme	55



Lægemiddelforskning 2015
1. udgave, 1. oplag.
Oktober 2014

Det Sundhedsvidenskabelige
Fakultet
School of Pharmaceutical
Sciences
Københavns Universitet
Universitetsparken 2
2100 København Ø
Tlf. 35327900
pharmaschool@sund.ku.dk

Styregruppe:
Flemming Madsen
Ole Thastrup
Anéh Hajdu

Sven Frøkjær
Ulf Madsen (ansv.)

Forskningsfaglig redaktion:
Forskerne som er med
i de enkelte artikler
Gymnasiefaglig redaktion:
Vibeke Richter Foersom
Eik Andreasen

Koncept, ide, journalistisk
arbejde, foto, design og
layout:

STRATEGIZE Iv
Jacob Søby Bang
Line Fedders
Mikal Schlosser,
Wikimedia, cmgtechnolo-
gies.com, Colourbox
Jesper Andersen
Tryk: Best-By-Broker A/S
ISSN 0905-0051

Velkommen til Lægemedelforskning 2015

Hvis du kan lide ideen om at skabe ny viden til at bekæmpe sygdomme og opnå et sundere liv, vil du helt sikkert finde lægemiddelforskning både fascinerende og fantastisk. Her kombineres viden indenfor fagområderne kemi, fysik, biologi og bioteknologi med viden om samfundsmæssige aspekter af lægemiddelanvendelse. Til sammen udgør disse grunddiscipliner det brede felt inden for de farmaceutiske videnskaber, der sigter mod at skabe løsninger, som gør en forskel.

De farmaceutiske videnskaber bygger på mange banebrydende opdagelser og faget kræver løbende nytænkning, kreativitet og i særdeleshed samarbejde på tværs af discipliner. Vejen til nye, effektive lægemidler går dog ikke bare gennem tykke bøger, systematisk laboratoriearbejde og analyser; de gode og skæve idéer og opdagelser er lige så vigtige. Det kan du bl.a. se her i artiklerne.

60 % af dem, der har taget en farmaceutuddannelse på Københavns Universitets vælger et job i medicinal- eller biotekindustrien. Det er der en god grund til. Med global befolkningstilvækst, flere ældre, voksende antibiotikaresistens og tilkomsten af nye epidemier som fx Ebola, er det ikke bare forskerverdenen og medicinalindustrien, der efterspørger dem, men også politikere og befolkning, der i stigende grad har behov for lægemiddelforskningen. Hertil kommer de mange, som forsker indenfor området på universiteterne og et betydeligt antal kandidater, der finder ansættelse i hospitalsvæsenet og andre steder i sundhedsvæsenet.

Vi håber, at vi ved at give indblik i, hvad lægemiddelforskningen lige nu er optaget af, kan inspirere og bidrage til at gøre gymnasieundervisningen i kemi, fysik, biologi og bioteknologi endnu mere relevant og virkelighedsnær. Og for andre læsere; skabe interesse for, hvad der rør sig inden for de farmaceutiske videnskaber fascinerende univers nu og her. Skulle du få lyst til mere, er du altid velkommen til at besøge os på PharmaSchool.ku.dk, eller komme ind til åbent hus arrangementer, foredrag og øvelser med din klasse.

Foreløbigt hjerteligt VELKOMMEN til lægemiddelforskningens forunderlige verden – og rigtig god læsning!

*Flemming Madsen
Institutleder, Institut
for Farmaci*

*Ulf Madsen
School Director,
PharmaSchool*

*Sven Frøkjær
Prodekan, Det Sundhedsvidenskabelige
Fakultet*

*Ole Thastrup
Institutleder, Institut for
Lægemedeldesign og
Farmakologi*

*Anéh Hajdu
Kommunikationschef,
Det Sundhedsvidenskabelige
Fakultet*

A white coffee cup with dark coffee and a white pill on a teal background. The cup is in the top left corner, and the pill is in the center. The background is a solid teal color.

ER RITALIN DET NYE KOFFEIN?

I USA er det ganske almindeligt at snuppe et par piller, når presset i skolen eller på arbejdet bliver for stort, og hos nogle læger sidder recept-blokken ganske løst, hvis de unge beskriver adhd-lignende symptomer. Er samme tendens mon på vej til Danmark?

Er du en af dem, der har en kop kulsort kaffe limet til hånden, når eksamensperioden melder sig? I så fald er du ikke den eneste. Masser af danskere støtter sig til kaffe, cola og energidrik i perioder, hvor studie eller arbejde stiller store krav.

Forestil dig så, at du i stedet for at slås med konstante tissepauser og sur kaffe-ånde kunne snuppe en enkelt lille pille, og pludselig ville lange nætter med bøgerne og computeren føles som en leg. Lyder både smart og skræmmende – og blandt mange universitetsstuderende i USA er det faktisk virkelighed. Her er det nemlig ret almindeligt at kaste sig over koncentrationsskærpende og opkvikkende adhd-medicin som Ritalin og Adderall, når der er brug for en ekstra indsats.

”I USA fik jeg fornemmelsen af, at dem, jeg talte med, enten gør det her selv eller kender nogen, der gør det. Jeg fik også fornemmelsen af, hvor nemt og accepteret det er at bruge adhd-medicin som optimering,” fortæller Margit Anne Petersen, der er ph.d.-studerende ved Sektion for Samfundsfarmaci på Institut for Farmaci. Her forsker hun i, hvilken rolle adhd-medicin spiller i hverdagen for raske universitetsstuderende.

Problem eller ej?

At raske mennesker bruger medicin til at forbedre sig selv, har man i mange år set inden for f.eks. sportsverdenen, hvor cykelrytternes doping måske er det mest kendte eksempel. Men at vi nu også tager medicin i brug for at forbedre vores mentale kapacitet, er en ny udvikling, som det er vigtigt at forstå, siger Margit Anne Petersen.

”Uanset om man synes, det er problematisk eller ej, at ellers raske mennesker bruger medicin for at præstere bedre, så er det et udtryk for forandringer i samfundet og forandringer i vores selvopfattelse og opfattelsen af menneskelige begrænsninger. Vi må prøve at forstå de her forandringer, så vi kan tage

højde for dem,” forklarer Margit Anne Petersen og tilføjer, at der selvfølgelig også er sundhedsfaglige bekymringer: Er det f.eks. overhovedet sikkert at bruge medicin tiltænkt syge mennesker til raske mennesker?

”Mine kolleger med sundhedsfaglig baggrund fortæller, at der er mange bivirkninger ved det, og vi ved hverken, om det er sikkert på langt sigt, eller om det reelt giver en forbedring. Man kan jo ikke måle, om eksamensopgaven ville have været lige så god uden f.eks. ritalin,” forklarer forskeren.

Tre år og masser af interviews

I sit studie har Margit Anne Petersen brugt kvalitative metoder til at komme tæt på universitetsstuderende i henholdsvis New York og København for at undersøge deres forhold til adhd-medicin som såkaldt præstationsoptimering. Hendes studie er opbygget på følgende måde:

- Først interviewede hun seks udvekslingsstuderende fra USA, Canada og Australien, der studerede i København. Dette var tænkt som en forundersøgelse, der skulle give et indledende indblik i brugen af – og holdningen til adhd-medicin.
- Før opholdet i USA interviewede Margit Anne Petersen cirka 15 danske studerende, hvoraf kun to-tre stykker ville fortælle om eget forbrug af adhd-medicin.
- Efterfølgende blev Margit Anne Petersen tilknyttet et universitet i New York, hvor hun opholdt sig i efterårssemestret 2013. Her kom hun igennem

studievejledere og de studerendes egne netværk i kontakt med omkring 20 studerende, der gerne ville fortælle om enten eget eller venners forbrug af adhd-medicin i studiesammenhæng. Af dem fulgte hun omkring syv studerende tæt i fire måneder; både i skolen, til fester, på biblioteket og gennem mere strukturerede interviews.

- I dag har Margit Anne Petersen bearbejdet sine resultater, og hun arbejder nu med at skrive sin ph.d.-afhandling og en række videnskabelige artikler, der skal være færdige i februar 2015.

”Der er store forskelle på både forbrug og accept i Danmark og USA. Derovre er det langt mere almindeligt, og man kan sagtens tale om det. Jeg fulgte de studerende, når de skulle lave en ’all nighter’. Så sad de f.eks. på biblioteket nogle stykker sammen med bøger og computere, en flaske vand og måske en smoothie. Hver tredje eller fjerde time tog de en dosis Ritalin eller Adderall, og så arbejdede de hele natten, gik direkte til undervisning, og nogle gange gjorde de det to eller tre dage i træk. De småsnakkede måske lidt, men det var også normalt at sige ’I’m on Adderall’, og så vidste alle, at man ikke var snakkesalig, men bare ville arbejde,” fortæller Margit Anne Petersen.

I Danmark oplevede hun, i modsætning til den åbne tilgang i USA, at det var meget svært at få de studerende til at snakke om medicinbrugen. Folk kendte som regel nogen, der tog ritalin eller havde prøvet det, men de færreste ville snakke om det. Og de 3-4 studerende, der valgte at medvirke og snakke, var ofte lidt utrygge og nervøse, når de skulle mødes med forskeren, og havde brug for ekstra forsikring om anonymitet.

”Det er svært præcist at forklare, hvad grunden til forskellene er, men jeg tror, det hænger sammen med flere ting. I USA er antallet af personer, der diagno-

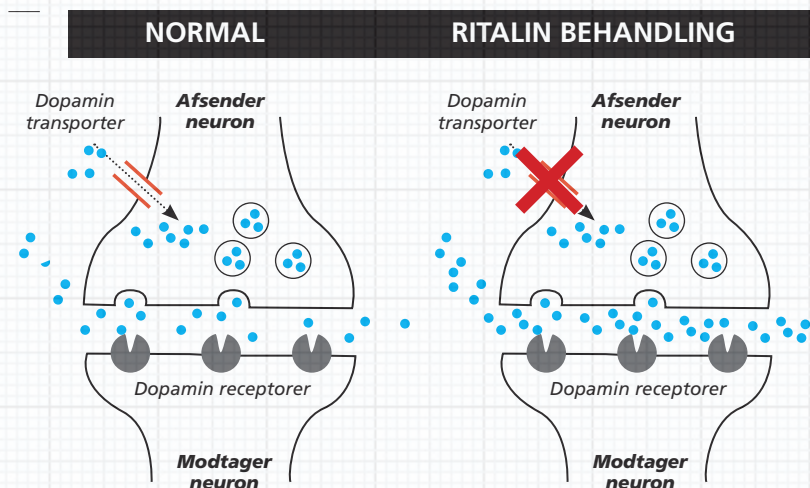
>

OM FORSKEREN:



Margit Anne Petersen blev student fra Christianshavns Gymnasium, og drømte i mange år om at blive journalist. Hun ville dog gerne mere i dybden med mennesker og deres historier, og derfor blev hun antropolog. Først arbejdede hun som konsulent i en privat virksomhed, der løste opgaver for virksomheder og institutioner, der ønskede at vide

mere om deres brugeres, kunders eller medarbejders vaner, værdier og ønsker, men på et tidspunkt blev hun involveret i et forskningsprojekt, og i forskningsverdenen fandt hun sin rette hylde. I dag er hun en del af et tværfagligt farmaceutisk forskningsmiljø – samfundsfarmaci – hvor fokus er på samfundsmæssige og sociale aspekter ved lægemidler.



Ritalin binder til dopamintransportører, og hæmmer deres funktion. Det er illustreret med det røde stopskilt. Den hæmmende effekt betyder en øget mængde dopamin i synapsen, vist som rummet mellem de to neuroner, og det medfører en øget stimulation af dopaminreceptorerne.

stices med adhd steget voldsomt, og de studerende ser sådan på det, at når så mange får medicinen dagligt, så kan det nok ikke skade dem at bruge det en gang imellem. Desuden er det i USA mere accepteret at gøre alt for at blive den bedste, mens vi i Danmark stadig er præget af lighedstankegangen... i hvert fald lidt endnu..." fortæller Margit Anne Petersen.

Spørgsmål til fremtiden

Både stigningen i adhd-diagnoser og accepten af at ville være bedst er dog tendenser, vi også ser i Danmark. Derfor tror forskeren, at vi vil se flere, der bruger adhd-medicin som præstationsoptimering herhjemme fremover. Men formentlig ikke så mange som i USA:

"Der er virkelig mange, der gør det her i USA. Jeg tror ikke, det bliver lige så meget herhjemme, for det er min fornemmelse, at der er andet og mere i det end accept og normalisering. I USA har de en anden arbejdsetik og andre måder at præstere på. Der er store kulturforskelle, som jeg tror spiller en rolle, og de vil ikke sådan lige ændre sig. Men det er selvfølgelig et spørgsmål til fremtiden, hvor normalt det vil blive herhjemme," siger Margit Anne Petersen.

Selv vil hun gerne bidrage til at besvare spørgsmålet, og hun håber, at hun i et kommende forskningsprojekt kan sætte mere fokus på Danmark og brugen af adhd-medicin herhjemme.

"Det er som sagt stadigvæk ikke velanset at kæmpe indædt for at være den bedste her i Danmark, men det bliver især tydeligt, når det kommer til at bruge medicin til at forbedre sig. I USA brugte nogle unge eksemplet, at ingen vil løfte et øjenbryn over, at man sørger for at have den bedste computer eller andre vigtige hjælpemidler, så derfor er det naturligt at sørge for at have den optimale hjerne også. Den sammenligning optræder ikke herhjemme. Der er altså mange forskelle, der ikke lige kan forklares, og det vil jeg gerne arbejde videre med at forstå," slutter Margit Anne Petersen. ■

Kvalitativ vs. kvantitativ forskning

Meget af den forskning, der bliver lavet på det farmaceutiske område og inden for biologi og kemi, er klassisk naturvidenskabelig og kvantitativ forskning. Det vil sige forskning, der gør forskningsfeltet målbart. Kvantitative metoder vægter indsamling af større mængder af "hårde" data, dvs. oplysninger, der umiddelbart kan måles og kvantificeres. I kvalitativ forskning ser forskeren sit forskningsområde som et objekt, og forskningen er ofte styret af en hypotese.

Margit Anne Petersens forskning er derimod kvalitativ, det vil sige, at hun ønsker at undersøge en række forhold, som er vanskelige at iagttage og måle, men kræver indlevelse og forståelse. I kvalitativ forskning ser forskeren sit forskningsområde som et subjekt, og forskningen er ofte eksplorativ, det vil sige åben i sit udgangspunkt. I et kvalitativt forskningsprojekt fokuserer man på færre personer, end man gør i et kvantitativt projekt. Til gengæld går man mere i dybden med de personer, man undersøger for at forstå deres værdier, vaner og holdninger til deres omgivelser.

SRP-inspiration

- Kombiner f.eks. biologi og samfundsfag og diskuter den biologiske funktion af ritalin i en samfundsfaglig kontekst.
- Se på anvendelsen af ritalin ved at kombinere biologi og psykologi.
- Hvis du vil lave SRP-øvelser hos os, så kan du læse om mulighederne for det på pharmaschool.ku.dk/SRP.



RELATERET LÆSNING

<http://www.farma.ku.dk/index.php/Unge-kvinder-bruger-smertestil/5320/0/>
<http://www.farma.ku.dk/index.php/Teenageres-brug-af-smertestil/11792/0/>
<http://www.farma.ku.dk/index.php/Boern-og-unge-bruger-mere-medi/1500/0/>
<http://www.farma.ku.dk/index.php/Medicinforbrug-og-social-posit/1494/0/>

"Billeder på Integration - Kulturmøder, samfundsforandringer og projektmøder", Margit Anne Petersen og Stine Simonsen Puri, Systime, Århus 2012

En af lægemidlernes fornemste opgaver er at hjælpe os, når vi har ondt.

Men vi reagerer alle forskelligt på smertestillende medicin, og nogle får slet ikke gavn af den. Nu forsøger forskere gennem samarbejde og ved at bruge de nyeste metoder at hjælpe den gruppe patienter, der ikke kan slippe for smerterne.

Du kender garanteret én, der altid slår sig. Én, der ikke engang kan tåle at støde sammen med en flue uden at pive. Én, der meget let oplever smerte. Ja? Det har måske undret dig, eller du har tænkt, at din ven er sådan lidt pylret?

Men det er ikke nødvendigvis rigtigt. Oplevelsen af smerte er nemlig lige så individuel som tøj – eller kærestesmag. Og fordi smerte langt fra er én ting, er det at behandle dine, mine eller andres smerter en temmelig svær opgave. For vores smerter er forskellige, og vi reagerer tilmed forskelligt på forskellige slags smertemedicin. Derfor spilder samfundet hvert år mange millioner på medicin, der ikke giver den ønskede effekt, men hvad værre er, så går der mange mennesker rundt med kroniske smerter, som enten ikke oplever, at deres smerter bliver lindrede, eller som får massive bivirkninger af den medicin, der er til rådighed.

Og hvad gør man så lige for at hjælpe disse mennesker? Jo, man starter et forskningsprojekt, hvor man finder de klogeste hoveder i hele Danmark inden for en lang række områder, der har med smerter at gøre, sætter dem sammen og beder dem bruge deres forskellige kompetencer til at nå et fælles mål:

”Det ultimative mål er at finde et lægemiddel, der fjerner smerter helt uden at give bivirkninger. Og det kommer nok til

at tage lang tid, meget længere tid end vi har til rådighed. Heldigvis kan vi også komme rigtig langt, hvis vi kan lære at genkende de personer, der får glæde af smertemedicin og dem, der ikke gør,” fortæller Lona Louring Christrup, der er en af kræfterne bag det store projekt, der har deltagere fra adskillige universiteter og den farmaceutiske industri.

Systematisk arbejde er vejen frem

Lona Christrup og hendes kolleger arbejder med de mest udbredte lægemidler mod smerter, nemlig opioider – du kender dem blandt andet som morfin, der er i nær familie med heroin. Omkring 6 % af danskerne tager morfin mod smerter, og så kan du selv forestille dig, hvor mange millioner mennesker, det mon drejer sig om på verdensplan.

”Problemet er altså bare, at når lægerne giver en patient morfin eller et andet opioid, så ved de ikke, om han eller hun bliver smertelindret eller bliver dårlig og kaster op. Derfor leder vi i projektet efter såkaldte biomarkører, der kan afsløre, om reaktionen vil være positiv eller negativ,” forklarer Lona Louring Christrup.

Gode intentioner og store mål er selvfølgelig vigtige. Men hvordan kommer man fra tanke til handling? Forskningsprojektet ved navn MultiPAIN griber problemet - at finde ud af, hvem der reagerer godt

OM FORSKEREN:



Lona Christrup Louring gik i gymnasiet på Aarhus Katedralskole. Den gang drømte hun om at komme til at arbejde på et apotek – det var den specielle lugt og alle krukkerne med lægemidler, der fascinerede. Det blev dog forskerlivet, der vandt, og det skyldes især friheden til at vælge, hvad man vil arbejde med.



PÅ **JAGT EFTER** DET SMERTEFRIE LIV

”Lykkes vi med det her, vil mange mennesker få en langt bedre smertebehandling, og samfundet vil spare enormt mange penge, der ellers ville gå til medicinudgifter, tabt arbejdsfortjeneste, pensioner og øget kontakt til sundhedsvæsenet,” understreger Lona Louring Christrup.

eller skidt på opioider - systematisk an:

1. Først er det nødvendigt at forstå den basale fysiologi i nervesystemet og fordøjelseskanaalen.
2. Så skal forskerne have styr på, hvordan smerter egentlig rejser i kroppen, fra vævet så langt ude som fingre og tæer til centralnervesystemet og hjernen – og tilbage igen.
3. Efterfølgende vil de undersøge, hvordan opioider opfører sig i nervesystemet og fordøjelseskanaalen.
4. Med alt det basale – grundforståelsen – på plads, kan forskerne bruge al denne nye viden til at identificere genetiske, farmakologiske og fysiologiske biomarkører, der siger noget om opioidets virkning.
5. Til sidst håber de på at udvikle en statistisk model, baseret på de mange indsamlede data, der kan forudsige, om et givent opioid vil være effektivt på det enkelte menneske.

”Hvis det var en simpel opgave, havde nogen nok gjort det før. Morfin har været brugt til smertebehandling i mere end 200 år, men det er først nu, med alle de nye analysemetoder i laboratoriet, at man kan komme helt ned på molekylært niveau. Drømmen er at kunne nå til, at man blot skal tage en blodprøve og så kan måle, hvordan den enkelte vil respondere på morfin,” siger Lona Christrup.

Bredt samarbejde giver bedst resultat

Planen er, at projektet først arbejder med in vitro-modeller, altså cellemodeller; efterfølgende med raske forsøgspersoner og til sidst, når forskerne forhåbentlig

har fundet en række gode biomarkører, patienter med smerter efter operationer og til sidst de rigtig svære patienter med kroniske smerte.

De dele af projektet, der gør brug af raske frivillige, finder fysisk sted hos professor Asbjørn Drewes på Aalborg Universitetshospital. Asbjørn Drewes er initiativtager til MultiPAIN projektet og råder over et stort smerteforskningslaboratorium. Her kan man udsætte forsøgspersonerne for en smerte, der er nøjagtigt designet til at simulere lige den type smerte, man ønsker, og så kan man behandle dem med enten placebo – altså et ’snydestof’ uden effekt – eller et morfinlignende stof. Forsøgspersonerne skal så vurdere deres smerte på en såkaldt VAS score, der går fra smertefri (0) til de værst tænkelige smerter (10). Det kan forskerne bruge til at kortlægge, hvilken slags smerter (der er nemlig forskellige slags smerter. Læs mere i artiklen ’Kræftpatienters smerter kræver særlig behandling.’), et bestemt opioid virker godt på. MultiPAIN handler altså både om at finde ud af, hvem der reagerer godt på bestemte stoffer, og hvilke slags smerter, et bestemt stof virker på.

En anden projektpartner er professor Dan Stærk, der til hverdag arbejder med det ambitiøse mål at kortlægge alle de små molekyler, der findes i et menneske.

”Hans idé er, at vi har en gruppe, der responderer på morfin og én, der ikke gør. Så tager han prøver fra alle i de to grupper, analyserer deres molekyler og sammenligner resultaterne. Han leder altså efter noget, der er forskelligt fra

gruppe til gruppe, og som kan bruges som biomarkør for effekten af morfin på den enkelte,” siger Lona Louring Christrup.

Hun understreger, at det smertefrie liv for personer, der i dag er plaget af kroniske smerter, desværre ikke er lige om hjørnet. Men med en tværfaglig tilgang, der trækker på de nyeste teknologiske landvindinger, er smertegåden tættere på sin løsning end nogensinde før. ■



Omkring 6 % af danskerne tager morfin mod smerter, og så kan du selv forestille dig, hvor mange millioner, det mon drejer sig om på verdensplan.

Hvad er en biomarkør?

En biomarkør er en biologisk markør af en bestemt tilstand, sygdom eller tilsvarende. Inden for mange kræftformer, for eksempel brystkræft, er biomarkører udbredte. For eksempel ser man ved brystkræft på, om hormonreceptorerne ER og PR findes i patientens tumor. Den viden bruger lægerne til at vælge den bedste behandling til patienten, fordi man ved, at tumorer med netop disse hormonreceptorer reagerer godt på en bestemt type behandling.

Da heroin var et vidundermiddel

Morfin blev isoleret fra råopium første gang i 1806, og blev umiddelbart efter brugt til at smertebehandle mennesker. Bagsiden af medaljen kom ca. 50 år senere, efter den Fransk-Tyske krig. Soldater, der var blevet sårede og smertebehandlet med morfin, vendte hjem med "soldiers disease" – det vi i dag betegner som opioidafhængighed. Afhængigheden manifesterer sig på to måder: dels ved en kortvarig, men ekstrem lykkefølelse, dels ved at abstinenssymptomer.

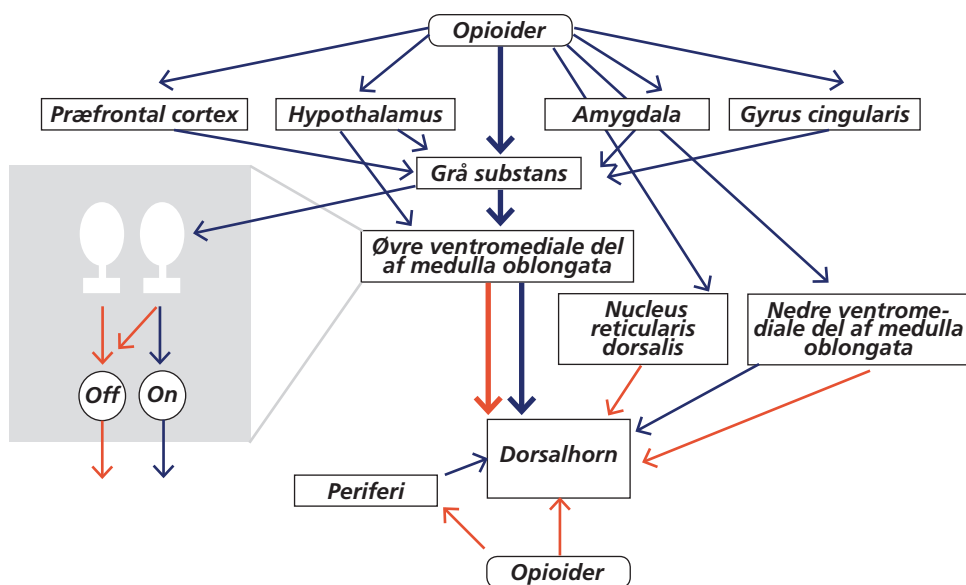
For at løse problemet med morfinafhængigheden, forsøgte man i slutningen af 1800-tallet kemisk at ombygge morfinen for at slippe af med de vanedannende egenskaber. Man havde lige inden haft

held med at slippe af med et andet smertestillende lægemiddelstof kedelige egenskaber: Ved at koge salicylsyre med eddikesyre, blev det omdannet til acetylsalicylsyre (aspirin). Denne succes gentog man med morfin. Resultatet var heroin, der i dag er kendt som det mest vanedannede opioid. Men allerede året efter kunne man købe heroin hos købmanden, som et middel mod hoste, tuberkulose og som et smertestillende, ikke vanedannende alternativ til morfin. I årene herefter blev mange mennesker dybt afhængige af det nye "vidunderstof", og i 1917 blev stoffet totalt forbudt i USA.

Det hører med til historien, at de kemikere, der skabte heroin, ikke havde en eneste chance for at vide, hvilken skade de kom til at gøre.

Illustrationen viser de vigtigste steder i hjernestamme og forlænget rygmarg, hvor opioider påvirker smerter. Blå pile indikerer en stimulerende effekt, mens røde pile indikerer en hæmmende effekt. Opioider stimulerer bl.a. neuroner i den præfrontale cortex (PCF) og hypothalamus. Gennem indirekte stimulation af neuroner i hjernens grå substans, er opioider involveret i det nedadgående smertekontrolsystem. Sådan kan de modulere smertefulde input på rygmargsniveau. Opioider stimulerer også direkte neuroner i den grå substans, der sender besked videre til den øvre del af medulla oblongata (RVM), og derfra videre til dorsalthornet. Venstre side af diagrammet viser opioiders effekt på tændsluk-celler i RVM. ◀

SÅDAN PÅVIRKER OPIOIDER SMERTER:



RELATERET LÆSNING

<http://www.farma.ku.dk/index.php/Kombinationslaegemiddel-reduce/11790/0/>
<http://www.farma.ku.dk/index.php/Laegemidler-mod-kronisk-smerte/1495/0/>
<http://www.farma.ku.dk/index.php/Morfin-nye-aspekter-ved-200/2610/0/>

KRÆFTPATIENTERS SMERTER KRÆVER SÆRLIG BEHANDLING



Kronisk smerte er ikke bare ét simpelt signal, men opstår i et netværk af forskellige påvirkninger, som forskerne hele tiden bliver klogere på. Ny forskning viser for eksempel, at kroniske smerter hos kræftpatienter kræver anderledes behandling end andre typer af kroniske smerter.

Verden er langt fra altid et retfærdigt sted. Mange kræftpatienter må slås med både en livstruende sygdom og svære smerter, der er et resultat af enten kræften eller af den behandling, de får for den – nogle gange begge dele. Især for patienter med 'fremskreden' kræft, det vil sige kræft, der har spredt sig fra udgangspunktet, er smerter et stort problem.

Når kræft spreder sig, river kræftceller fra for eksempel en tumor i brystet sig løs, og vandrer med blodet rundt i kroppen, indtil de hæfter sig fast et nyt sted og danner såkaldte metastaser. Ofte sætter de vandrende celler sig i knoglerne, hvor de danner knoglemetastaser. Langt størstedelen af patienter med kræft, der er spredt til knoglerne, lever med moderate til svære smerter.

Desværre kræver så svære smerter ofte store doser smertestillende medicin. Det mest almindelige valg er de klassiske opioider (Læs artiklen 'Jagten på det smertefrie liv'), men på grund af de svære smerter er dosis ofte så høj, at mange af patienterne får bivirkninger, der er så slemme, at de må stoppe med – eller skære kraftigt ned på den smertestillende behandling. For de patienter, der ikke kan tåle de høje doser af de klassiske opioider, kan man forsøge at behandle med såkaldte 'dual-action'

stoffer, som hos nogle patienter giver færre bivirkninger. Et eksempel på et sådan et stof er tapentadol.

Dual-action stoffet tapentadol virker på flere fronter:

- På samme måde som de klassiske opioider skruer stoffet ned for smertesignalet ved at påvirke en bestemt type af smertereceptorer. Disse receptorer er en del af den smertemekanisme, der kaldes det ascenderende (opadgående) smertesystem. Navnet kommer af, at nerve-beskederne rejser fra et sted i kroppen via rygmærven og op til hjernen, f.eks. fra et ben til hjernen.
- Samtidig har tapentadol en effekt på genoptagelsen af stoffet noradrenalin, der også har en smertestillende effekt. Denne effekt er en del af det system, som kaldes descenderende (nedadgående), fordi det går fra hjernen og ned i rygmærven. Det descenderende systems funktion er normalt at hæmme smertesignalet.
- Den synergistiske effekt betyder, at hvert af stofferne kan gives i lavere dosis end normalt, men tilsammen kan de alligevel opnå den ønskede, smertestillende effekt. Den lave dosis af de enkelte stoffer betyder, at der er mindre risiko for bivirkninger.

Præcis hvordan det ascenderende og det descenderende system spiller sammen

for at give tapentadol den smertestillende effekt, der virker godt på nogle af patienterne med kræftsmarter, vides ikke – indtil videre. Forskerne er selvfølgelig nysgerrige, og en af dem, der forsøger at finde svaret, er ph.d. studerende Sarah Falk fra Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi.

Sarah Falk har som en del af sin afhandling undersøgt hvilke mekanismer, der er involveret i den smertestillende effekt, som tapentadol har på smerter fra kræftmetastaser i knoglerne. Hendes resultater bekræfter stoffets smertestillende effekt, men de viser også, at behandlingen af kræftsmarter måske kræver en helt anden tilgang end den, der er udbredt i dag.

"Førhen har man prøvet at putte kræftsmarter ind i de to klassiske hovedkategorier af kroniske smerter, de neuropatiske (skyldes skade på nerver) eller de inflammatoriske (skyldes betændelsestilstand) smerter. De sidste de sidste par år er det dog blevet klart, at nogle mekanismer ved kræftsmarter er helt anderledes, og mit studie viser, at mekanismerne bag kræftsmarter ikke ligner dem, man ser ved andre kroniske smerter," siger Sarah Falk.

Forsker baglæns

Forskning i lægemidler handler meget



OM FORSKEREN:



Sarah Falk gik på Odsherreds Gymnasium, og drømte om at arbejde enten med biologi eller tal. Biologien vandt på grund af en livslang fascination af hjernen, og uddannelsesvalget faldt på molekylær biomedicin. Uddannelsen er designet specifikt med henblik på at træne de studerende til at forske, og det var derfor

naturligt for Sarah Falk at fortsætte som ph.d.-studerende. Sarah Falk sammenligner forskerarbejdet lidt med at være detektiv; det handler om at finde ud af ting, ingen andre vidste før.

ofte om at se fremad: finde nye mål i kroppen, man kan sende lægemidlerne efter, udvikle nye, effektive stoffer og til slut undersøge om de nyudviklede stoffer virker og er sikre. Men nogle gange går forskningen også den anden vej, og det er Sarah Falks projekt et eksempel på.

Den unge forsker var egentlig i England for at arbejde med en gruppe eksperter inden for en bestemt elektrofysiologisk metode, der kan bruges til at undersøge nerver direkte i bedøvede forsøgsdyr. Under hendes ophold blev forskningslederen kontaktet af en italiensk læge. Lægen ville gerne have en forklaring på, hvorfor lægemidlet tapentadol tilsyneladende havde en god effekt i nogle af de patienter med kræftsmarter, som havde problemer med at tåle behandlingen med de klassiske opioider. Opgaven med at besvare hans spørgsmål fik Sarah Falk, og ved hjælp af den avancerede metode, hun var i England for at lære, gik hun i gang med at lede efter svaret.

"Jeg ville undersøge, hvilke smertemekanismer, der var vigtigst for den smertestillende effekt hos patienterne med kræftsmarter, for så ville jeg kunne sammenligne resultaterne med, hvordan tapentadol virker i andre typer kroniske smerter. Jeg brugte metoden 'in vivo elektrofysiologi' til at undersøge enkelte nerveceller i rygmarven på bedøvede rotter. Med den metode kan man undersøge nervecellernes reaktion på smerter og smertestillende medicin i et helt nervesystem, mens rotten stadig er levende," fortæller Sarah Falk.

I forsøget brugte Sarah Falk en gruppe bedøvede forsøgsrotter, der havde kræft i den ene lårbensknogle. Ved hjælp af de avancerede målinger kunne hun registrere, hvordan smerterne fra kræftmetastaserne i dyrenes lår viste sig som forandringer i rygmarven. Efter at have fundet det helt rigtige sted at måle signalet fra benet, behandlede hun de bedøvede rotter med tapentadol. Derefter målte hun igen på nervecellerne for at se, hvordan stoffets smertehæm-

mende effekt påvirkede de signaler, der går fra benet ind til rygmarven.

"Når man har kræftsmarter, kan vi se, at nervecellerne i rygmarven bliver hyperaktive, og overreagerer på mange af de stimuli, vi tester med, for eksempel tryk og varme. Men vi kunne også se, at tapentadol fik nervecellerne til at falde til ro og reagere mindre kraftigt. Det bekræfter stoffets smertestillende effekt, som lægen også kunne se i nogle af sine patienter. Næste skridt for mig var at se på, hvordan tapentadols synergistiske effekt påvirkede kræftsmarterne i forhold til, hvordan stoffet påvirkede almindelige, kroniske smerter. Forskellene kan nemlig vise noget om mekanismerne bag smerterne," forklarer Sarah Falk.

Andre mekanismer kræver andre behandlinger

Derfor tog Sarah Falk to andre stoffer, naloxone og atipamezole, der hver virker på et af de smertesystemer, som tapentadol også virker på – bare modsat. De to stoffer skruer op for smertesignalet i hvert sit system. Det kunne forskeren gøre uden at skade dyrene, fordi de var fuldt bedøvede under hele forsøget. Rotterne, der havde fået tapentadol, blev så delt i to grupper, og så fik den ene gruppe det ene stof og den anden det andet.

"Så kunne vi se, at tapentadolen ved kræftsmarter tilsyneladende mest påvirker det ene system, nemlig det ascenderende system, mens en mindre effekt på det descenderende system giver et ekstra pift. Og det er interessant, når man sammenligner resultatet med lignende undersøgelser af andre former for kroniske smerter. I almindelige, kroniske smerter bidrager påvirkningen af de to systemer lige meget til smertelindringen. Resultaterne ligner faktisk mere det man ser, hvis man undersøger tapentadols effekt på akutte smerter," fortæller Sarah Falk. Forsøget underbygger teorien om, at der er andre mekanismer på spil ved kræftsmarter end ved almindelige, kroniske smerter. Og det kan være en del af for-

klaringen på, at standardbehandling til patienter med kroniske smerter ikke altid giver god effekt hos kræftpatienter.

"Resultatet kan bruges til at understrege, at man nok aldrig kan give patienterne med svære kræftsmarter en optimal smertebehandling, så længe man behandler dem med smertestillende stoffer, der er udviklet til behandling af andre kroniske smerter – for mekanismerne bag smerterne er anderledes. Skal de have en virkelig god behandling mod deres smerter, må vi finde ud af præcis, hvad der foregår, og hvilke mekanismer, der er involverede," understreger Sarah Falk.

Den unge forsker vil meget gerne arbejde videre med området, men er afhængig af, at nogen vil finansiere forskningen. Og her kan studiet forhåbentlig også bidrage.

"Mit studie bringer os ikke langt i forhold til at finde en løsning i form af et nyt lægemiddel, der er skræddersyet til de mekanismer, der er på spil ved kræftsmarter.

Men det kan bruges til at understrege overfor patienterne, lægerne og forskerne, at kræftsmarter er anderledes end andre typer smerter, og de derfor kræver en anden behandling.

Rent forskningsmæssigt kan studiet også være med til at gøre det nemmere at få økonomisk støtte, så vi kan forske videre og på langt sigt udvikle bedre smertebehandling for den her gruppe patienter," siger Sarah Falk. ■



RELATERET LÆSNING

<http://www.farma.ku.dk/index.php/Naar-kræft-goer-ondt-i-knogle/5324/0/>
<http://www.farma.ku.dk/index.php/Smerteforskning-chili-con-car/5322/0/>
<http://www.farma.ku.dk/index.php/Genetik-kan-forudsige-foelsomh/10008/0/>

Sådan virker nerver

Den type nerveceller, der sender smertesignalet gennem kroppen, hedder nociceptorer, og de er en del af de sensoriske nerver, altså de nerver der "mærker ting". De sidder ude i det, forskerne kalder 'periferien', for eksempel i et ben eller helt ude i huden. Derude bliver nerven udsat for en impuls, for eksempel på grund af et tryk eller varme. Når nervecellen oplever en impuls, sender den et elektrisk signal, kaldet et aktionspotentiale, hele vejen igennem en slags ledning kaldet et axon. Axonet ender inde i rygmarven, der er en del af det centrale nervesystem. Her bliver aktionspotentialerne fra mange forskellige nerveceller samlet, fortolket, og sendt videre op til hjernen, hvor vi oplever en reaktion.

Nemme øvelser

For at opleve, hvor individuelle smerter er, kan I skiftes til at stikke hånden ned i et isbad, og tage tid på, hvornår I hver især synes, det gør ondt. Dog maksimalt 3 minutter! Ellers risikeres forfrysninger.

En anden øvelse kan være at bruge en skala fra 1-10 til at vurdere, hvor ondt I hver især synes et bistik, et papercut eller en almindelig hovedpine gør. Skriv eventuelt ned på et papir, så I ikke påvirker hinanden, og diskutér bagefter jeres vurderinger i klassen. At vurdere smerter på en skala fra 1-10 kaldes en VAS-score, og denne skala bruges af forskere og i sygehusvæsenet over hele verden til at vurdere smerter.

SRP-inspiration

- Kombiner f.eks. biologi og fysik og se på et stofs betydning for signaldannelse i et axon. Suppler evt. med et eksperiment og perspektivér til problemstillingen i tapentadols forskellige virkning på de to signalveje.
- Hvis du vil lave SRP-øvelser hos os, så kan du læse om mulighederne for det på pharmaschool.ku.dk/SRP.

SÅDAN OPSTÅR KRÆFTSMERTER

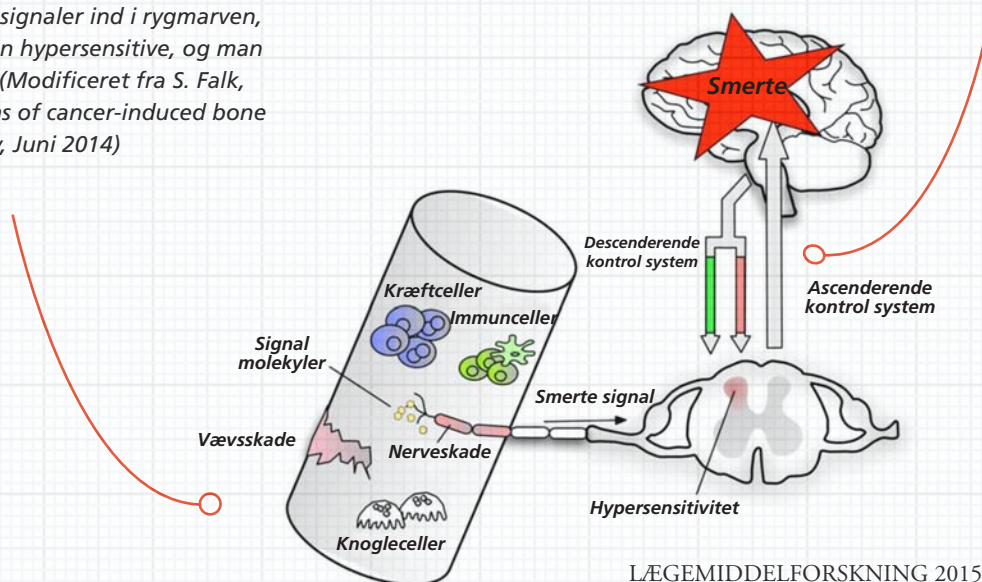
I takt med kræftcellerne vokser i knoglen, sker en masse forskellige ting på en gang, der alle sammen kan være med til at forårsage smerter. F.eks. kan kræftcellerne beskadige nerverne, så det forårsager smerter. Mens kræftcellerne vokser, udskiller de desuden en masse forskellige signalmolekyler, der kan påvirke de andre celler i knoglen. Signalmolekylerne kan stimulere knogleceller til at nedbryde knoglen, så knoglen begynder at gå i stykker. De kan også påvirke de smerteopfattende nerveceller, nociceptorerne, så de sender smertesignal ind i rygmarven.

Immunforsvaret kan også spille en rolle, for når knoglen og nerverne bliver beskadiget, tiltrækker det immunceller. Immuncellerne fungerer blandt andet som "opryddere", og de vil forsøge at fjerne det væv, der er blevet ødelagt, frigiver også signalmolekyler, der kan give smerter. Der er altså rigtig mange forskellige ting, der sker på en gang, og som påvirker hinanden, når kræften vokser i knoglen. Det medfører, at der bliver sendt signaler ind i rygmarven, som gør nervecellerne i rygmarven hypersensitive, og man ender med at have kronisk ondt. (Modificeret fra S. Falk, Pain and Nociception: mechanisms of cancer-induced bone pain, Journal of Clinical Oncology, Juni 2014)

FORSKELLIGE SMERTESYSTEMER

Når der sker skade på vævet i den perifere del af kroppen f.eks. hånden, opfattes det af såkaldte nociceptorer; nerveceller specialiseret i at opfatte smerte. Nociceptorerne sender et elektrisk signal videre ind i rygmarven. Afhængig af hvor stort et område, der udsættes for smerte, eller hvor kraftig stimulansen er, sendes flere eller færre elektriske signaler ind i rygmarven. I rygmarven fortolkes og afkodes signalerne, inden de sendes videre op til hjernen, hvor vi registrerer smerten.

Dette system kaldes det ascenderende system, og styrer hvor kraftigt et smertesignal, der sendes op til hjernen. Det descenderende system sender signal fra hjernen, og tilbage ned i rygmarven, og kan på den måde være med til at påvirke, hvor meget af det perifere input, der sendes videre op til hjernen via det ascenderende system.



FREMTIDENS MEDICIN KAN BLIVE 5-i-EN



Form og indhold er næsten lige vigtigt, når det kommer til at lave effektiv medicin. Den rigtige 'indpakning' af et stof er afgørende for effekten. Og bliver forskerne rigtig dygtige til at 'pakke' stofferne ind, kan vi måske i fremtiden få skræddersyet medicin, hvor adskillige stoffer ligger i én lille tablet.

På Institut for Farmaci summer og brummer det fra de åbne døre til laboratorierne, når man går gennem gangen. Lydene kommer fra en højt avanceret maskinpark til forskning i lægemidler. Og det er der god brug for, for de forskere, der til hverdag arbejder her, arbejder ikke ligefrem med simple ting. Tværtimod. Se blot på forsker og professor Thomas Rades, der bruger det meste af sin tid på at tolke de resultater, der bipper ud af maskinerne i ekspresfart – hans mål er at komme tættere på svarene på nogle af de mange ubesvarede spørgsmål, der stadig findes om medicin og lægemidler.

Thomas Rades og hans kolleger arbejder hver dag med såkaldt 'lægemiddelformulering' – det vil sige, hvordan man kommer fra et lægemiddelstof til medicin (læs om forskellen på de to ting i faktaboksen; Hvad er forskellen på Lægemiddelstoffer og medicin?) ved at 'pakke' stofferne rigtigt ind, f.eks. i tabletter, øjendråber eller næsespray. Målet er at sikre, at det sygdomsbekæmpende lægemiddelstof finder vej gennem kroppens veje og barrierer til den afkrog, hvor det skal virke – og uden at blive nedbrudt i kroppen inden det har virket. Målet kan også være at sikre en mere effektiv virkning.

"Her i forskergruppen arbejder vi specifikt med at gøre stoffer mere vandopløselige. Det skyldes, at den bedste måde at lave et lægemiddelstof til medicin er

i form af tabletter eller kapsler. Tabletter er nemlig billige at producere og nemme at tage for patienterne, i modsætning til f.eks. indsprøjtninger, der kræver at der er sundhedspersonale til stede, eller at patienten har fået særlig træning. Men en tablets indhold af lægemiddelstof er nødt til at kunne opløses af væsker i vores fordøjelseskanal og blive optaget, fordi lægemiddelstoffet ellers bare forsvinder ud af tarmen igen uden at have virket," fortæller Thomas Rades.

Det kan sammenlignes med, at vi spiser noget: Kroppen sørger selv for, at de vigtige ting bliver opløst og optaget, imens bl.a. fibre, der ikke bliver opløst og dermed optaget, kommer ud igen i den anden ende.

Lægemiddelstoffet skal ligesom de vigtige næringsstoffer, gå i opløsning for at kunne blive optaget og fra tarmene vandre videre ud i vores muskler og blod. Det kræver nødvendigvis, at medicinen er skruet sådan sammen, at lægemiddelstoffet kan opløses.

"I dag ser vi, at 90 % af de nye lægemiddelstoffer er små molekyler, der har problemer med vandopløselighed. Det vil sige, at de ikke umiddelbart kan opløses i fordøjelseskanalen. De lavthængende frugter på medicintræet er for længst plukket, så at sige. Det er den udfordring, vi kæmper med her på stedet," siger Thomas Rades.

Udfordringen ligger i opløseligheden

Der er især et forhold, der gør de lægemiddelstoffer baseret på små molekyler, som Thomas Rades og kollegerne arbejder med, svært opløselige.

Molekylerne kan sidde utrolig godt sammen i en krystalstruktur og går slet ikke, eller kun meget langsomt, i opløsning. Forestil dig dine fødder efter et besøg på stranden. Selvom du skyller dem i brusekabinen, bliver sandet liggende – det går ikke i opløsning. Hvis et stof, som sandet i vand, slet ikke vil lade sig opløse, forsøger forskerne at gøre det amorft. Det vil sige, at man ødelægger krystalstrukturen, så molekylerne ikke er bundet tæt sammen, men bare ligger på kryds og tværs af hinanden – nu kan man godt få de enkelte molekyler til at gå i opløsning i vand, men det varer kun indtil molekylerne "støder på hinanden" og laver krystaller igen. Det medfører, at amorfe stoffer er ret ustabile, da de altid vil søge tilbage imod at blive stabile krystaller.

Derfor kan forskerne efterfølgende blande det amorfe stof ind i et gitter af polymerer eller lave en blanding med aminosyrer til at stabilisere stoffet, fordi dette bl.a. forhindrer molekylerne i at "støde på hinanden" og gør det sværere for dem at forme krystaller.

Denne metode er Thomas Rades pionér



OM FORSKEREN:



Thomas Rades blev student fra et gymnasium nord for Lübeck i Tyskland for "maaange år siden". Han ville egentlig læse historie men blev i tvivl efter en snak med en vejleder til åbent hus. Der var nemlig ingen job inden for historie, og derfor snublede Thomas Rades, efter forslag fra sin daværende kæreste, ind på farmaceut-uddannelsen.

Og det har han ikke fortrudt: "Det bedste ved farmaci er, at området er så bredt. Man kommer til at bruge det meste af det, man har lært, og man bruger både kemi, biologi og fysik. Desuden kombinerer man hele tiden teori og praksis, fordi alting skal afprøves."

inden for, og dele af den er stadig ganske nye. Derfor arbejder han og kollegerne på et helt grundlæggende niveau, hvor de søger at forstå præcis, hvordan de amorfe stoffer opfører sig i forhold til de krystallinske stoffer, og hvordan de kan stabiliseres.

”Målet med vores arbejde er, at vi engang får så stor en grundlæggende forståelse, at vi blot ved at se på et stof i mikroskopet kan udvikle den rigtige formuleringsløsning, i modsætning til i dag, hvor vi skal prøve os frem fra gang til gang. Vi arbejder lige nu ud fra et ønske om at forstå det fysiske, kemiske og biologiske grundlag for alle de stoffer, vi arbejder med,” fortæller Thomas Rades.

Det kan være svært at forstå, hvorfor det er så vigtigt at forske i noget, der lyder så langhåret. Svaret findes i, at den grundlæggende forståelse er den helt afgørende forudsætning for, at der kan gøres fremskridt på området og laves ny medicin, der kan hjælpe os alle.

”Som sagt er vi udfordret af, at stofferne i dag generelt er svære at opløse, så hvis de skal blive til medicin, er vi nødt til at lave forskning af denne type. Det er en forudsætning for, at vi i fremtiden vil se

nye, effektive former for medicin,” siger Thomas Rades.

”Desuden tager vi mere og mere medicin; en ældre person i dag tager gennemsnitligt seks slags medicin hver dag! Det stiller store krav til den enkelte f.eks. at skulle administrere at tage én slags tablet tre gange om dagen, en anden slags én gang om dagen, en tredje slags hver anden dag. Det forringer effekten af den ellers effektive medicin, hvis den ikke bliver taget rigtigt,” fortæller Thomas Rades.

Visionen: 5-i-en tabletten

Derfor er det Thomas Rades' vision for ham selv og hele forskningsområdet at lære at kombinere flere stoffer i én tablet.

”Det er ren science fiction endnu, det jeg siger, men jeg forestiller mig, at en patient går til lægen og får en diagnose på type 2 diabetes og for højt blodtryk og et par ting til. Og for at sikre at patienten får god effekt af behandlingen, må vi lave nye former for medicin, der kan tilpasses patientens behov. Så skal de ikke tage fire tabletter, en salve og nogle dråber på fem forskellige tidpunkter, men kan nøjes med en eller to tabletter om dagen,” forklarer Thomas Rades, og fortsætter:

”Vi bliver nødt til at lære at kombinere en masse forskellige lægemiddelstoffer i en enkelt tablet. Men ikke bare sådan, at A og B nu er i én tablet frem for to – det skal være helt individualiseret. Det sker ikke lige foreløbig, og det vil kræve, at vi gør tingene på helt nye og anderledes måder. Måske skal hvert stof være i en

mikrotablet, der så mikses i en større tablet med den helt rigtige sammensætning af en robot på apoteket? Der er ingen tvivl om, at det bliver mere teknologisk med robotter og computersystemer og måske endda 3D-printere.”

Der er altså masser af udfordringer for forskerne på Institut for Farmaci, både i den nære fremtid og i den fjerne.

”Der vil altid komme nye lægemiddelstoffer og nye måder at lave dem til medicin. De seneste ti år har nano-området sneget sig ind, og vi er ikke engang begyndt at undersøge, hvor smart nanoelektronik kan være for området. Vi må løbende holde øje med andre felter som elektronik og biokemi og se, hvordan vi kan udnytte deres fund til ny, smart medicin. Vi bliver ikke færdige foreløbigt,” understreger Thomas Rades. ■



RELATERET LÆSNING

<http://www.farma.ku.dk/index.php/Fordoejelsen-af-fedtstoffer-pa/2110/0/>
<http://www.farma.ku.dk/index.php/OEget-vandploeselighed-af-lae/1504/0/>
<http://www.farma.ku.dk/index.php/Ny-metode-skal-oegel-biotilgaen/11796/0/>
<http://www.farma.ku.dk/index.php/Ordnung-muss-nicht-sein/11795/0/>

En øvelse til klassen:

Find på flest mulige former for lægemiddelformulering – f.eks. injektioner, næsespray osv.



Små og store molekyler

Forskerne deler lægemiddelstoffer op i to hovedgrupper, store og små molekyler. De små molekyler er oftest skabt i et laboratorium, mens de store molekyler ofte f.eks. er peptider eller proteiner, der enten erstatter noget som kroppen mangler, f.eks. insulin, eller som er designet til at manipulere med noget i kroppen, f.eks. vacciner. I Thomas Rades' gruppe arbejder de med små molekyler.

Hvad er forskellen på lægemiddelstoffer og medicin?

Et lægemiddelstof er et stof, der i laboratoriet har vist sig at være effektivt mod en sygdom. Men det er først, når stoffet bliver til en tablet eller en indsprøjtning, at det kaldes medicin. En hovedpinetablet, f.eks. Aspirin, indeholder lægemiddelstoffet acetylsalicylsyre, men i tabletten er der også andre ingredienser eller hjælpestoffer, der eksempelvis får tabletten til at kunne hænge sammen. Aspirin er altså medicin, mens acetylsalicylsyre er et lægemiddelstof," forklarer Thomas Rades.

SÅDAN BLIVER ET AKTIVT STOF TIL MEDICIN

På billedet ser du den meget følsomme scannings-teknologi NMR (Nuclear Magnetisk Resonans), som Hanne Mørck Nielsen og kollegerne skal bruge i det nye projekt.

At udvikle et lægemiddel er en lang og krævende proces. At stoffet virker i petriskålen, er nemlig langt fra lig med, at det også virker i kroppen. Derfor arbejder forskerne både med at forme stofferne, så de når sikkert til deres mål, og med at følge dem på vej derhen.

Der findes nok ikke særlig mange danskere, der aldrig har taget medicin af den ene eller anden type. For medicin, eller lægemidler, er en vigtig ingrediens i, at vi alle forbliver sunde. Lægemidlerne kan dræbe bakterier, de kan hjælpe os, hvis vi mangler et bestemt stof i kroppen, og de kan lindre vores smerter. Derfor er det godt at vide, at forskere over hele verden dagligt står i deres laboratorier og leder efter nye stoffer, der kan hjælpe os alle med at holde os raske.

Men der er en lang vej fra den dag, en glad forsker konstaterer, at et stof, han har ekstraheret fra biologisk materiale eller opfundet i laboratoriet, har en effekt og til den dag, din læge kan skrive dig en recept på samme stof. Mange lægemidler tager mere end 10 år at udvikle. Det skyldes blandt andet, at der i perioden fra forskeren finder et effektivt, aktivt stof, og til det kan udleveres som f.eks. en tablet i en pakke på apoteket, skal laves det, der hedder 'lægemiddel-formulering'.

Her tager forskerne det aktive stof og formulerer det; de kombinerer det med andre molekyler, der i sig selv som regel ikke har nogen effekt, og bruger dem til at optimere effekten af det aktive

stof. Nogle gange er det nødvendigt at modificere det aktive stof, dvs. tilføje et molekyle her og fjerne et atom der, for at det kan formuleres. Dette sker alt sammen med den målsætning at bevare stoffets gode effekt og sikre, at stoffet finder vej gennem kroppens mange forsvarsbarrierer, og at det bliver frigivet og optaget det helt rigtige sted.

"Problemstillingen ved design og udvikling af lægemidler er, at rigtig mange lægemiddelstoffer skal udøve deres effekt på et bestemt mål udenpå eller indeni en bestemt type celle. Men fordi kroppen ikke er designet til at optage og transportere af kroppen ukendte stof, vi vil have et bestemt sted hen, er det os som forskere, der med lægemiddelformuleringen må sikre, at stoffet når frem til det syge væv eller den syge celle," fortæller Hanne Mørck Nielsen, der er lektor på Institut for Farmaci.

Lægemiddelstoffet skal guides på plads

Til hverdag arbejder Hanne Mørck Nielsen netop med lægemiddelformulering – på fagsprog hedder hendes område 'drug delivery', men det handler altså ikke om, hvordan man transporterer kokain fra Colombia til Danmark, men

om hvordan man transporterer et aktivt lægemiddelstof fra f.eks. en tablet i tarmen til et udvalgt sted som en celle. I Hanne Mørck Nielsens forskningssektion arbejder de specifikt med biologiske lægemidler, for eksempel peptider, proteiner og nucleinsyrer.

"Der er rigtig mange alvorlige sygdomme, der skal behandles ved at levere biologiske lægemidler direkte til cellerne, for eksempel cancer eller sygdomme, hvor man mangler et bestemt enzym. Hvis man ikke rammer de rigtige steder med lægemidlet, som man bruger til behandlingen, vil der for det første ikke være den ønskede effekt, og for det andet risikerer man bivirkninger, hvis man rammer et andet sted end det ønskede," fortæller Hanne Mørck Nielsen.

Det er altså i sig selv svært at formulere et lægemiddel, så det f.eks. kan undgå at blive nedbrudt i mavesækken, passere en cellemembran eller binde på den rigtige måde det rigtige sted i cellen. En måde at guide aktive stoffer ind over en celledens membran til et bestemt sted i cellen kan være ved at bruge specifikke peptidsekvenser med den ønskede funktion. Nogle af disse kaldes celle-penetrerende peptider. Men for at det kan

>

OM FORSKEREN:



Hanne Mørck Nielsen gik på Svendborg Gymnasium. Hun var på den naturfaglige linje med en del kemi og biologi. Hun var fascineret af biologien generelt, og især hvordan kroppen kunne påvirkes af omgivelserne. Hun valgte at læse til farmaceut, og efter endt uddannelse og et job i industrien vendte hun tilbage til Københavns Universitet og Institut for

Farmaci for at tage en ph.d. grad Hun har arbejdet med sin forskning i både Holland og Schweiz

lykkes, og uafhængigt af hvilken metode man søger at forfølge, så er det vigtigt at kunne følge de lægemiddelstoffer, som man tror er rigtigt formuleret, på deres vej til målet i eller på cellen. Og det kan være meget udfordrende. Den udfordring skal Hanne Mørck Nielsen i samarbejde med flere kolleger, blandt andet professor Dan Stærk og lektor Henrik Franzyk, forsøge at tackle i et nyt forskningsprojekt.

Fluorescens skal erstattes med fluor

I dag gør forskere typisk det, at de sætter fluorescerende – altså selvlysende – molekyler på lægemiddelstoffet, så man kan se dem i en scanning. Men de molekyler er ofte store, og de har nogle andre egenskaber end lægemiddelstoffet, for eksempel når det kommer til opløselighed. Så faktisk ændrer det fluorescerende molekyle på formuleringen af lægemiddelstoffet. Man kan altså ikke udelukkende stole på de konklusioner, man kan drage om lægemiddelstoffets vej til målet, når man bruger fluorescens.

”Man er jo nødt til at kunne se, følge og måle hvad der sker, når man slipper et lægemiddelstof løs. Derfor er vores idé, at hvis vi bruger en meget følsom teknologi, der hedder NMR (Nuclear Magnetisk Resonans), vil vi kunne sætte et fluor-molekyle på lægemiddelstoffene og bruge det som pejlemærke for stoffets vej mod målet. Fluor er nemlig en meget mindre struktur, faktisk et atom, så det vil formentlig ikke påvirke lægemiddelformuleringen så meget. Dog er en del af projektet naturligvis først at

teste effekten af fluor-mærkningen på molekylets egenskaber. Hvis testene viser, at vi har ret, er de processer, metoden afslører, faktisk gældende – og vi kan i højere grad stole på konklusionerne, end når vi bruger fluorescerende molekyler,” forklarer Hanne Mørck Nielsen.

Ny forskning med store perspektiver

Forskningen i biologiske lægemiddelstoffer og deres optagelse er stadig relativt ny – før i tiden var de fleste lægemidler baseret på små molekyler, mens det er de større biologiske molekyler, der i dag vinder frem som lægemidler. Forskerne ved nu, at der er nogle funktioner i kroppen, man ikke kan behandle på andre måder, for eksempel mangel på bestemte enzymer eller hormoner.

Derfor arbejdes der hårdt på at lave bedre formuleringer af biologiske lægemiddelstoffer – for pludselig er der en række sygdomme, der vil kunne behandles, når forskerne bliver i stand til at bringe det rigtige hormon eller enzym til det rette sted i kroppen.

”Selvfølgelig er målet med vores forskning, at det skal ende med lægemidler. Men lige så vigtigt på nuværende stadie er det, at vores forskning giver os noget viden, der gør, at vi bliver klogere. Vi skal simpelthen lære at forstå mekanismerne bag optagelsen af lægemiddelstofferne, for når vi ved, hvordan tingene virker, kan vi begynde at ændre på dem. Og så vil vi være i stand til at designe nye lægemidler langt bedre fra begyndelsen,” understreger Hanne Mørck Nielsen. ■

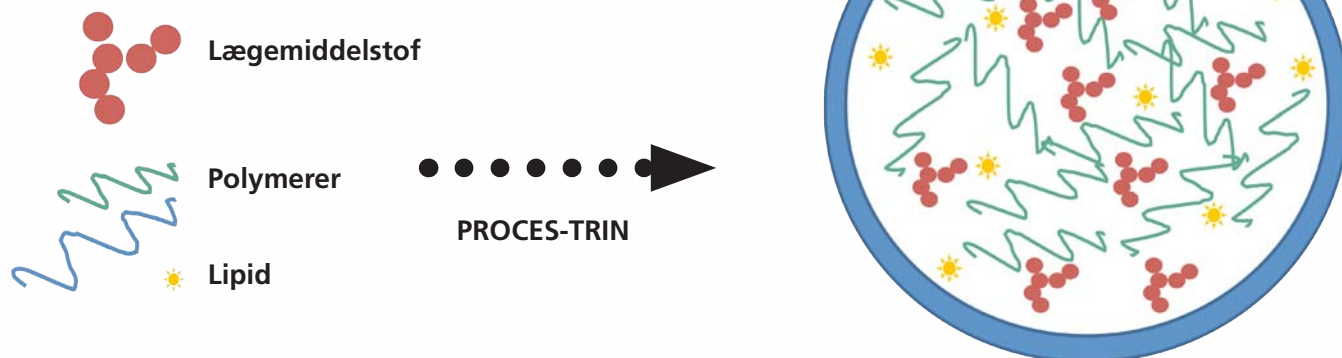
Fra lægemiddelstof til lægemiddel

Et lægemiddelstof er selve det aktive stof, der f.eks. slår en bestemt bakterie ihjel, mens et lægemiddel er det aktive stof kombineret med hjælpestoffer, der bringer stoffet det rigtige sted hen i den rigtige dosis. Et lægemiddel er altså medicin. For at komme fra lægemiddelstof til lægemiddel laver forskerne såkaldt ‘lægemiddelformulering’. Det betyder, at man integrerer kendskab til kemi og biologi og optimerer effekten af det aktive stof ved at bruge forskellige hjælpestoffer og fremstillingsprocesser.

SRP-inspiration

- Lav f.eks. SRP i biologi og fysik og dyk dybere ned i dette emne.
- Kombinér et af fagene med samfundsfag og vurder de ressourcer, der anvendes på at hjælpe folk med uheldige bivirkninger, og udgifterne til dækning af sygedage.
- Hvis du vil lave SRP-øvelser hos os, så kan du læse om mulighederne for det på pharmaschool.ku.dk/SRP.

”Selvfølgelig er målet med vores forskning, at det skal ende med lægemidler. Men lige så vigtigt på nuværende stadie er det, at vores forskning giver os noget viden, der gør, at vi bliver klogere. Vi skal simpelthen lære at forstå mekanismerne bag optagelsen af lægemiddelstoffer, for når vi ved, hvordan tingene virker, kan vi begynde at ændre på dem. Og så vil vi være i stand til at designe nye lægemidler langt bedre fra begyndelsen,” understreger Hanne Mørck Nielsen.



Når man formulerer et lægemiddel, kan og skal der oftest bruges en række hjælpstoffer for at gøre det muligt at levere det biologisk aktive lægemiddelstof hen, hvor det skal virke. Det er uafhængigt af, om der er tale om en tablet eller en nanopartikel.

I figuren er angivet et lægemiddelstof (rød), f.eks. et peptid formuleret sammen med nogle polymerer (grøn), der binder lægemidlet sammen og giver den fornødne styrke. Yderligere er der ofte tilsat andre stoffer, f.eks. lipider (gul), som har en vigtig funktion ved processering af lægemidlet. Alt dette kan være indkapslet i en skal af en anden type polymer (blå), som beskytter partiklen mod nedbrydning i mavesyren. Figur: Hanne Mørck Nielsen.

Sådan laver man lægemiddelformulering

Nogle lægemiddelstoffer kan gennem lægemiddelformulering optimeres, så de kan optages over cellens ydre membran, der omslutter cellens. Der kan f.eks. være tale om peptider, der kan optages via cellens naturlige mekanismer og samtidig designes, så de har en effekt mod bakterier, der findes inde i cellen. Cellens optagemekanismer er adskillige og indbefatter pinocytose (optag af molekyler og meget små partikler) eller phagocytose (optag af faste partikler af en vis størrelse), hvorved stoffet optages i et vesikel – en slags membranpose – der kaldes et endosom. Stoffet kan dirigeres forskellige steder hen i cellen afhængig af lægemiddelstoffets egenskaber, og hvordan det præcist er blevet optaget i cellen. Helt optimalt vil stoffet blive frigivet tæt på, hvor det skal virke, dvs. i dette tilfælde tæt på de bakterier, der findes i den inficerede celle.



RELATERET LÆSNING

http://www.farma.ku.dk/fileadmin/Publikationer/LMF/lægemedelforsk_13.pdf
http://www.farma.ku.dk/fileadmin/Publikationer/LMF/LMF2012/artikel_3.pdf
http://www.farma.ku.dk/fileadmin/LMF_artikler/LMF_2004_9.pdf
<http://www.farma.ku.dk/index.php/siRNA-fremtidens-laegemidler/1518/0/>
<http://www.farma.ku.dk/index.php/Genetisk-nanomedicin-til-behan/11447/0/>

A top-down view of a petri dish containing a dark, agar-based bacterial culture. The surface is covered with numerous small, white, pinpoint-sized colonies. In the center of the dish, there is a single, larger, irregularly shaped colony that appears more textured and slightly raised. The lighting is dramatic, with the center of the dish being brighter than the edges.

JAGTEN PÅ KONGENS EFTERFØLGER

Penicillin og andre former for antibiotika har i mange år sikret os mod sygdomme som lungebetændelse og tuberkulose. Men bakterierne er begyndt at blive modstandsdygtige, og det betyder, at behovet for nye, effektive antibiotika hele tiden bliver mere presserende.

Det var mere end almindeligt heldigt, at den britiske videnskabsmand Alexander Fleming efter en ferie fandt en efterladt petriskål med en mærkelig, mug-agtig plamage i sit laboratorium. Oprindeligt var petriskålen fyldt med stafylokokker, og kolonierne af bakterierne voksede da også lystigt, men ikke omkring den mugne plet. Det viste sig at være en effekt af penicillin, og resten er historie.

Penicillin var det første effektive lægemiddel til behandling af det, vi i dag betragter som 'harmløse' infektioner, for eksempel, lunge- og blærebetændelse samt visse typer af diarré, og i mange år troede man, at nu var dét problem løst. Men bakterier har vist sig at være særdeles tilpasningsdygtige, og i dag er antibiotikaresistens et støt stigende problem. Blandt andet derfor har EU og medicinalindustrien søsat et ambitiøst og unikt samarbejde, hvor begge parter har placeret i alt 5,3 milliarder euro i en pulje, som går under navnet "Innovative Medicine Initiative" (IMI 1 og 2). De mange penge skal bruges i perioden 2008-2024, og en stor del af dem går til et projekt, der hedder 'New Drugs for Bad Bugs' – her er der fokus på at udvikle en række lovende lægemiddelstoffer, der har potentiale til at blive til nye antibiotika.

"Skrækscenariet er, at vi på grund af resistensudviklingen inden for måske 10 år er tilbage ved tilstandene før penicillin blev udviklet i 40'erne. Så kan vi pludselig ikke behandle simple infektioner som lungebetændelse. Der er brug for nye klasser af antibiotika, der har grundlæggende anderledes virkningsmekanismer end dem, vi kender nu, hvis vi skal stoppe udviklingen," fortæller Fredrik Björkling.

Björkling, der er professor på Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi.

Sammen med kollegerne lektor Henrik Franzyk, professor John Nielsen og professor Peter Nielsen udgør han instituttets bidrag til et underprojekt til 'New Drugs for Bad Bugs' ved navn ENABLE. Her leder 28 partnere fra europæiske videnskabelige institutioner og lægemiddelindustrien efter lovende lægemiddelstoffer, der kan blive til antibiotika mod bakterier, der er Gram-negative. Den mest kendte af disse er E. coli (Escherichia coli), som blandt andet kan give mave/tarm-infektion og blærebetændelse.

"ENABLEs opgave er at gennemsnøge Europa for ideer og muligheder for at udvikle nye lægemiddelstoffer mod Gram-negative bakterier. Den sidste nye klasse af antibiotika blev introduceret i 2003, og lægemiddelstoffet, som den er baseret på, blev fundet 20 år tidligere. Så det er påkrævet med handling nu, hvis vi skal vende udviklingen," fortæller Fredrik Björkling.

Udviklingen er gået i stå

Det er nødvendigt med særlige samarbejdsinitiativer som IMI, fordi udviklingen af nye klasser af antibiotika stort set er gået i stå, understreger Henrik Franzyk. Det skyldes flere ting:

- Det er ikke en god forretning at udvikle nye antibiotika: Det er dyrt og tager lang tid – mellem 10 og 15 år i gennemsnit.
- Desuden er eksisterende antibiotika i dag meget billige, så de nye præparater skal være lige så billige for at kunne konkurrere.

- Man ved nu med sikkerhed, at alle bakterier før eller siden udvikler resistens, hvilket betyder, at en ny klasse af antibiotika kun vil kunne bruges i en kort årrække.
- Nye antibiotika vil desuden blive brugt så lidt som muligt for at udskyde tidspunktet, hvor der slet ikke er nogen andre behandlingsmuligheder.
- Bl.a. derfor har de nye antibiotika, der er kommet på markedet de senere år, primært været kendte stoffer, der er blevet modificeret en smule i den kemiske struktur. Men da stofferne grundlæggende ligner hinanden, vil resistensmekanismerne også ligne hinanden. Bakterier med resistens mod den oprindelige type antibiotika vil altså relativt hurtigt ændre deres genom, så de bliver resistente over for alle lignende typer.

Der er således behov for grundlæggende anderledes former for antibiotika, og det er sådan nogle, der søges efter i ENABLE. Arbejdet er organiseret i to hovedfaser: Discovery, hvor der skal opdages og udvikles lovende lægemiddelstoffer, og Development, hvor de nye stoffer bliver testet indgående i laboratorie- og dyreforsøg og, hvis resultaterne er positive, også i kliniske forsøg i mennesker.

Ram et gen og dræb en bakterie

Den københavnske gruppe deltager i øjeblikket primært i Discovery-delen af projektet. De har et lovende lægemiddelstof, en såkaldt PNA (peptidnukleinsyre, en hybrid mellem DNA og et peptid-lignende molekyle), som Peter Nielsen og kolleger udviklede for over 20 år siden. PNA'et kan designes, så det specifikt sætter den sygdomsfremkaldende bakterie ud af spillet, mens mange eksiste-

>

OM FORSKEREN:



Henrik Franzyk blev student fra Køge Gymnasium, og han troede egentlig, at han skulle bruge sin matematiske eksamen til at arbejde med matematik. Men han fandt ud af, at de matematiske formler blev lidt for kedelige – så han valgte de kemiske i stedet. Forskervejen endte han på ved et tilfælde:

Hans specialevejleder spurgte, om hans karakterer var gode, og ad den vej fik han et stipendium til at forske. I dag er han en del af gruppen, der arbejder med ENABLE-projektet.

rende såkaldt bredspektrede antibiotika rammer flere bakterier - også de "gode bakterier" i vores tarmsystem. At stoffet rammer smalt betyder dels, at en eventuel udvikling af resistens ikke kan 'overføres' til andre bakterier så hurtigt, dels at stoffet ikke er så hårdt mod fordøjelsessystemet som andre kendte antibiotikatyper.

"Vi forsøger at lave meget specifikke antibiotika, der er rettet mod et livsvigtigt gen i bakterien. Man laver et lille stykke PNA - det syntetiske DNA-lignende molekyle, der efterligner DNA'ets funktion - som binder utroligt effektivt til et bestemt mRNA (står for messenger ribonukleinsyre og virker som transportør af genetisk information mellem genet og proteinet), ansvarligt for dannelsen af et for bakterien livsvigtigt protein. Når PNA'en binder til RNA'en, blokerer det for dannelsen af proteinet. På den måde hæmmer man funktionen af det livsvigtige gen, og så dør bakterien," forklarer Peter Nielsen.

Der er sat to år af til at arbejde med PNA-molekyler rettet mod bakterierne *Pseudomonas aeruginosa* og *E. coli* til behandling af henholdsvis lungebetændelse (der især forekommer hos patienter med den genetiske sygdom cystisk fibrose) og blærebetændelse, og i den periode vil forskerne arbejde med at udvikle flere forskellige, forbedrede versioner af stoffet.

"Selve måden stoffet virker på, kender vi, men vi arbejder med alt det, der gør, at stoffet kan virke i en krop, ikke bare i en petriskål. Det skal binde så godt som muligt til RNA, være opløseligt, kunne nå de skadelige bakterier og optages af disse, kunne udskilles af kroppen igen - og endelig må det selvfølgelig ikke være giftigt," fortæller Henrik Franzky.

Udvikl, afvikl og udvikl igen

Når de to år er gået, udvælger gruppen de bedste kandidater, de har udviklet, og går så i gang med Development-fasen, hvor stofferne skal testes i dyr, i raske mennesker og endelig på patienter. Det foregår i samarbejde med andre partnere i ENABLE. Institut for Lægemediddesign og Farmakologi stiller dog også laboratoriefaciliteter til rådighed for andre partnere, der er i gang med Discovery-processen, og er på den måde med til at optimere flere nye antibiotika-kandidater. Målet med ENABLE er, at der skal ud-

vikles otte lovende stoffer i Discovery-projekter, og at fire stoffer skal igennem Development-fasen.

"Statistisk set er det uhyre usandsynligt, at et stof bliver til et lægemiddel. Der er så utrolig meget, der kan gå galt. Ud af en gruppe lovende lægemidler, der har været igennem Discovery og tidlig Development, og som er udvalgt til kliniske forsøg i mennesker, bliver kun 10 % til lægemiddelstoffer. Vores egen idé kommer enten til at blive videreført af et medicinalfirma, eller også dropper man den - det er en helt normal proces i lægemiddeludvikling," fortæller Fredrik Björkling.

"Så på en måde har lægemiddeludvikling lidt af et lotteriaspekt, hvor oddsene dog er påvirkelige af forskerne, og trods alt er betydeligt bedre end f.eks. for tips eller lotto," siger Peter Nielsen.

Han tilføjer, at der således ikke er nogen mening i at tale om, hvornår (hvis overhovedet) PNA-molekyler som dette bliver til nye antibiotika. For det har man simpelthen ingen mulighed for at forudsige. Dog vil det i allerbedste fald tage mindst fem år, hvis alt går planmæssigt. Men selv om det ikke skulle lykkes, er det som med al videnskab sådan, at man i processen får ny viden og kan gøre nye opdagelser, der er vigtige i andre sammenhænge.

"Vi lærer for eksempel, hvordan denne type stoffer opfører sig i levende organismer, og den viden kan vi bruge fremover." Af og til støder man også på en overra-

skende observation, man kan undersøge - og oftest er det de helt overraskende observationer, der viser sig at føre til de mest værdifulde opdagelser; dem, der fundamentalt kan ændre vores forståelse af verden og også samfundsmæssigt være de mest værdifulde. Her er opdagelsen af penicillin et lysende eksempel. Videnskab har i sin natur en stor spildprocent, som man skal acceptere - men så meget desto større er tilfredsstillelsen, når nye opdagelser gøres." ■

Vil du vide mere om forekomsten af antibiotikaresistens?

Er du interesseret i at vide, hvordan antibiotikaresistens udvikler sig herhjemme, kan du søge i DANMAP-databasen på nettet: <http://www.danmap.org>. Her indberetter alle danske hospitaler de tilfælde af antibiotikaresistens, de finder. I USA døde 25.000 mennesker af simple infektioner som følge af antibiotikaresistens i 2013, og kurven er stigende.

Nye antibiotika i tal

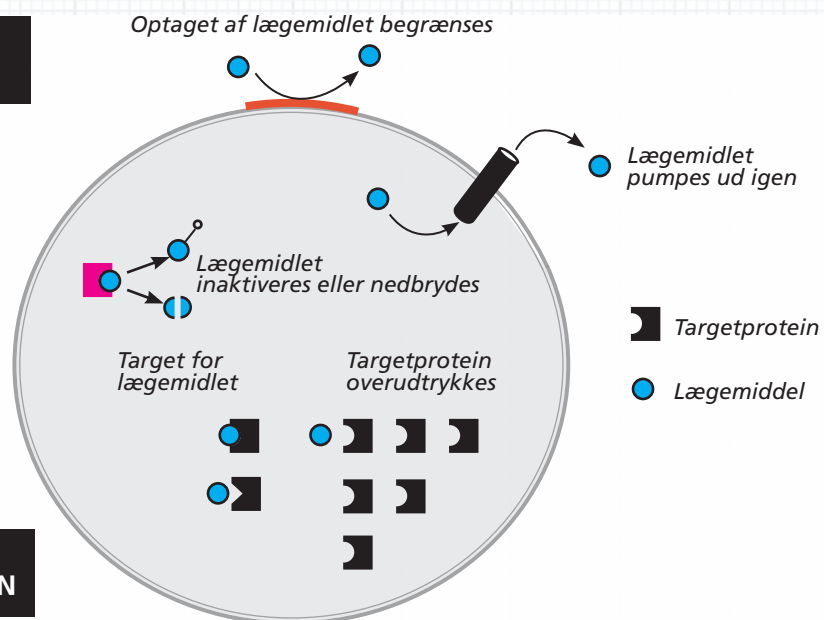
Fra år 2000 til 2014 er ni nye antibiotika blevet godkendt af FDA (de amerikanske sundhedsmyndigheder, Food and Drug Administration). Til sammenligning blev der godkendt 20 nye stoffer i perioden fra 1990-1999 og 43 mellem 1980 og 1989.

SRP-inspiration

- Tag f.eks. et klassisk SRP-samarbejde mellem biologi og bioteknologi.
- Kombinér med historie og skriv videre på penicillinens opdagelse og udviklingshistorie.
- Hvis du vil lave SRP-øvelser hos os, så kan du læse om mulighederne for det på pharmaschool.ku.dk/SRP.

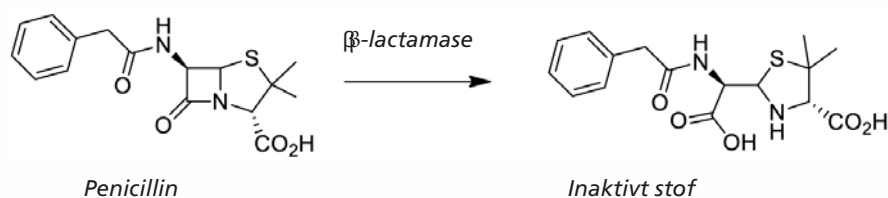
GENERELT EKSEMPEL PÅ RESISTENSUDVIKLING I BAKTERIER

BAKTERIE



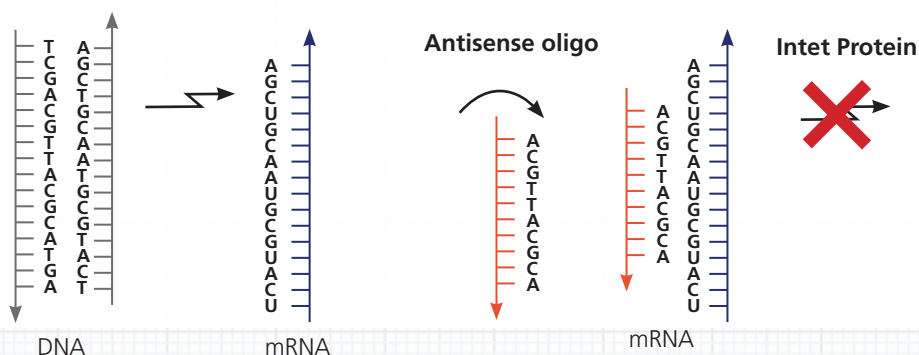
SPECIFIKT EKSEMPEL: ENZYMATISK NEDBRYDNING AF PENICILLIN

Ved behandling af bakterier med penicillin vil der typisk være nogle få mutanter som overudtrykker enzymet β -lactamase. Dette enzym katalyserer nedbrydningen af lægemidlet og hvis disse bakterier overlever behandlingen opstår der herved stammer der er resistente over for penicillin.

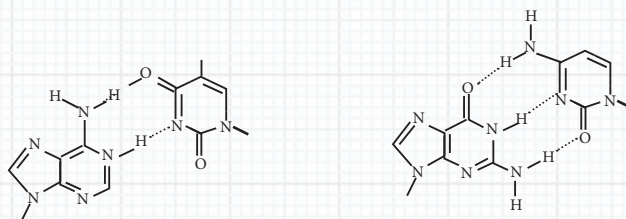


ANTISENSEPRINCIPPET

Figuren viser skematisk, hvorledes et gen i cellens (bakteriens) DNA (grå) transskriberes til mRNA (blå). Normalt ville dette mRNA så blive translateret til proteinproduktet for dette gen; men når der er et antisense oligomer (rød) (f.eks. i form af en PNA) til stede, som via sekvenskomplementaritet binder til en del af mRNA'en), kan dette effektivt forhindre, at mRNA bliver translateret, således at der ikke dannes (særlig meget) protein fra dette gen.



Sekvenskomplementaritet er baseret på baseparring: Antisense oligomeren genkender den specifikke mRNA ved Watson-Crick baseparring (via hydrogenbindinger), hvor A genkender T (eller U i RNA'et) og G genkender C, helt analogt til dannelsen af en DNA dobbelthelix.



RELATERET LÆSNING

<http://www.farma.ku.dk/index.php/Et-nyt-vaaben-mod-multiresiste/11788/0/>
<http://www.farma.ku.dk/index.php/Haab-om-at-ramme-latente-bakte/11789/0/>
<http://www.farma.ku.dk/index.php/Paa-sporet-af-antibiotika-i-mi/2185/0/>
<http://www.farma.ku.dk/index.php/Laegemidler-til-slagtekyllinge/5326/0/>

MØD DE FARMACEUTSTUDERENDE

HVAD HAR DU TAGET MED FRA GYMNASIET?

KIRSTINE:

Under studiet har det meget været kemien, jeg har brugt. Biologi havde jeg kun på C-niveau, og det har jeg godt kunnet klare mig med.

PETER:

Jeg har haft brug for min grundviden fra gymnasiet, især kemien. Men i gymnasiet lærte jeg også at tilegne mig viden, for eksempel under SRP-projektet. Jeg syntes, SRP var et kanon projekt, hvor man selv skulle bestemme, søge litteratur og finde sine egne løsninger. Den teknik bruger man i alle sine projekter her.

RASMUS:

Jeg kan virkelig godt lide kemi, og de første tre år her er meget kemi, så jeg har i høj grad brugt det, jeg lærte i gymnasiet. Jeg troede egentlig, jeg skulle være kemiingeniør, men jeg sprang ud i farmaci, fordi det gav rigtig gode jobmuligheder og mulighed for at blive dygtig til kemi, men også lære en masse andet.



Fascinerende
Fantastisk
Farmaceutisk

HVAD VIL DU BRUGE DIN UDDANNELSE TIL?

Kirstine:

Jeg svinger mellem at ville arbejde på apotek eller forske. Min forskerdrøm er inden for planter – jeg synes, det er vildt fascinerende, at man i en plante kan finde lægemidler, der kan helbrede syge mennesker!

Peter:

Lige nu er drømmen at få lov at sidde og forske i bakterier, der lever på planter – men det har ændret sig mange gange undervejs. Jeg vil bare gerne arbejde med udvikling. For at finde noget nyt og få lov at være nysgerrig er fedt.

Rasmus:

Min vildeste drøm er at blive direktør for et medicinalfirma, for jeg synes, hele processen omkring at drive en virksomhed er spændende.

HVAD ER DET BEDSTE VED STUDIET?

KIRSTINE:

At der er så mange muligheder. Men det opdager mange først, når de kommer herind. Jeg blev i starten mødt meget med "Nå, så skal du være apoteker og sælge medicin?", men der er så meget mere i det. Det fascinerede mig fra starten at uddannelsen er så bred. Man kan nørde helt ned i neuroner eller have med etik og lægemidlers betydning i samfundet at gøre.

PETER:

Det er nok som med alle studier, men det er fantastisk, at underviserne er de dygtigste og mest passionerede. Der kommer en underviser ind til en forelæsning som ved alt om et emne, og elsker at fortælle om det, og når det er fedt for ham, er det også fedt for mig at lytte til.

RASMUS:

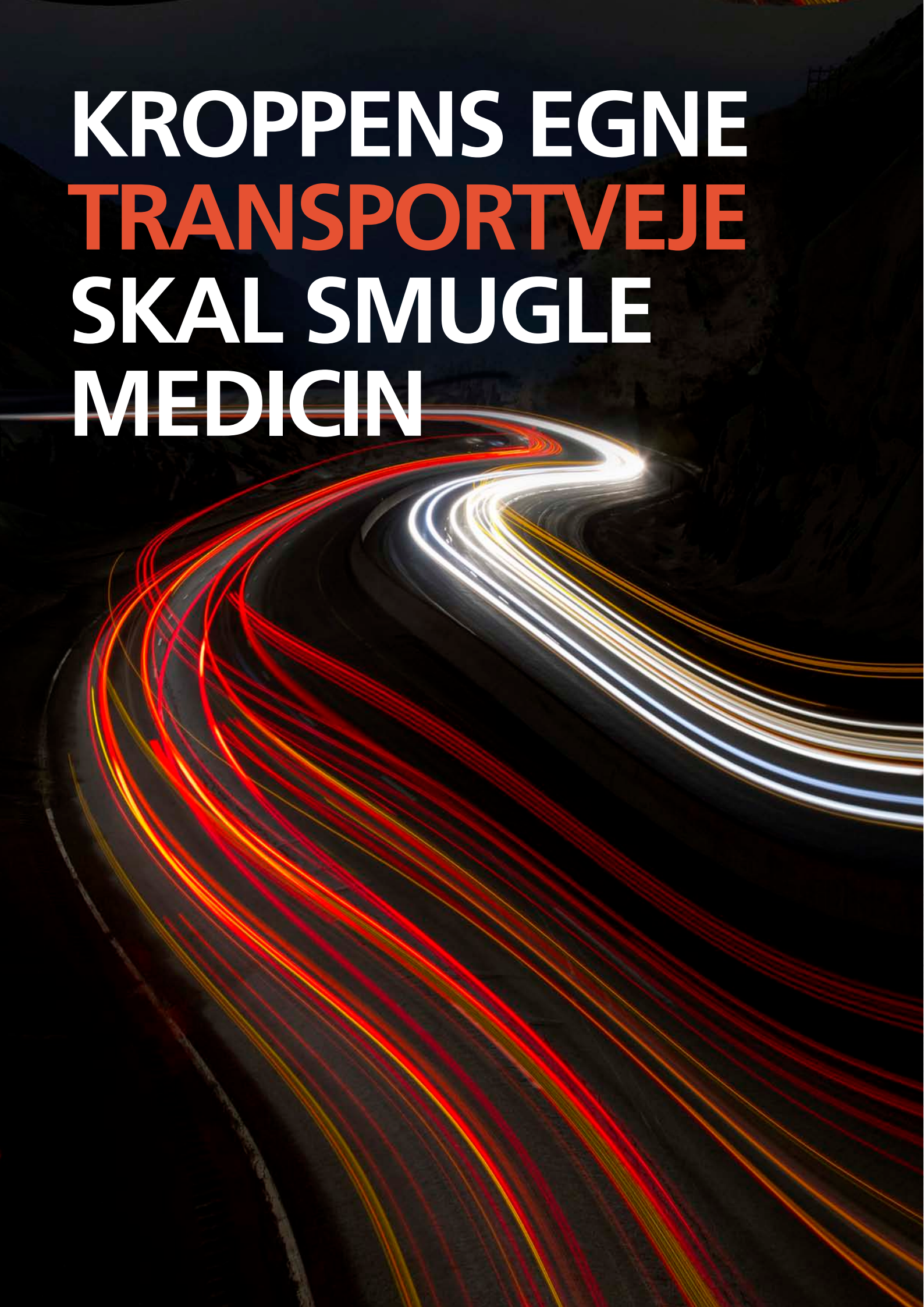
Her er plads til alle. Jeg er nok ikke den typiske studerende, for jeg dyrker en masse sport ved siden af, så jeg har arbejdet efter princippet 'work smart, not too hard' for at nå det hele. Og her er plads til både den filosofi og til dem, der har superhøje ambitioner; der er ingen karakterkrig. Man kan også sagtens være en del af en gruppe, selvom man ikke tonser øl ned i fredagsbaren hver uge.

ER DU BLEVET NYSGERRIG
PÅ UDDANNELSEN?
LÆS MERE HER:

<http://studier.ku.dk/bachelor/farmaci/>



KROPPENS EGNE TRANSPORTVEJE SKAL SMUGLE MEDICIN



Alt det vigtige i vores krop er beskyttet af barrierer der holder giftige stoffer ude og nyttige stoffer inde. Barriererne har porte, der lader næringsstoffer, vitaminer og mineraler slippe ind. Kroppens barrierer blokerer ofte for optag af ny medicin – derfor kæmper forskerne med at udnytte barrierernes egne porte til at smugle medicin ind i kroppen.

Kroppen er et rimelig fascinerende maskineri, især når man begiver sig ned på mikroplan: Hvis du eller jeg blev puttet ind i en smart maskine, der kunne se os som molekyler, ville de kunne finde et indre system af motor-, hoved- og biveje. Systemet sørger for, at gode ting kommer ind i kroppen ad de rette tilkørsler, mens uønskede gæster bliver fragtet ud via særlige frakørsler.

Kroppens barrierer – som på fagsprog kaldes 'barrierevæv' – er smarte og nødvendige, men de er en stor udfordring, når det kommer til medicin. For medicinens virkning er helt afhængig af, at det rigtige stof i den rigtige dosis når hen til det rigtige sted. Men fordi barrierevævene er specialdesignet til at beskytte os mod alt, der ikke er genkendeligt, bliver medicinen ofte betragtet som en fjende – og den får ikke lov at trænge igennem barriererne og ud i vores krop, hvor den skal hjælpe os.

Du tænker måske, at lige så snart du har slugt en tablet, så er medicinen inde i din krop? Gid det var så simpelt. Det, at en tablet lander i maven, er ikke det samme som, at den er i kroppen. At nå helt ud i kroppen kræver, at medicinen tager et skridt videre, gennem tarmbarrieren og

helt ud i væv, blod og hjerne. Fra blod til hjerne er der igen en barriere, der sørger for, at næringsstoffer kommer ind til hjernen, men samtidig holder skadelige stoffer – og desværre også en del medicin – ude. Derfor er en måde at komme gennem barrieren at udnytte kroppens egne transportmekanismer for næringsstoffer, vitaminer og vækstfaktorer.

"Kan man lære effektivt at udnytte disse mekanismer til at snyde medicinen ind, vil det betyde store fremskridt for mulighederne for medicinsk behandling, for der findes mange stoffer, som vi ved har effekt, f.eks. på hjernekræft, men som vi ikke kan få ind i hjernen," fortæller lektor Birger Brodin fra Institut for Lægemediddesign og Farmakologi. Han er en af de mange forskere verden over, der arbejder på at udnytte de indbyggede tilkørsler og frakørsler i kroppens vejnet til at smugle medicin fra blodet til hjernen.

Membrantransport -hvad-for-nogen?

Sammen med sin forskergruppe arbejder Birger Brodin på at knække koderne til at transportere medicin fra blodet og ind til hjernen. Det gør de ved at se på såkaldte membrantransport-proteiner og receptorer.

"Membrantransportører og receptorer er proteiner, der sidder i cellernes membran og virker som porte for forskellige stoffer. Cellemembranen er lavet af fedtstof, og det betyder, at der er en masse ting, der ikke kan komme igennem – kort fortalt skyldes det, at fedtstof er apolært, mens mange af stofferne er polære, og derfor befinder sig bedst i vand," forklarer Birger Brodin og fortsætter:

"Der findes dog en lang række forskellige transportører, hvis opgave det er at transportere stoffer igennem hjernens barrierevæv, og de har hver deres opgave. Der findes for eksempel aminosyrettransportører og glukosetransportører, der flytter aminosyrer og sukker ind i hjernen, hvor de bruges som byggesten for hjernens celler og som brændstof for hjerneaktivitet. Der findes ligeledes en række receptorer, der transporterer hormoner og jern fra blod til hjerne."

Der findes desværre også en anden type transportører i barrieren; transportproteiner, der pumper fremmede stoffer ud fra hjernen til blodet.

"Disse proteiner, udsmitterproteiner kunne man kalde dem, holder en lang række

>

OM FORSKEREN:



Birger Brodin blev student fra Horsens Statsskole, og drømte oprindeligt om at blive havbiolog. I hverdagen som forsker er det nysgerrigheden og muligheden for at være den første, der opdager noget, der driver ham. Det bedste ved hans felt er, at det i høj grad er en eksperimentel videnskab, hvor der er plads til – og brug

for – at inddrage en masse metoder, teknikker og kompetencer.

lægemiddelstoffer ude af hjernen. Populært sagt skal lægemidler til hjernen altså være små, fedtopløselige og ikke blive fanget af udsmitterproteinerne på deres vej ind i hjernen. Eller også skal de ligne nogen af de molekyler, som hjernen naturligt vil tage op. Det er derfor, det er så svært at fremstille medicin til hjernen,” fortæller Birger Brodin.

Nu undrer du dig måske lidt, for der findes da en del lægemidler, der virker på hjernesygdomme? Det er også rigtigt, men reelt fejler størstedelen af den medicin, der udvikles til behandling af hjernesygdomme allerede i udviklingsprocessen, fordi medicinen ikke kan komme ind i hjernen. Og det er meget svært at forudsige, om et nyudviklet lægemiddel kan passere barrieren.

”Mange af de lægemidler, vi har til behandling af hjernesygdomme, er faktisk fundet ved et tilfælde. Men frem for at vi blindt skal forsøge os frem med en masse nye lægemidler, prøver vi at udnytte kroppens egne mekanismer fra starten ved at designe lægemidler, så de bliver taget med af kroppens egne mekanismer,” forklarer Birger Brodin.

Søger inspiration i succeser

Derfor lader han og kollegerne sig blandt andet inspirere af kroppens egne stoffer, når de søger efter nye måder at smugle medicin ind i hjernen.

”Vi prøver at lære af alt, hvad vi kan se. Vi ser f.eks. på stoffer, der kan binde sig til den receptor, der transporterer jern ind igennem blodhjernebarrieren. Det gør vi, fordi vi gerne vil kunne lave lægemidler, der har en aktiv, terapeutisk del, som kan kobles med en hjælper-del, der kan få lægemidlet transporteret gennem blodhjernebarrieren. Vi undersøger, hvordan et stof skal designes, så det kan hæfte sig på en transportør, bevæge sig med gennem membranen og efterfølgende blive sat af det rette sted,” fortæller Birger Brodin.

Heldigvis er der masser af metoder, der kan hjælpe forskerne. I Birger Brodins forskergruppe bruger de blandt andet

- Isotoptransportstudier, hvor en radioaktiv isotop bliver sat fast på et lægemiddelstof, som så kan følges gennem barrierevævet.

- En masse molekylærbiologiske metoder, bl.a. bestemmelse af RNA, DNA og proteiner ved hjælp af antistoffer og real-time PCR.
- Lasermikroskoper, der laver laser konfokale scanninger, som undersøger, hvor ting sidder i hjernens barriereceller.
- Dyreforsøg i samarbejde med den farmaceutiske industri, som handler om at følge lægemidlernes vej gennem dyrenes krop.

Internationalt fokus på området

Over hele verden, både blandt forskere, industri og myndigheder, er der stigende fokus på membrantransport-proteinerne og deres muligheder for at smugle medicin ind i hjernen. Birger Brodin fortæller, at det i dag er et krav til studier af nye lægemidler, at forskerne ser på, hvilke membrantransportører, der kan spille sammen med et stof.

”Årsagen er, at hvis man giver flere lægemidler, som interagerer med samme transportør, så kan transporten af stoffet ind i hjernen ændre sig. Dermed kan effekten i hjernen også ændres. På fagsprog kaldes det, at man undersøger drug/drug-interaktion,” forklarer Birger Brodin.

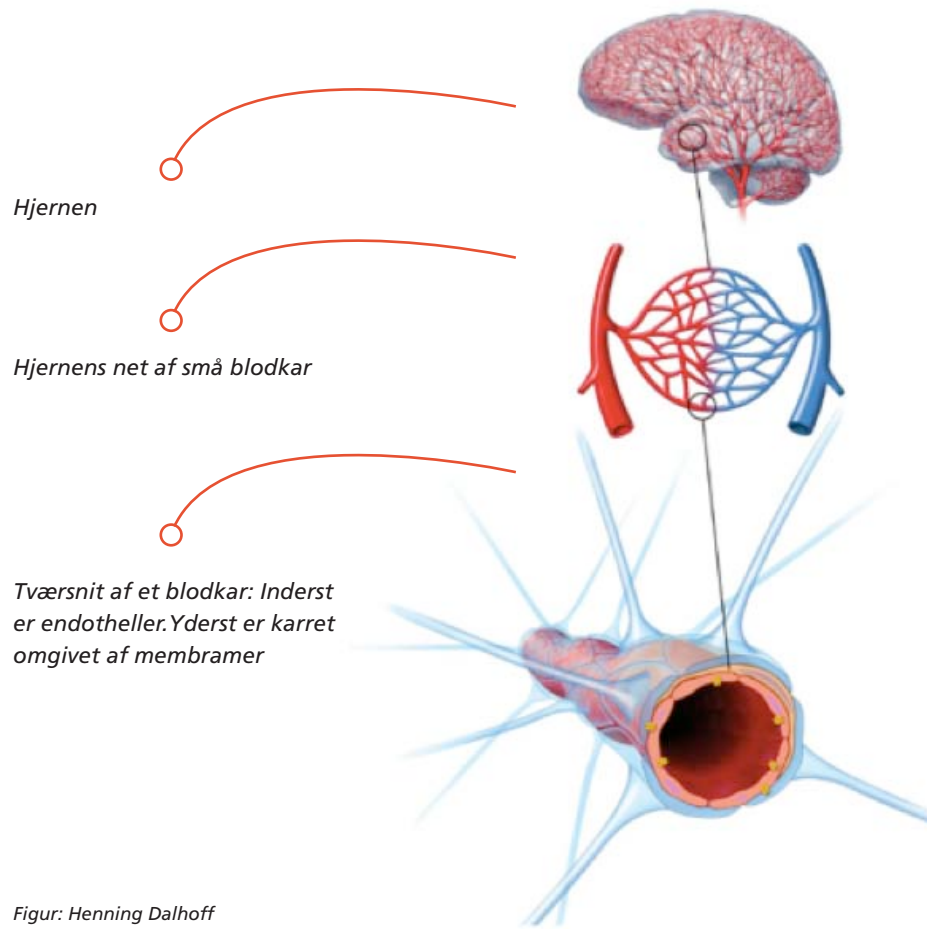
Generelt er der altså øget fokus på forståelse og effektiv udnyttelse af membrantransport-proteinerne. Birger Brodin tror da også på, at vi om ti år vil have flyttet os et langt stykke – han ved dog ikke hvorhen.

”Det vi håber, er selvfølgelig, at der om 10 år er en masse ny viden omkring, hvordan optagsvejene ind i hjernen virker, og at industrien kan lave medicin til at behandle sygdomme, som vi ikke kan behandle i dag. Jeg tror på, at vi er kommet meget videre inden for feltet her, men ikke nødvendigvis af de veje, vi forestiller os i dag. Hvor gennembruddet kommer fra, aner vi ikke – man er en dårlig forsker, hvis man forsker i noget, man allerede kender svaret på. Vi ved i dag, at nogle specialdesignede antistoffer kan snyde medicin ind i hjernen, og med den viden og det store fokus på blodhjernebarrieren, er jeg ret sikker på, at vi om ti år vil have flere typer medicin, der kan krydse hjernens barrierevæv. Men det er ikke til at sige, hvilke veje de er smuglet ind ad,” slutter Birger Brodin. ■

"Jeg er ret sikker på, at vi om ti år vil have flere typer medicin, der kan krydse hjernens barrierevæv".
Birger Brodin

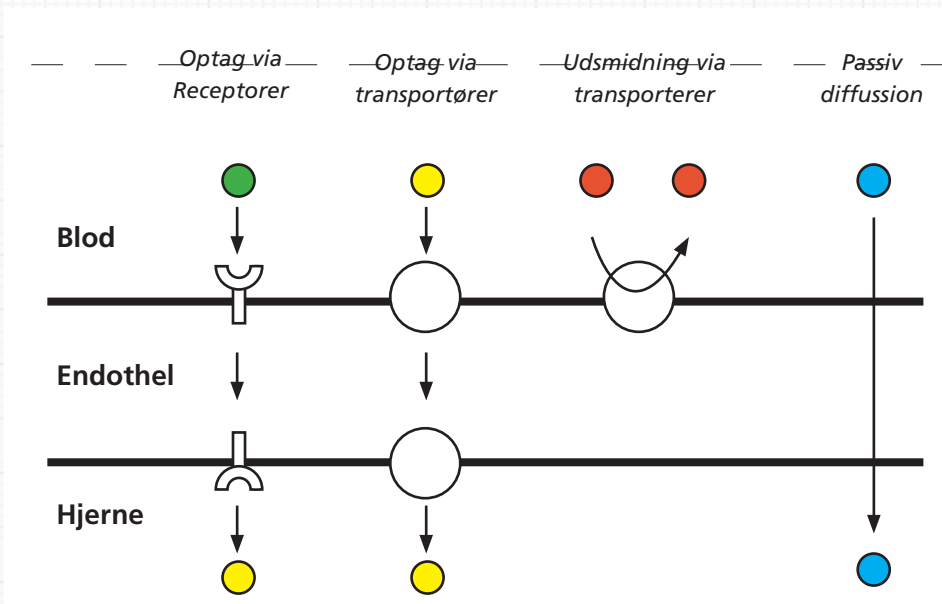
SRP-inspiration

- *Emnet giver rige muligheder for forskellige sammensætninger. F.eks. mellem to af fagene kemi, biologi, bioteknologi, fysik og dansk.*
- *Dansk ville eksempelvis kunne indgå med en formidlingsrolle i form af en artikel*
- *Biologi/bioteknologi ville f.eks. kunne indgå med bestemmelsesteknikker for RNA, DNA og proteiner*
- *Kemi ville kunne indgå med molekylets struktur og alt hvad der dertil hører af fysisk-kemiske forhold i relation til opløselighed/polaritet.*
- *Fysikdelen ville evt. kunne omhandle isotoptransport og måling af disse, lasermikroskopers opbygning og funktion (konfokale scanninger).*
- *Hvis du vil lave SRP-øvelser hos os, så kan du læse om mulighederne for det på pharmaschool.ku.dk/SRP.*



Blodhjernebarrieren er et ord, der blev opfundet af den tyske forsker Max Lewandowsky allerede i år 1900. Det beskriver det fænomen, at væggene i hjernens små blodårer fungerer som en effektiv barriere for transport af stoffer fra blod til hjerne. Hjernens små blodkar (der kaldes kapillærer) består af tre celletyper. Inderst sidder endothelcellerne, de celler der regulerer transporten af stoffer mellem blod og hjerne. Uden på endothelcellerne sidder en mystisk celletype, pericytten, hvis funktion endnu ikke er klarlagt helt. Og uden om endothelceller og pericytter er der endnu et lag af cellemateriale fra en tredje celletype, astrocytter. Astrocytter er en slags hjælpecelle i hjernen, der frigiver signalstoffer og optager stoffer, der kan forstyrre nervesignaler. Endothelcellerne i hjernes små blodkar er afhængige af de andre celletyper for at kunne fungere optimalt.

TRANSPORTVEJE OVER BARRIEREN

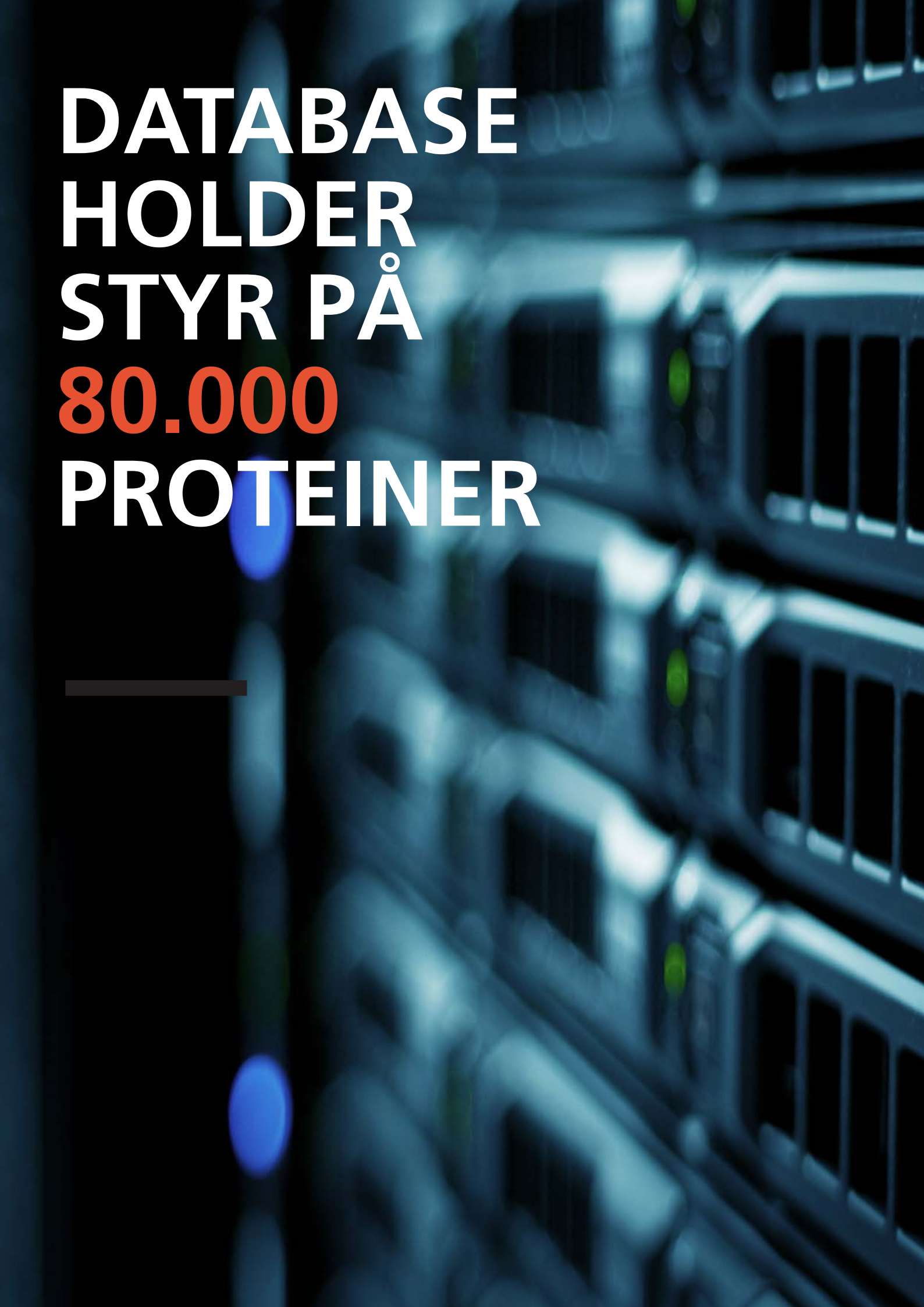


På figur 2 ses transportveje for receptormedieret transport, transportørmedieret transport, udsmitterproteiner og passiv diffusion.

RELATERET LÆSNING

<http://www.farma.ku.dk/index.php/Hjernens-forsvarsmur-kortlagt/10004/0/>
<http://www.farma.ku.dk/index.php/Genvej-til-hjernen-via-naesen/1603/0/>





DATABASE HOLDER STYR PÅ 80.000 PROTEINER

Det er ikke kun musik, film og bøger, der i dag bliver organiseret i store, online databaser. Også forskeres data bliver i stigende grad samlet på nettet, og mere og mere af det bliver efterhånden tilgængeligt for alle interesserede.

Internettet er formentlig en af de største samfundsmæssige revolutioner, vi har set de sidste mange år. Det har sat folk i kontakt med hinanden på kryds og tværs, og i dag er det ingen sag at snakke med en kineser, hvis man sidder i Danmark, eller udveksle viden med én fra Uganda, selvom man sidder bag en skærm i England.

Faktisk udviklede internettet sig oprindeligt blandt forskere, men world wide web, som vi kender det i dag, har også betydet en revolution for forskningsverdenen. Samarbejder på tværs af nationaliteter og fagligheder er nu mere normen end undtagelsen. Hver dag bliver der genereret store mængder videnskabelige data, når forskere over hele verden laver deres forsøg for at blive klogere på netop det, de forsker i. De voksende mængder af information har medført, at flere og flere internetbaserede databaser, der samler alle informationerne, skyder frem. Én af dem hedder GPCRDB (G-Protein Coupled Receptors DataBase), og den bliver styret af postdoc Vignir Isberg og lektor David Gloriam, der sidder på Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi på Københavns Universitet.

"GPCRDB er en database, hvor vi samler

eksperimentelle data fra forsøg om en bestemt familie af receptorer, der hedder G-protein koblede receptorer (GPCR). Det er en stor, vigtig familie af proteiner til lægemiddelbrug (læs mere i faktaboksen Hvad er G-protein koblede receptorer?), fortæller Vignir Isberg.

Formålet er at gøre de mange data, der hele tiden bliver genereret verden over tilgængelige og brugbare for alle interesserede og at gøre det nemmere for folk at bruge hinandens data på tværs.

"Normalt ligger de data, den enkelte forsker genererer, bare som proteinsekvenser et eller andet sted. Vi samler dem, så alle for det første får mulighed for at få del i de mange informationer, og for det andet får mulighed for at omdanne dataene til viden gennem at visualisere dem og analysere dem med nogle værktøjer, vi har udviklet og koblet op på databasen," forklarer Vignir Isberg.

Arbejdet med GPCRDB og andre forskningsdatabaser kan sammenlignes med The Human Genome Project, et globalt samarbejde, hvor forskere verden over samarbejdede om at sekventere hele det menneskelige genom for allerførste gang.

Populær blandt forskere verden over

Databasen er en fusion af to separate databaser. Den ene blev udviklet af en forsker i Holland for 20 år siden, den anden har Vignir Isberg som ph.d.-projekt udviklet over de sidste tre år. I forbindelse med, at den hollandske forsker er gået på pension, har han overladt sin 20 år gamle database til lektor David Gloriam, og den blev fusioneret med den database, Vignir Isberg har opbygget. Resultatet er et GPCRDB, der både indeholder rå data og værktøjer til at analysere dem.

"Vi havde en intern database, der blandt andet indeholdt nogle proteinsekvenser fra GPCR-receptorer, og vi fik brug for at kunne lave nogle bestemte analyser. Vi byggede nogle IT-baserede værktøjer for at gøre det nemmere for os selv, og fik så den idé, at vi lige så godt kunne gøre det tilgængeligt på internettet. Efterfølgende fik vi overdraget den hollandske database med en masse data, og så blev det slået sammen," siger Vignir Isberg.

Der findes mange databaser inden for det farmakologiske område, men GPCRDB adskiller sig, fordi den fokuserer specifikt på familien af G-protein koblede receptorer. Inden for den ene familie

>

OM FORSKEREN:



Vignir Isberg er netop blevet færdig som ph.d. ved Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi, hvor han nu laver en post.doc. Han blev oprindeligt student i Island fra Islands Handelsgymnasium, og den gang troede han, at han skulle være en slags IT-iværksætter. Men kemi og biologi var alligevel så spændende, at han valgte at læse farmaci, og har opbygget

sin viden om IT og programmering ved siden af. Han planlagde dog at kombinere farmaceutuddannelsen med IT, og det må man sige, han er lykkedes med. For Vignir Isberg er det først og fremmest en stor fascination af, hvad man kan opnå ved at kombinere naturvidenskab og IT, der driver værket.

samler Vignir Isberg og David Gloriam så alt, hvad de kan grave frem af information. Databasen indeholder blandt andet:

- proteinsekvenser
- mutationer på receptorerne
- receptorernes krystalstrukturer
- ligand-bindinger

På nuværende tidspunkt har databasen omkring 1.000 besøgende om måneden, og tilbagemeldingerne er positive – forskerne er glade for de muligheder, de får med GPCRDB, og bruger i vidt omfang databasen i deres videnskabelige arbejde.

Når en forsker går ind og søger efter en bestemt G-protein koblet receptor, får de først et hurtigt overblik. Her kan de se alt, hvad databasen indeholder af informationer. På den måde kan de for eksempel se, om nogen allerede har skabt den mutation, de overvejede at lave. De kan også bruge databasens værktøjer til at analysere nogle af de data, de får præsenteret, og det tilbud benytter mange sig af.

Bygger 3D-strukturer og diagrammer

Et særligt populært værktøj er databasens 'Template selection'. Dette værktøj hjælper forskerne med at skabe en 3D-model for den receptor, de ønsker at arbejde med. I dag ved forskerne nemlig, at den fysiske (3D) struktur af en receptor er ekstremt afgørende, bl.a. for udviklingen af lægemidler. Det kan sammenlignes med en nøgle i en dør – et aktivt lægemiddelstof skal fysisk passe til receptoren, før 'døren' ind til kroppen kan låses op.

Desværre er der meget svært at finde ud af, hvordan en receptor egentlig ser ud i 3D. Det skyldes, at der ikke er nogle metoder, der lige kan tage et billede af en receptor. Kun ved at få proteinet til at krystallisere, kan man bruge røntgenstråler til at skabe en 3D-model af det – metoden hedder røntgenkrystallografi. Det er indtil videre kun lykkedes at kortlægge 3D-strukturen af 25 forskellige GPCR receptorer – og der findes altså 3500 receptorer i GPCR-familien.

"Her kan 'Template selection' hjælpe forskerne. Værktøjet scanner databasen for at finde ud af, hvilken af de 25 kendte 3D-strukturer, forskerens receptor ligner mest. Det foregår ved, at værktøjet sæt-

ter de to proteinsekvenser ved siden af hinanden, så matchende aminosyrer sidder ud for hinanden. Efterfølgende kan programmet bygge en 3D-model, der også tager højde for forskellene. Det er et vigtigt værktøj, for 3D-strukturen for en receptor er afgørende for lægemiddelludvikling," forklarer Vignir Isberg.

Databasens værktøjer kan også generere diagrammer, som mange forskere bruger til at illustrere deres arbejde i videnskabelige artikler.

Et arbejde, der aldrig slutter

Databasen indeholder på nuværende tidspunkt omkring 80.000 proteinsekvenser fra GPCR-familien, både fra mennesker og dyr. Dertil kommer mange tusinde mutationer, ligand-bindinger og meget mere. Og der dukker hele tiden nye data op, der skal inkluderes. Nogle data kommer fra store, velkendte databaser, mens andre gemmer sig hos de enkelte forskere eller i mindre databaser.

Når Vignir Isberg har gravet de relevante informationer frem hos forskerkolleger eller i databaser, skal han formatere dem, så de kan passe ind i databasen. De kan komme i et format, databasen ikke kan arbejde med, og så kan han enten køre informationerne igennem et konverteringsprogram, der omformaterer dem, eller også må han selv designe et lille program til opgaven.

"Der er tre primære arbejdsopgaver forbundet med at drive en database som GPCRDB. Der er programmeringen, der sørger for at databasen fungerer og er brugervenlig. Så er der arbejdet med at finde data, og at 'omformulere det' til et format, vores database kan læse, så de nye informationer kan blive en del af den. Og så er der løbende planlægning og udvikling, hvor vi ser på, hvordan vi kan forbedre databasen og skabe nye analyseværktøjer. Her har vi også otte internationale samarbejdspartnere, der byder ind. Dem mødes vi med to gange årligt, hvor vi viser demoer og diskuterer fremtidige muligheder," fortæller Vignir Isberg.

Fremover vil en stor del af arbejdet med databasen bestå i at skrive programmer, der kan automatisere noget af det arbejde, Vignir Isberg laver med at trække data ind og formatere det. Det er ikke som sådan svært programmeringsar-

bejde, siger Vignir Isberg, men at arbejde med databaser kræver en klart formuleret idé og en sans for struktur.

"En database er en organiseret struktur for data. Så for at lave en database skal man kunne designe en datastruktur: Hvad skal ind og hvordan skal det organiseres? Der er også en smule matematik i nogle af de værktøjer, vi bygger, så alt i alt er arbejdet med en farmakologisk database et godt miks af naturvidenskab og IT," forklarer Vignir Isberg.

Han arbejder som minimum med databasen de næste to år, mens han laver sin postdoc. Bagefter ved han ikke, hvad han selv skal, men arbejdet med en database slutter aldrig.

"Med de voksende mængder af videnskabelig data, der hele tiden bliver skabt over hele verden, bliver det kun vigtigere at have de rigtige værktøjer og systemer til at opbevare dataene og sørge for, at de er tilgængelige for alle interesserede. Der vil også være løbende behov for nye metoder til at analysere, for det er ikke nok at have dataene liggende; de skal selvfølgelig også kunne omdannes til brugbar viden, der f.eks. kan bruges til at lave nye lægemidler," slutter Vignir Isberg. ■

Hvad er "G-protein koblede receptorer"?

GPCR er den største og mest forskelligartede familie af membranreceptorer, der findes. Receptorerne sidder på cellers overflade og agerer som postkasse for beskeder i form af lysenergi, peptider, lipider, sukkerkæder og proteiner. Beskederne informerer cellerne om tilstedeværelse eller fravær af lys og næringsstoffer i miljøet, eller videreformidler information fra andre celler. GPCR-receptorerne spiller en rolle i en lang række funktioner i kroppen, og forskere mener, at mellem en tredjedel og halvdelen af lægemidler på markedet virker ved at binde til GPCR-receptorer.

Kilde: <http://www.nature.com/scitable/topicpage/gpcr-14047471>

Programmeringssprog til databaser

Når Vignir Isberg arbejder med GPCRDB, bruger han mange forskellige programmeringssprog:

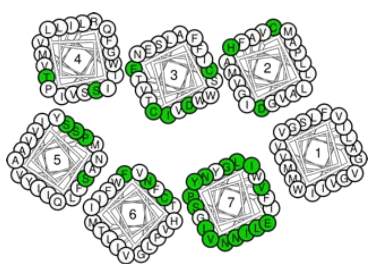
PHP: Bruges til at opbygge interfacen, altså det, man kan se på hjemmesiden.

Python: Bruges bl.a. til at bygge værktøjer til at analysere de data, der kommer ind.

MySQL: Bruges som en slags grundstruktur for at lave en database. Ovenpå det er der bygget et sprog, som man bruger til at hente data ind i databasen.

Java: Bruges bl.a. til at hente og formatere de data, der bliver trukket ind i databasen.

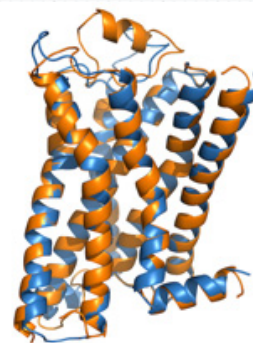
ET SMUGKIG IND I DATABASEN



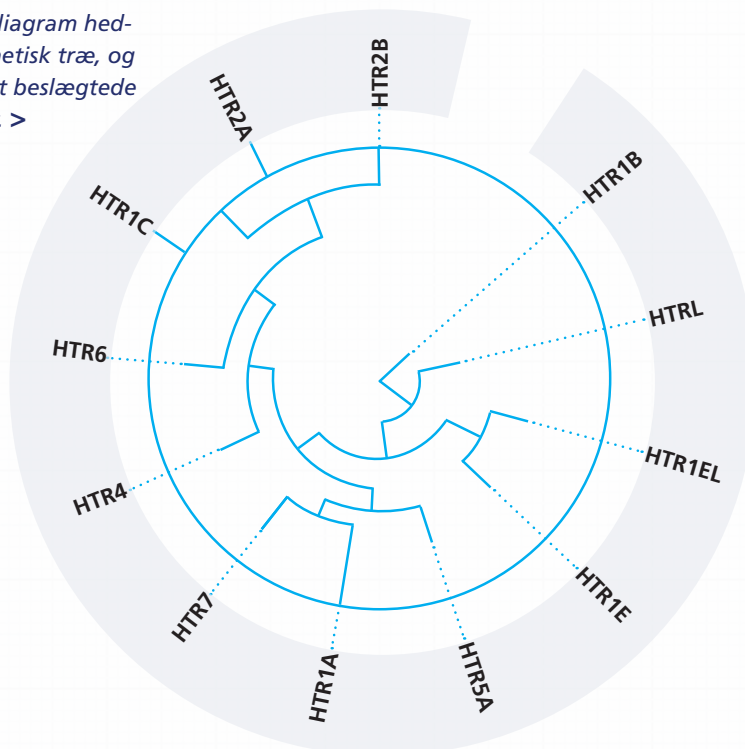
Billedet viser funktionen 'Template selection', hvor en receptor model (blå) er lagt oveni en "skabelon" krystalstruktur (orange). >

Et af de diagrammer, man kan trække ud af databasen. Denne type kaldes en Helix box og viser receptoren som set igennem cellemembranen i 2D. Cirklerne repræsenterer aminosyrer. Der findes mutationsdata for de farvede aminosyrer.

<



Denne type diagram hedder phylogenetisk træ, og viser hvor tæt beslægtede receptorer er. >



SRP-inspiration

- Har man mod på programmering, kan man lave en egen mini-database ved hjælp af de forskellige programmeringssprog og trække informationer fra GPCRDB ind i den.
- Eller brug databasens funktion 'web services' på <http://www.gpcr.org/7tml> til at skrive et lille program, der kan interagere direkte med databasen.
- Relevante fag kunne være biologi, bioteknologi eller samfundsfag, hvis man ser på den samfundsmæssige betydning af, at store mængder data bliver tilgængelige for alle.
- Hvis du vil lave SRP-øvelser hos os, så kan du læse om mulighederne for det på pharmaschool.ku.dk/SRP.

RELATERET LÆSNING

<http://www.farma.ku.dk/index.php/Naar-filmens-fiktion-bliver-vi/1521/0/>
<http://www.farma.ku.dk/index.php/Krystallografi-i-farmaceutisk/1499/0/>

STOFFER I HJERNEN KAN AFSLØRE BEVIDSTHEDENS GEMMESTED

Danske forskere arbejder på at gøre det muligt at måle det vigtige stof serotonin i hjernen ved hjælp af en hjernescanning. Forskningen sigter også imod, at vi kan blive klogere på, hvad 'bevidsthed' egentlig er for en størrelse.

Hvis du hører 'LSD' vil jeg vædde med, at jeg ved, hvad du tænker... Hippier i farverigt tøj og med langt hår, der vælter rundt på et kærlighedstrip? Det tænker jeg i hvert fald. Men faktisk blev LSD opfundet af en kemiker, der ville lave et blodstimulerende middel. Ved et tilfælde opdagede kemikeren bag LSD, Albert Hofmann, at stoffet gav heftige hallucinationer, der mindede om religiøs ekstase.

Det fik flere psykiatere til at eksperimentere med stoffet, blandt andet for at forsøge at skabe en forståelse af den menneskelige bevidsthed – den, der adskiller os fra alle andre pattedyr og fra supercomputere, hvor 'kloge' de end er. Psykiaternes idé var, at hvis man skal undersøge noget så abstrakt som 'bevidsthed', noget vi hverken kan se, høre eller røre, så må man bringe bevidstheden ud af sit normale stadie og så se på, hvordan det giver sig udslag fysisk og psykisk.

Desværre nåede psykiaterne ikke i mål, før brugen af stoffet i medicinske forsøg blev forbudt på grund af det udbredte misbrug, der opstod blandt almindelige mennesker. Det er måske blandt andet derfor, at forskerne i dag ikke er kommet meget længere med forståelsen af den menneskelige bevidsthed. Nu har forskere verden over dog fået modet tilbage, og 'bevidstheden' er igen genstand for forskning.

En af de nysgerrige forskere, der gerne vil forstå, hvor bevidstheden gemmer sig, er lektor Jesper Kristensen fra Institut for Lægemedeldesign og Farmakologi. For ni år siden blev han og hans gruppe en del af et center, der blev etableret via en stor bevilling fra Lundbeckfonden til at forske i, hvordan stoffet serotonin egentlig fungerer inde i hjernen. Centret hedder noget så fint som CIMBI: Center for Integrated Molecular Brain Imaging.

"Serotonin kender du måske, hvis du

har fulgt med i mediernes dækning af sygdomme som depression og stress. De er begge kendetegnet ved mangel på serotonin, ligesom flere andre psykiatriske sygdomme og hjernesygdomme hænger sammen med for meget eller lidt serotonin. Flere antipsykotiske stoffer henter deres virkning ved at skrue ned for den aktivitet, serotonin forårsager, når den går i kontakt med forskellige typer af serotonin-receptorer, og derfor var det oplagt at prøve at finde metoder til at prøve at forstå, hvordan serotonin egentlig opfører sig inde i hjernen," fortæller Jesper Kristensen.

De første i verden

I første omgang gik Jesper Kristensen og kollegerne i gang med at udvikle en ligand (se faktaboksen. Hvad er en PET-ligand), der gav mulighed for, at man faktisk kan måle serotonin-niveauet i hjernen. For uden at kunne det, er det meget svært at have andet end teorier om, hvordan serotonin måske hænger sammen med forskellige sygdomme.

"I dag vurderer man depression gennem en række tests af folks kognitive evner. Ved at holde de vurderinger op mod en hjernescanning, der illustrerer niveauet af serotonin, kunne man måske finde ud af, om tegnene på depression faktisk hænger sammen med niveauet af serotonin, og dette samspil kan måske på længere sigt bruges til at diagnosticere sygdommen," fortæller Jesper Kristensen.

Og til det formål har han og kollegerne altså været med i udviklingen af en ligand, der er kommet til at hedde CIMBI-36. CIMBI efter navnet på centret, hvor de laver forskningen. Liganden CIMBI-36 er et molekyle fremstillet i laboratoriet, der er i stand til at binde til serotonin-receptorer af typen 5HT2A. Denne receptor er bl.a. målet for nogle typer af antipsykotisk medicin, der groft sagt går ind og 'skruer ned' for receptorens aktivitet. Ved at bruge en ligand,

der hæfter specifikt til den interessante receptor, kan forskerne i en PET-scanner se, hvor denne receptor befinder sig i hjernen på levende mennesker. Dermed kan de begynde at forstå, hvordan den er involveret i sygdomstilstande som skizofreni. Fordi liganden virker sammen med en PET-scanning, kaldes den en PET-ligand.

En af de største udfordringer ved arbejdet med at udvikle en PET-ligand er at finde én, der kun binder til den receptor, man gerne ville undersøge – ikke alle de mange andre, der findes i hjernen.

"Vi startede for ni år siden med projektet. Her på instituttet har vi stået for at udvikle og fremstille de ligander, der er blevet afprøvet, mens professor Gitte M. Knudsens gruppe på Rigshospitalet har stået for hjernescanningerne, der først blev lavet på grise og siden på 29 mennesker. Det er helt unikt, at vi i sådan et universitetssamarbejde har udviklet et forskningsredskab, der er testet på mennesker, er erklæret sikkert og nu er klart til at blive brugt af forskere over hele verdenen," siger Jesper Kristensen.

En interessant sidegevinst

Der er altså mulighed for, at vi måske fremover vil kunne be – eller afkræfte mange af teorierne om, hvilken rolle serotonin spiller. Og det i sig selv er en stor opdagelse. Undervejs i processen gjorde forskerne dog også en anden interessant opdagelse. De fandt nemlig ud af at CIMBI-36 har en effekt, der ligner LSDs, hvis det bliver givet i større doser. Og så opstod tanken om at bruge det til at undersøge, hvad den menneskelige bevidsthed er for noget.

"CIMBI-36 er særligt velegnet til denne type forskning, fordi det kun rammer én receptor – det kaldes selektivitet og er meget vigtigt. Der findes nemlig mange forskellige serotonin-receptorer, og et stof som LSD rammer dem alle sam-

>

OM FORSKEREN:



I en forskergruppe som Jesper Kristensens er der flere ph.d.-studerende. En af dem, der arbejder med CIMBI36 er Sebastian Leth-Petersen. Han blev student fra Christianshavns Gymnasium i 2006, og blev efterfølgende bachelor i biokemi. Under studiet blev han fanget af en interesse for hjernen og sindet, og læste sin kandidat inden for lægemedelvidenskab. Det

bedste ved arbejdet med medicinalkemi er, når ens idéer lykkes – f.eks. når et stof, man har designet, viser sig at virke som man forventede. Sebastian blogger på <http://videnskab.dk/profil/sebastian-leth-petersen> om forskning i psykedeliske stoffer som LSD og ecstasy.

men – at bruge LSD svarer altså til at trykke på en masse knapper på én gang uden at vide, hvilke der giver virkningen. CIMBI-36 aktiverer kun én type receptor, hvis virkning vi så kan kortlægge nøjagtigt,” fortæller Jesper Kristensen.

Ved at give CIMBI-36 i større doser gør forskerne i virkeligheden det modsatte af, hvad der sker, når en person får anti-psykotisk medicin. De skruer så at sige op for gassen af receptoren i stedet for at skrue ned. Visse aspekter af LSD-rusen minder om at være psykotisk, og hører man beskrivelser af psykotiske personers oplevelser, er det tydeligt, at de er i en anderledes bevidsthedstilstand.

”Ved at bruge CIMBI-36 til at skabe den tilstand og måle på den i forhold til den normale tilstand, kan vi begynde at forstå noget om, hvad der fysisk og kemisk karakteriserer normale eller anderledes bevidsthedstilstande, og hvilke mekanismer i hjernen, der spiller ind i at skabe det, vi kender som ’bevidsthed’,” forklarer Jesper Kristensen.

Mere og mere forskning

Det lyder måske lidt science fiction-agtigt at bruge kemi på denne måde. Men Jesper Kristensen fortæller, at flere og flere studier af denne type ser dagens lys.

”Det er meget alvorligt ment, det her – vi prøver at forstå, hvad der sker i bevidstheden, og tror på, at brugen af disse stoffer har et stort potentiale. Studier har vist at disse psykedeliske, bevidsthedsudvidende stoffer har en god effekt på mennesker med traumer – de kan tilsyneladende hjælpe med at løse op for ’fastlåste’ ting i bevidstheden. For nylig kom det første seriøse studie med brug af LSD i 40 år, og hvis vi sørger for at lave den slags under kontrollerede forhold, så giver det god mening at undersøge, om vi kan bruge stofferne fornuftigt, både i forskning og behandling,” understreger Jesper Kristensen.

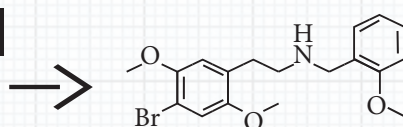
Forskerne i gruppen arbejder videre på flere fronter. Både med tests af CIMBI-36 som bevidsthedsudvidende stof og med at udvikle nye og forbedrede versioner af CIMBI-36 til brug i PET-scanninger. Forskerne forsøger at bevare kernestrukturen og effekten, men vil gerne designe stoffet, så de kan mærke det med en anden radioaktiv isotop. Det kræver mange timer i laboratoriet, hvor forskerne, som Jesper Kristensen siger, ’leger med legoklodser’.

”Vi arbejder med den rummelige opbygning, og sidder og bytter om på legoklodser for at se, hvad der så sker, og om vi kan få stoffet til at virke sammen med en anden isotop, der kan spores længere. Kemiske stoffer har jo en grundlæggende fysisk opbygning, men den kan man pille ved, og når vi hæfter forskellige ting på, opfører stoffet sig på en ny måde. Kemi er faktisk en af de få videnskaber, der er skabende: vi laver noget helt nyt. Det er en kreativ videnskab, der handler rigtig meget om skøre idéer, som kan testes i laboratoriet” forklarer forskeren. ■

Hvad er en PET-ligand?

En ligand er et molekyle, som er i stand til at binde sig til og danne et kompleks sammen med et biomolekyle, og herved ændres funktionen af dette biomolekyle – f.eks. en receptor eller et enzym. I dette tilfælde hæfter CIMBI-36 sig på serotoninreceptorerne af typen 5HT_{2A}, og ved at mærke liganden med en radioaktiv isotop kan man se, hvor liganden bevæger sig hen, hvor mange af denne type serotoninreceptor, der er i hjernen og så videre.

SÅDAN LAVES MAN MEDICINALKEMI:

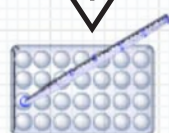


Design

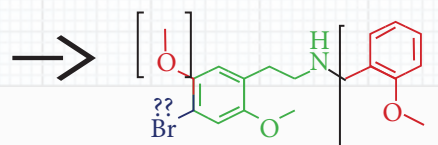
Process forfra



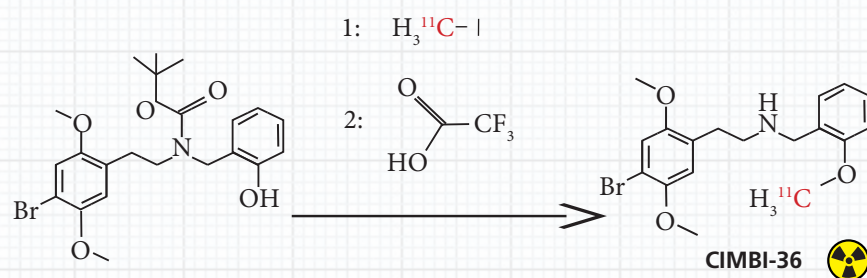
Analyse



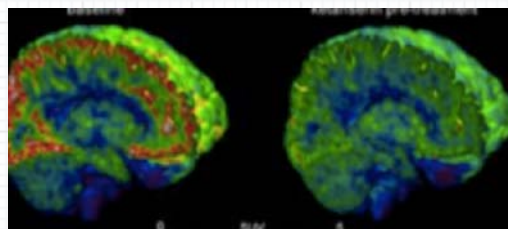
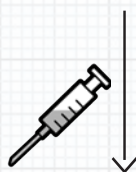
Biologisk test



SÅDAN UDVIKLER MAN EN PET-LIGAND:



Når man har fundet et molekyle, man er interesseret i at bruge til at danne billeder af hjernen, designer og syntetiserer man et kemikalie, der kan "mærkes" med en PET-isotop som f.eks. ^{11}C . Når det lykkes at inkorporere den radioaktive isotop i sit mål-molekyle, indsprøjter man en opløsning af det radioaktive molekyle i f.eks. en gris. Grisen hjerne scannes, så man kan se, hvor molekylet befinder sig.



← Analyse



Medicinalkemi starter med en ide om et biokemisk system, man ønsker at perturbere på en bestemt måde. Man designer herefter molekyler til at kunne påvirke systemet, som man ønsker det, planlægger og udfører en syntese af molekylerne, verificerer at synteserne er vellykkede via analytisk-kemiske metoder og undersøger deres aktivitet i det biokemiske system, man er interesseret i. Når man har testet en række molekyler, danner man sig et indtryk af, hvordan ændringer i molekylernes kemiske struktur påvirker deres aktivitet i det biokemiske system. På baggrund af den information designer man nye molekyler med henblik på at optimere aktiviteten. Man skal igennem mange runder af design, syntese og biologisk test, før man har et molekyle, der kan det, man gerne vil have.

SRP-inspiration

- Kombinér enten fysik og kemi, biologi og kemi og/eller biologi og fysik.
- Projekter med kemi kan f.eks. handle om molekylestrukturer og bindingsforhold til receptorer eller forskellige typer af receptorer og signalstoffers betydning for sindstilstanden.
- Projekter med fysik ville kunne handle om selve scanningsmetoden (PET), måske suppleret med anvendelse af radioaktive isotoper indenfor medicinske analyser.
- Hvis du vil lave SRP-øvelser hos os, så kan du læse om mulighederne for det på pharmaschool.ku.dk/SRP.



RELATERET LÆSNING

<http://www.farma.ku.dk/index.php/Sporstoffer-til-billeddannelse/4195/0/>

<http://www.farma.ku.dk/index.php/11C-maerkede-laegemiddelstoffer/7843/0/>

Der findes desuden en videnskabelig sammenslutning for forskning i psykedeliske stoffer:

<http://www.maps.org/>

KEMI GENNEMBRYDER BIOLOGIENS BARRIERER

kemi + biologi = ♥

Ved at arbejde i spændingsfeltet mellem kemi og biologi kan forskere udvide repertoiret for de allermest avancerede funktioner i kroppen. Nye teknologier udvider horisonten for vores forståelse, og åbner veje til bedre behandling af sygdomme.

Selvom fag som biologi og kemi på mange måder er forskellige, og traditionelt har haft forskelligt fokus, så sker det også ofte, at de to fag smelter sammen. Når dét sker, bliver forskerne i stand til at nedbryde de barrierer, den traditionelle opdeling af de to fag hidtil har sat for, hvad der kan lade sig gøre i et laboratorium.

"Naturen har sat nogle rammer for opbygningen af kroppen. For eksempel er alle vores proteiner bygget af kun 20 forskellige aminosyrer, selvom der findes masser af andre aminosyrer i kroppen, og man kan lave atter hundredevis andre i kemilaboratoriet. Er man biolog, arbejder man typisk inden for kroppens naturlige rammer. Men hvis man inviterer en kemiker inden for, kommer han og siger: jeg har en million ting, vi kan bygge med – så lad os prøve at udvide repertoiret," fortæller Kristian Strømgaard, der er professor i kemisk biologi ved Center for Biopharmaceuticals på Institut for Lægemedeldesign og Farmakologi på Københavns Universitet.

Center for Biopharmaceuticals arbejder specifikt med at kombinere kemi og biologi med henblik på at ændre på kroppens naturlige elementer og byggesten, især proteinerne. Det lyder måske lidt Hulk-agtigt... men det handler blot om, at man ved at kombinere de to fag får mulighed for at forstå, genskabe og endda udvide flere af kroppens naturligt forekommende processer, end hvis man holder de to fag isoleret.

En naturlig blanding

Biologi og kemi eksisterer nemlig i en skøn blanding i vores krop, og både det ene og det andet er involveret i de processer, der hele tiden finder sted i vores celler. Et eksempel er dannelsen af proteiner (se illustrationen side 45):

- Hver gang et protein skal dannes, starter en proces, hvor de relevante gener i en celleds DNA bliver transskriberet til RNA.
- RNA'et bliver transporteret ud af cellekernen til ribosomet, hvor proteinerne bliver bygget baseret på koden i RNA – en proces, der på fagsprog hedder translation.

- Men processen stopper ikke her. For efter konstruktionen af et protein opstår en række såkaldte 'post-translational modifikationer', hvor det i høj grad er kemi, der spiller ind. Typisk er det sukkermolekyler eller fosfatmolekyler, der i cytosolen bliver hæftet på proteinerne, og disse kemiske grupper spiller en stor rolle for, hvilken funktion et protein ender med at have.

"Vi har naturligt både kemi og biologi i kroppen, så det er et helt naturligt trin i videnskabens udvikling at ville blande de to discipliner. Så selvom vi for eksempel arbejder med noget, vi kalder 'unaturlige' aminosyrer, er det ikke nødvendigvis nogen, vi selv opfinder, men typisk nogen, vi finder et andet sted i kroppen, end hvor vi vil bruge dem. Ofte efterligner vi naturens mekanismer, og kombinationen af kemi og biologi giver os adgang til at fintune og skruer på bittesmå knapper, så vi kan skræddersy de vigtige proteiner," forklarer Kristian Strømgaard.

>

OM FORSKEREN:



Kristian Strømgaard gik på matematisk-fysisk linje på Roskilde Gymnasium. Dengang var det dog ikke kemi og biologi, der fyldte hans hoved, men atletik. Han ville helst dyrke sport og sekundært være sportsjournalist. Men så havde han en træner, der var farmaceut, og det lød så spændende, at han valgte at studere til farmaceut. Først allersidst på uddannelsen, da han fik en skade og samtidig fik nogle spændende fag, måtte rette

fokus mod andet end sport, fik faget for alvor tag i ham. Han tog til England for at skrive speciale, og blev bidt af forskerbacillen. Konkurrencementaliteten fra årene som atlet trådte i karakter, og som 36-årig blev han professor. Kristian Strømgaards fascination af at kombinere kemi og biologi skyldes bl.a., at det er konstant udfordrende at bygge bro mellem de grundlæggende forskellige fag kemi og biologi.

”Det har en enormt stor betydning for at forstå basale mekanismer omkring proteiner, men også for udvikling af nye lægemidler. Proteinerne har en kæmpe betydning for kroppens funktioner, og derfor er de det altoverskyggende mål for nye lægemidler, der typisk virker ved at binde sig til et eller flere af kroppens proteiner som receptorer eller enzymer. Proteiner og peptider er også i sig selv lægemidler, for eksempel insulin. Den detaljerede viden, vi får ud af at arbejde på tværs af kemi og biologi, er derfor uhyre vigtig i bestræbelserne på at udvikle nye og bedre lægemidler,” understreger han.

Grundlæggende forståelse skaber forudsætning

Det er dog ikke selve udviklingen af nye lægemidler, de beskæftiger sig med i centret. I stedet er det alt det forarbejde, der skaber forudsætningerne for, at for eksempel Novo Nordisk eller Lundbeck kan kombinere kemi og biologi i nye lægemidler.

”Vi udvikler forhåbentlig fundamentet for det, der kan danne basis for udvikling af lægemidler senere. Men faktisk er de første produkter, der kombinerer kemi og biologi, allerede i gang med at blive testet. Novo Nordisk og andre firmaer er i færd med at udvikle produkter, der tager en ’unaturlig’ aminosyre med ind i et protein. Tilsvarende arbejder danske biotek selskaber som Zealand Pharma og Symphogen med at udvikle peptider og proteiner som lægemidler. Generelt er der i Danmark et rigtigt stærkt miljø for biofarmaceutiske lægemidler, og der er en stor synergi mellem forskningsmiljøerne – som vores – og virksomheder,” fortæller Kristian Strømgaard.

Centrets formål er altså at danne den videnskabsmæssige basis for, at andre kan udvikle lægemidler. Grundforskning, som det hedder, kan der dog også komme store opdagelser ud af. Kristian Strømgaard har sammen med adjunkt Anders Bach startet en virksomhed ved navn Avilex Pharma. Her arbejder de på et muligt lægemiddel, der måske kan genskabe funktionen i de områder i hjernen, der bliver skadede ved et slagtilfælde. Og den mulighed opstod faktisk tilfældigt i forbindelse med deres grundlæggende forskning.

”Det illustrerer, at basal akademisk forskning kan have potentiler, man slet ikke kunne forudse fra starten,” siger Kristian Strømgaard.

Semi-synteser, protein-skeletter og fiskestænger

Både på det teoretiske og det teknologiske område er forskere i spidsen for Center for Biopharmaceuticals blandt de allerdygtigste (se faktaboksen om Center for Biopharmaceuticals.). Deres tre fokusområder i hverdagens arbejde er:

Semi-syntese: Bl.a. at blande biologisk udtrykte proteiner med peptider, der indeholder for eksempel fosfatmolekyler, man har bygget i laboratoriet. Især Kristian Strømgaards område.

’Unaturlige’ aminosyrer: Bl.a. at tage nogle skræddersyede aminosyrer, og sætte dem ind i cellers ion-kanaler for at udforske, hvad der sker. Især Stephan Pless’ område.

Peptider: Bl.a. at skabe grundlæggende forståelse for peptider og måder at manipulere dem – noget, der er meget vigtigt for peptidernes rolle i forbindelse med lægemidler. Især Christian Adam Olsens område.

Inden for de tre områder er der dog mange forskellige projekter, for eksempel arbejder Kristian Strømgaard også med at bruge kemi til at manipulere med det ’skelet’, der holder proteiner sammen, mens Christian Adam Olsen arbejder på at skabe teknologi, der kan bruges som en slags fiskestang og fiske et bestemt protein direkte ud af f.eks. en blodprøve.

”Det biofarmaceutiske område er i en massiv udvikling, der formentlig kun vil accelerere fremover. Det er vores rolle at komme ind med nogle teknologier og tanker, der kan understøtte og inspirere – både andre forskere, men også de virksomheder, der i sidste ende forvandler teorier og teknologi til lægemidler,” siger Kristian Strømgaard. ■

Om Center for Biopharmaceuticals

Center for Biopharmaceuticals er resultatet af en satsning på at blive blandt verdens bedste akademiske miljøer inden for det biofarmaceutiske område. Centret er et tværinstitutionelt projekt mellem Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi og Institut for Farmaci.

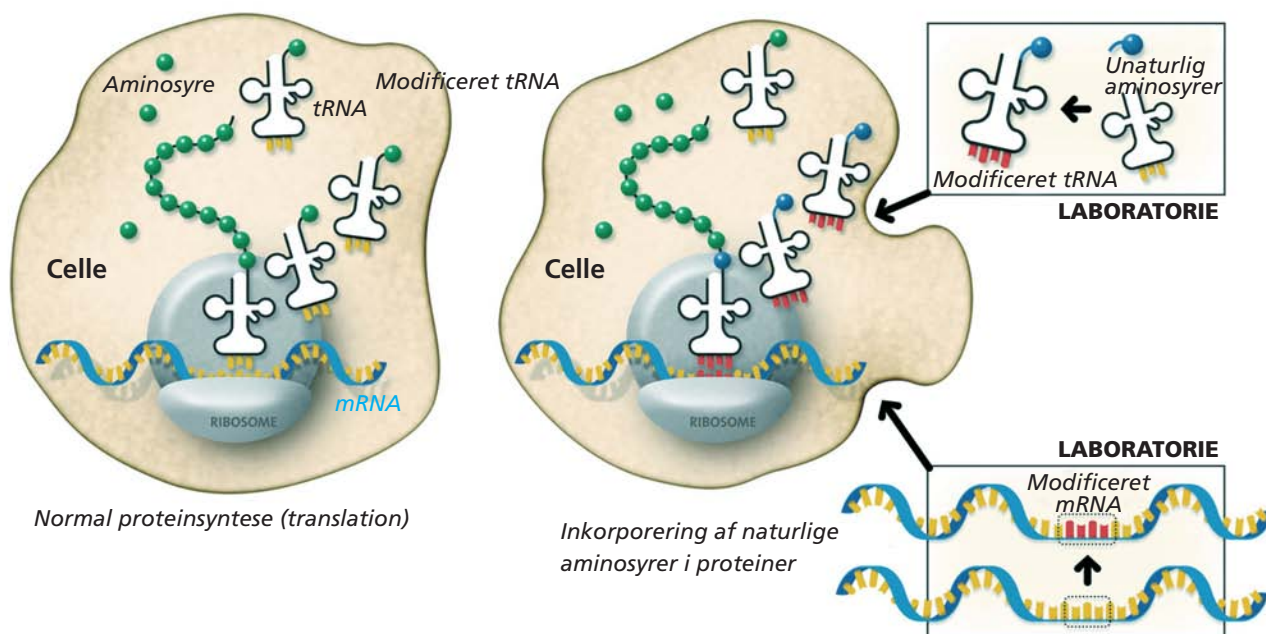
I spidsen for centret står tre unge, fremadstormende forskere, der bringer hvert deres innovative speciale ind i centret:

- Professor Christian Adam Olsen er rekrutteret fra DTU, og han er centrets specialist i kemi.
- Lektor Stephan Pless kommer fra University of British Columbia i Canada, og han er centrets biologiske spydspids.
- Professor Kristian Strømgaard er hentet ’inde fra’, og har siden 2006 været Københavns Universitets eneste professor i kemisk biologi. Fagligt står han midt i spændingsfeltet mellem kemi og biologi, og knytter fagene sammen.

SRP-inspiration

- Tag f.eks. udgangspunkt i en kombination af bioteknologi, biologi og/eller kemi og belys, hvordan medicinudvikling har fundet sted tidligere, og hvordan det finder sted i dag.
- Hvis du vil lave SRP-øvelser hos os, så kan du læse om mulighederne for det på pharmaschool.ku.dk/SRP.

NORMAL PROTEINSYNTSE



Figur: Henning Dalhoff

“Vi udvikler forhåbentlig fundamentet for det, der kan danne basis for udvikling af lægemidler senere,” siger Kristian Strømgaard.



RELATERET LÆSNING

<http://www.farma.ku.dk/index.php/Unaturlige-aminosyrer-skaber-n/4194/0/>
<http://www.farma.ku.dk/index.php/Protein-protein-interaktioner/5961/0/>

STØRRELSEN BETYDER NOGET - I HVERT FALD I FORSKNING



I dag kan forskere ved hjælp af teknologi se de allermindste bestanddele af, hvad der befinder sig inde i os. Men at udnytte den viden kræver nye redskaber, der passer til de små størrelsesforhold. En af de mest lovende teknologier til at forske og arbejde i miniformat er de såkaldte lab-on-a-chip.

Kan du huske den fascination, du som lille barn oplevede, når du fik lejlighed til at kigge i et mikroskop? Alting blev forstørret, og noget, der lignede en helhed, kunne pludselig dele sig op i bittesmå bidder. For voksne er det nok mindre overraskende, at vi består af mere end én stor klump, og for forskere er det børnelærdom, for i dag er forskerne i stand til at kortlægge mennesket ned i allermindste partikel-detajle ved hjælp af alskens teknologier.

Næste skridt er selvfølgelig at forstå og udnytte den viden, nye teknologier giver om vores indre minikosmos – for eksempel til at skabe nye og forbedrede lægemidler, der virker på de allermindste strukturer i kroppen. Men forskerne møder ofte udfordringer, når de skal arbejde

med de bittesmå partikler eller kun få molekyler ad gangen i et laboratorium, der oprindeligt er bygget til at arbejde med større ting.

Hvad gør man så? Man skaber selvfølgelig et lillebitte laboratorium, der passer til arbejdet med de mindste partikler. Sådanne mini-laboratorier kaldes lab-on-a-chip. Det catchy navn skyldes – ikke overraskende – at der er tale om faciliteter, der kan bruges til kemiske og biologiske analyser ligesom et laboratorium, men som er så små, at de er bygget på en mikrochip. På Institut for Farmaci på Københavns Universitet arbejder professor Jörg Kutter og adjunkt Josiane Lafleur med at opbygge en afdeling, der kan designe og producere lab-on-a-chips til resten af instituttets forskere.

”Vi skaber nye redskaber til både biokemisk forskning og klinisk arbejde, både her og på f.eks. Rigshospitalet. Lab-on-a-chip kan bruges til forskning i lægemidler, til diagnostik og behandling på hospitalet, til overvågning af for eksempel grundvand eller fødevarer og meget mere. Men hos os fokuserer vi naturligvis meget på lægemidler,” fortæller Jörg Kutter.

Kemi og biologi på skrump

Historien om lab-on-a-chip begynder med nogle ingeniører, der for 15-20 år siden tænkte, at man måtte kunne lade sig inspirere af udviklingen inden for mikroelektronik til computere. I computerens spæde begyndelse fyldte sådan en faktisk et helt rum, mens vi i dag har mere power i en lille smartphone. De skrumpede apparater skyldes, at ingeniørerne lærte at bygge langt mindre kredsløb til at transportere elektroner rundt. Og ingeniørerne tænkte altså, at det på samme måde måtte være muligt at flytte molekyler rundt i små, lukkede kredsløb, på fagsproget kaldet mikrokanaler.

På samme tid sad en masse kemikere og rev sig i håret, fordi de havde problemer med at finde redskaber, der kunne bruges til at undersøge, forstå og arbejde med bittesmå mængder af væske, typisk

til at gennemføre en analyse eller en diagnose. Kemikernes ønske havde flere årsager, der stadig er relevante:

- Jo mindre forskningsredskaber, jo mindre kropsvæske eller dyrt, nyudviklet lægemiddelstof er der behov for i et forsøg.
- Jo kortere distance, to molekyler skal tilbagelægge i et forsøg for at ”finde” hinanden og reagere med hinanden, jo hurtigere kommer resultaterne.

”Kan man gøre tingene i mikroskala, så kan man f.eks. analysere én dråbe blod eller indholdet i én enkelt lille celle. Man kan også lave flere, løbende analyser på én lidt større prøve, og det giver selvfølgelig mindre spild og mindre forbrug af forsøgsmaterialer, samtidig med at der er rigeligt information i de små prøver. Men ingeniørerne anede ikke, hvad de lavede med kemien, mens kemikerne ikke vidste, hvordan de fysisk skulle bygge tingene i mikroskala. Til sidst fandt kemikerne og ingeniørerne ud af at samarbejde, og det er baggrunden for de lab-on-a-chip, vi arbejder med i dag,” forklarer Jörg Kutter.

Teknologi under konstant udvikling

Lab-on-a-chip er altså ikke en helt ny opfindelse. De findes faktisk allerede i en vis udstrækning på sygehuse, hvor de for eksempel bruges til at måle på iltindholdet i en patients blod – fordelene er, at det kun kræver en lillebitte blodprøve, og derfor er blidere for patienten.

Også i tredje verdenslande er lab-on-a-chips ved at gøre deres indtog, fordi de kan være utroligt simple og pålidelige. Ved f.eks. at sende vand gennem et kredsløb i en lille chip af plastik kan man

hurtigt måle på, om det er forurenet. Man arbejder også på at bruge lab-on-a-chips til simple diagnoser af sygdomme. Ved diagnostik bliver prøven, lidt urin eller lidt blod, i chippen blandet med et stof, der får det til at skifte farve, hvis bestemte sygdomsrelaterede molekyler er til stede. Derefter tager man et billede med en smartphone og sender det til en gruppe eksperter, der analyserer farverne og melder tilbage om diagnosen.

Lab-on-a-chip er altså allerede et brugbart redskab. Derfor er forskernes arbejde især fokuseret på at udvikle teknologien. Jörg Kutter og Josiane Lafleur er især interesserede i at bygge lab-on-a-chips, der er lavet af billige materialer og som er nemme at arbejde med for forskere eller sundhedspersonale. Mange lab-on-a-chips er stadig baseret på processer lånt fra mikroelektronikkens verden, og det gør dem både sværere og dyrere at fremstille, men også mindre tilgængelige for dem, der til sidst skal anvende dem.

”Hvis man bruger samme materialer som i en computer, baseret på silicium, bliver det dyrt og krævende at fremstille lab-on-a-chips, og derfor skal sådanne chips kunne genbruges – lige som man ”genbruger” computerchips. Men arbejder man med biologiske materialer som proteiner eller blod, bliver det nødt til at være chips, der kan bruges én gang og smides ud, for det er for svært og tidskrævende at gøre dem rene,” fortæller Jörg Kutter.

Det er ifølge professoren helt afgørende for lab-on-a-chips gennemslagskraft blandt forskere og i sundhedsverdenen,

>

OM FORSKEREN:



Professor Jörg Kutter gik på gymnasiet i byen Neu-Ulm i Tyskland. Allerede dengang drømte han om at blive forsker, og kemien fik tag i ham fra barnsben. Populærvidenskabelige tv-programmer og en ven, der havde et kemisæt drejede Jörg Kutters interesse ind på den kemiske vej, og han uddannede sig til klassisk

kemiker. Mens han arbejdede som post doc i USA, stiftede han bekendtskab med lab-on-a-chip-idéen, og siden da har han arbejdet med de bittesmå laboratorier. Kærligheden til videnskab bliver holdt ved lige af, at der sker noget nyt hver eneste dag – det er aldrig kedeligt!

at mikrolaboratorierne bliver både billige og let anvendelige. Der er mange fordele ved de små lab-on-a-chips, der både kan arbejde med mindre materialer og mindre mængder, samtidig med at de kan lave flere forsøg på én gang eller løbende måle på en prøve. Men kravet om at bygge dem i billige materialer, og gøre dem brugervenlige – så de kan anvendes af f.eks. forskere eller sygeplejesker uden særlig træning – lægger en midlertidig dæmper på, hvor avancerede analyser, man kan lave.

”For tilgængelighedens skyld kan vi godt blive nødt til at lave mere simple lab-on-a-chips i starten. Heldigvis bliver vi hele tiden bedre til at designe og lave chipsene, og vi eksperimenterer løbende med nye materialer, der både muliggør avancerede målinger, og som er nemme og billige,” fortæller Jörg Kutter.

Mikroformat med stort potentiale

Det er ikke sådan lige at forudsige, hvordan brugen af lab-on-a-chips vil udvikle sig. I Jörg Kutter og Josiane Lafleurs laboratorium er det daglige arbejde meget fokuseret på, hvilke udfordringer deres kolleger gerne vil have løst ved hjælp af lab-on-a-chips, og Jörg Kutter vil helst ikke spekulere i, hvor man bevæger sig hen om en årrække – for det afhænger af kollegernes behov. Der er dog ingen tvivl om, at potentialet i lab-on-a-chip-konceptet er stort, hvis det lykkes forskerne at gøre teknologien nem og billig at bruge.

”De her små lab-on-a-chips giver os mulighed for at skabe nogle utrolig veldefinerede kemiske miljøer, hvor der både er fuld kontrol over forsøgsparametre og samtidig kan der skabes helt specielle ellers meget svært tilgængelige betingelser. Det fører til meget unikke muligheder for ny forskning,” siger Jörg Kutter.

Hvis man orienterer sig på internationale videnskabsmedier, er der da også meget snak om lab-on-a-chip og deres potentiale: alt fra at fotografere os fra indersiden og til konstant at måle på os og sende informationerne direkte til lægen. Nogle taler endda om, at sådan en chip også ville kunne kommunikere med køleskabet, der så kan fortælle dig, hvad din

krop vil have godt af i dag.” Det er stadig ren science fiction, men noget forskning går i den retning. På et mere jordnært plan arbejder andre på at lave lab-on-a-chips, der f.eks. kan overvåge, hvordan en patient reagerer på en ny behandling. Kan man sætte en lille chip ind i en blodår, så den skånsomt og smertefrit kan lave konstante målinger, så er det et stort fremskridt og et uvurderlig værktøj til at forbedre behandlingsmulighederne,” understreger Jörg Kutter. ■

SRP-inspiration

- SRP-opgaver baseret på denne artikel vil være mest relevante for studerende på f.eks. HTX. Brug f.eks. fagene bioteknologi, kemi og biologi.
- Hvis du vil lave SRP-øvelser hos os, så kan du læse om mulighederne for det på pharmaschool.ku.dk/SRP.

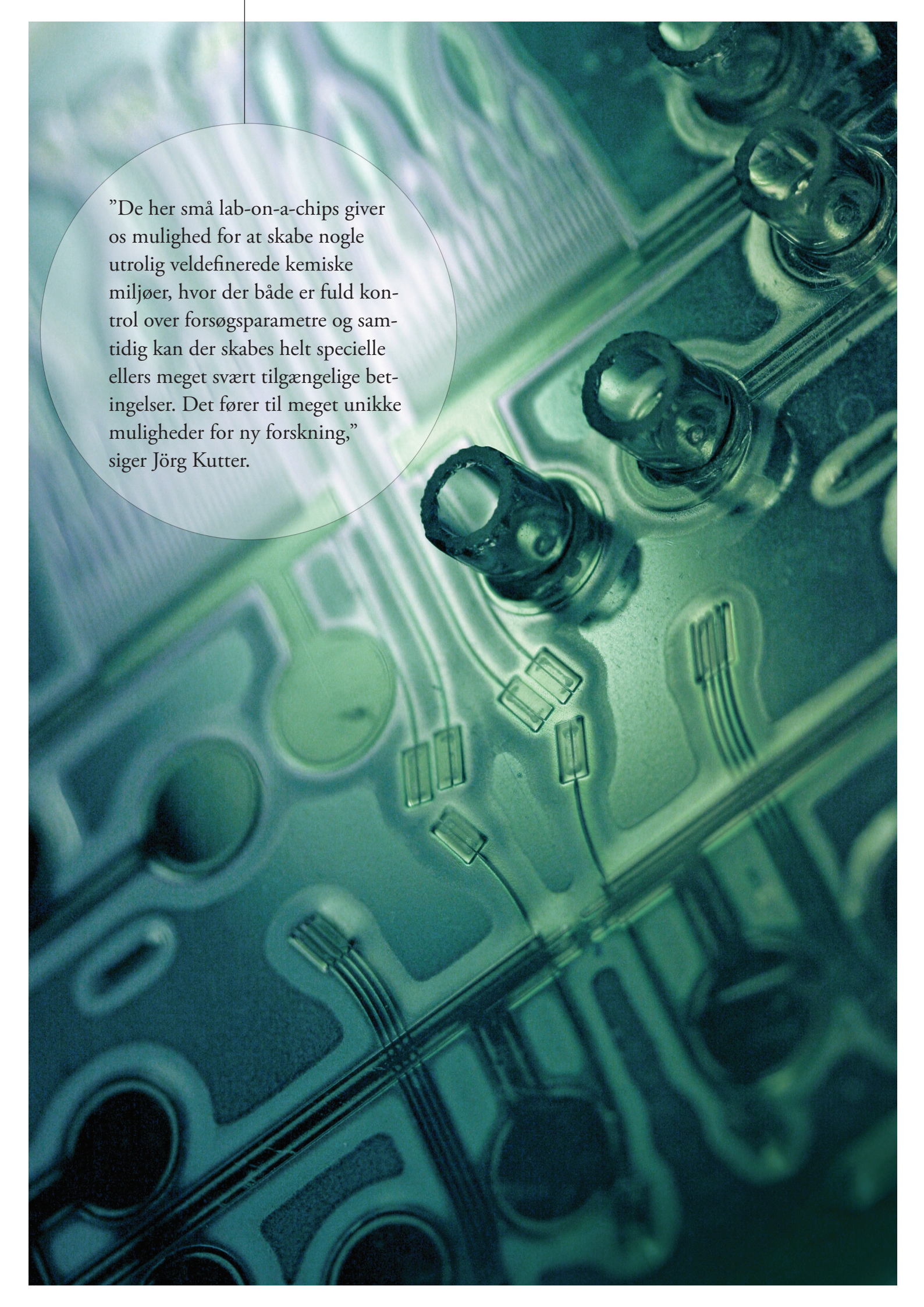
Lab-on-a-chip kan blandt andet:

Diffusion er den transportmekanisme, der gør at molekyler bevæger sig rundt ret tilfældigt i en kemisk opløsning. Princippet er vigtigt i forhold til lab-on-a-chip, fordi det at putte to molekyler i en lillebitte skål sørger for, at der er en meget større chance for, at molekylerne vandrer ind i hinanden end hvis de er i f.eks. en almindelig petriskål. Det viser sig, at hvis man tager en petriskål som er 10.000 gang mindre, som tilfældet ofte er i en lab-on-a-chip, så finder molekylerne hinanden 100 millioner gange hurtigere!

En anden fordel ved at bruge minilaboratorier er, at man kan kombinere forskellige trin i en biokemisk analyse på chippen. Hvis man for eksempel putter en blodprøve ind i en lab-on-a-chip, kan man i første trin ”fiske” de molekyler ud af blodet, man er interesseret i, og komme af med alt det andet, der findes i en dråbe blod. Det gør man typisk med magnetiske nanopartikler, der har specifikke antistoffer på overfladen, som kun genkender udvalgte proteiner i blod. Efter sådan en rensning og opkoncentrering kan man frigive disse proteiner igen, og lade dem reagere med andre reagentier. Det får produkterne af reaktionen til at sende fluorescerende lys ud, når chippen bliver bestrålet med en laser. Mængden af fluorescerende lys kan måles, og den er direkte proportional med koncentrationen af de proteiner, man er interesseret i.

RELATERET LÆSNING

<http://www.farma.ku.dk/index.php/Personlig-medicinering-af-type/11444/0/>
<http://www.farma.ku.dk/index.php/Positiv-holdning-til-gentests/2604/0/>
<http://www.farma.ku.dk/index.php/Hoejfoelsomme-mikroteknikker-t/1641/0/>
<http://www.farma.ku.dk/index.php/Hurtigere-kemiske-analyser-t/2608/0/>

A detailed micrograph of a microfluidic chip, showing various channels, reservoirs, and small components like valves or mixers. The image has a greenish-blue tint. A circular callout box is positioned in the upper left quadrant, containing a quote.

”De her små lab-on-a-chips giver os mulighed for at skabe nogle utrolig veldefinerede kemiske miljøer, hvor der både er fuld kontrol over forsøgsparametre og samtidig kan der skabes helt specielle ellers meget svært tilgængelige betingelser. Det fører til meget unikke muligheder for ny forskning,” siger Jörg Kutter.



Forskerne bruger DESI-teknologien til at se på bl.a. tværsnit af græshopper, planter og hjernevæv fra rotter. Bagest ses sprayen, som bruges til at analysere stofferne fra overfladen.

**“HVOR
GEMMER
DU STOF-
FERNE!?”**

Som en af de få i verden arbejder en forsker fra Institut for Farmaci med en teknologi, der kan vise præcist, hvor et stof befinder sig i kroppen. Det kunne sagtens være en film, men det er videnskab.

Hvad har lægemidler, rynkecreme og Mars-sonder til fælles? Svaret er teknologien massespektrometri. Bag det fancy navn gemmer der sig et instrument, der kan genkende alle molekyler ud fra deres masse, og som kan måle, præcis hvor meget af et givent stof, der er til stede i en prøve.

Ja, faktisk kan den nyeste version af teknologien skabe et billede, der viser præcis, hvor stoffet befinder sig i en vævsprøve, og om stoffet i processen med at blive optaget i kroppen er blevet omsat til noget andet. Den billedskabende slags massespektrometri, der kaldes DESI, giver forskerne helt unikke muligheder for følge et stofs vej rundt i kroppen.

På Institut for Farmaci ved Københavns Universitet sidder Christian Janfelt, der er en af de få danskere, der har udstyret og evnerne til at arbejde med DESI-teknologien. Han lærte at bruge DESI i forbindelse med sin ph.d.-afhandling, hvor han var på studieophold hos teknologiens opfinder, professor Graham Cooks i USA.

I hverdagen er en af Christian Janfelts fornemste opgaver at samarbejde med andre forskere, fra læger til plantebiologer.

”Massespektrometri er den mest følsomme og alsidige analyseteknik, der er til rådighed i dag. Almindelig massespektrometri kan måle alt fra pesticider i drikkevand til lægemidler eller dopingstoffer i urin- og blodprøver, og den billedskabende DESI-teknologi kan både kortlægge, hvordan medicin bliver optaget gennem huden og spotte det, hvis medicinen på vejen gennem kroppen skulle gå hen og blive omdannet til noget, som potentielt kan være giftigt – den kan endda vise, hvor i kroppen ændringen sker,”
fortæller Christian Janfelt.

Måler massen på alle molekyler

Massespektrometri virker ved at måle massen af molekyler. Og på grund af sammensætningen af atomer i et molekyle er næsten alle molekylers masse forskellig.

Forskerne kender de forskellige molekylers masse, så når massespektrometeret siger, at et stof i prøven vejer 304 masseenheder, så ved Christian Janfelt, at det kan være kokain.

”Massespektrometeret virker ved at udsætte en prøve for spænding, så molekylerne enten modtager eller afgiver en proton og dermed bliver ladede (ioniserede). Det elektriske felt i maskineriet trækker så i ionerne, og ud fra deres afbøjning kan man måle deres masse,” forklarer Christian Janfelt.

Har man to molekyler, der vejer det samme – som tilfældet for eksempel er med kokain og søsygemidlet hyoscin, der begge har en masse på 304 masseenheder – så kan forskerne alligevel kende forskel på dem med massespektrometri. Ved at slå molekylerne i stykker og måle massen på de forskellige brudstykker, kan de skelne de to molekyler fra hinanden.

>

OM FORSKEREN:



Christian Janfelt gik på den matematiske linje på Vejen gymnasium. Han var glad for kemi, og valgte at læse fysik/kemi på Syddansk Universitet. Efterfølgende skrev han ph.d. ved Kemisk Institut på Københavns Universitet, og i den forbindelse rejste han et halvt år til Purdue University i USA, hvor han kom til at arbejde

sammen professor Graham Cooks, som er en af de helt store indenfor moderne massespektrometri. Her blev han den første dansker til at arbejde med billeddannede massespektrometri, og i dag arbejder han med samme teknologi på Københavns Universitet.

Gør forskning hurtigere, billigere og mere præcis

Ved helt normal massespektrometri skal det, man ønsker at måle, opløses i for eksempel metanol. Hvis det f.eks. er en vævsprøve, skal den blendes og stofferne skal ekstraheres over i metanol - lidt som når man koger suppe på en kylling, hvor man også trækker smagsstofferne ud i væsken. Det giver en meget nøjagtig bestemmelse af det samlede indhold i prøven, men man kan ikke sige noget om, præcist hvor i prøven stofferne befinder sig.

Men med DESI-metoden, som Christian Janfelt arbejder med, kan man i stedet måle molekylerne direkte fra den overflade, hvor de befinder sig. Det gøres med en særlig spray, typisk af metanol og vand, som blæses mod overfladen med et højt gas-tryk og en elektrisk spænding på 5000 Volt. Sprayen opløser og ioniserer stofferne på overfladen i et meget lille område. Man kan derfor bevæge prøven under sprayen, mens man kigger på massespektrene, og man kan se præcis, hvor på overfladen et bestemt stof befinder sig. Hvis man så får en computer til systematisk at scanne hele prøven under sprayen, mens man optager spektre, kan man på den måde lave kemiske billeder af alle stofferne i prøven.

"Man kan i forvejen godt følge et stofs passage rundt i kroppen; det gør man typisk ved at mærke stoffet radioaktivt, give det til et forsøgsdyr og efterfølgende kigge efter de radioaktive kulstof-14 atomer. Men så ved man reelt ikke, om det radioaktive atom stadig sidder på stoffet, om det er hoppet af eller om stoffet måske er begyndt at ændre sig eller blive nedbrudt undervejs. Ved at bruge DESI kan man slippe for radioaktivitet, og det gør forskningen hurtigere og billigere. Og så måler vi på selve stofferne ud fra deres masse – dermed kan vi se det, hvis stoffet har ændret sig undervejs, og hvor det har ændret sig," fortæller Christian Janfelt.

Et eksempel på hvordan DESI-teknologien konkret kan bruges, finder man i græshopper. De små, langbenede insekter er nye som forsøgsdyr, men en gruppe forskere havde bemærket, at man kunne give græshopperne store doser af lægemiddel, som dog hurtigt forsvandt igen fra græshoppens hæmolymphe (det, der i en græshoppe svarer til blod). Derfor bad de Christian Janfelt undersøge, hvad der

skete med stoffet inde i græshoppen.

"Græshoppen fik lægemidlet, blev slået ihjel og skåret i helt tynde tværsnit. Sådan et lagde vi i DESI-maskineriet, og så kunne vi se, at græshoppen øjeblikkeligt efter omdannelse af lægemidlet udskiller det til afføringen. Vi har også målt på snit af griseører, som vi har behandlet med det lokalbedøvende stof lidokain," fortæller Christian Janfelt.

"Griseøret er valgt, fordi grisens hud på øret minder meget om menneskehud. Ved at lave billeder af lægemidlet i hudprøverne, kunne vi vise, at hårsækene i huden spiller en væsentlig rolle for transporten af lægemidlet ned til der, hvor det skal virke."

MALDI afløser DESI

Brugen af massespektrometri er udbredt i mange brancher, lige fra kosmetikbranchen og til rumfart: Mars-sonder har massespektrometre med om bord til at analysere, hvilke stoffer, robotterne finder på den røde planet, og folk fra lægemiddelindustrien og den kemiske industri møder op i stort tal til de store, videnskabelige konferencer for massespektrometri. Teknologien har dog stadig masser af udviklingspotentiale, for DESI-teknologien er for eksempel hæmmet af, at den kun kan vise detaljer, der er større end 100 mikrometer (0,1 mm). DESI kan bruges som en form for kemisk billedannelse, hvor kontrasten i billederne skyldes den kemiske sammensætning og ikke lys eller farver, men der er altså ikke tale om mikroskopi, som kan bruges til at kigge på enkelte celler. Det skyldes, at man ikke kan styre metanolsprayen så meget, af den kan ramme tilstrækkelig målrettet til at opfange de helt små mål.

Christian Janfelt er dog ved at opgradere sin maskinpark, så DESI bliver suppleret med MALDI. MALDI-teknologien virker grundlæggende ligesom DESI, men metanolsprayen er udskiftet med laserlys, der også kan ionisere molekylerne i en prøve. Og laseren kan målrettes så meget, at man med MALDI-teknologi kan se ting helt ned i 2-3 mikrometers størrelse.

"Den teknik jeg nu får adgang til, kan vise mikroskopiske detaljer, og det giver mulighed for at se på helt nye ting, for eksempel hvordan lægemidler bliver optaget gennem kindslimhinden, der er cirka 500 mikrometer tyk. Med detal-

jeringsgraden i MALDI kan vi pludselig se, hvordan og hvor hurtigt stoffet vandrer gennem slimhinden, og hvordan vi i designet af et nyt lægemiddel kan påvirke denne proces. Det åbner helt nye forskningsmuligheder for mine kolleger, der arbejder med nye metoder til at få lægemidler effektivt derhen, hvor de skal virke," slutter Christian Janfelt. ■



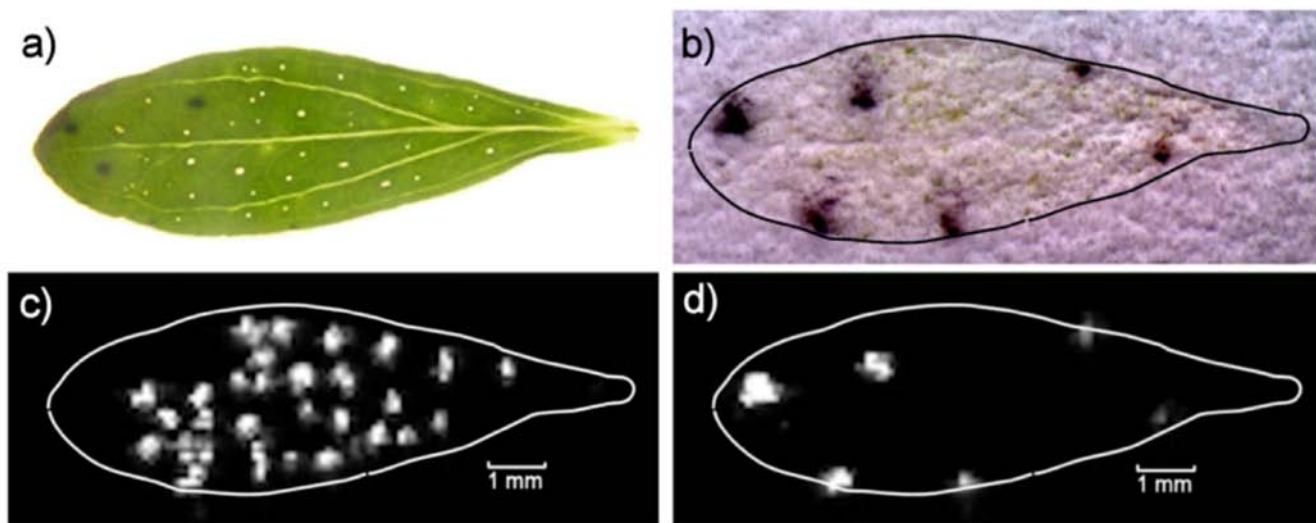
Se en video om DESI massespektrometri fra CNN:

<http://aston.chem.purdue.edu/node/579>

SRP-inspiration

- *Kombinér f.eks. kemi, bioteknologi eller biologi med fysik, og bring disse fags metoder i spil i SRP'en.*
- *En anden mulighed er at kombinere biologi, kemi eller bioteknologi med matematik, hvor man kan se på en model for fordeling og udskillelse af stoffer.*
- *Hvis du vil lave SRP-øvelser hos os, så kan du læse om mulighederne for det på pharmaschool.ku.dk/SRP.*

"Det åbner helt nye forskningsmuligheder for mine kolleger, der arbejder med nye metoder til at få lægemidler effektivt derhen, hvor de skal virke". Christian Janfelt.



Billeder: Christian Janfelt

Perikonplanten indeholder antidepressive stoffer, som især sidder i de hvide og mørke pletter på bladet. Det kan DESI-teknologien vise: Øverst ser du bladet, nederst ser du DESI-billeder, der viser, at koncentrationen af de to vigtigste antidepressive stoffer er størst dér, hvor du på billedet af bladet kan se hvide og mørke pletter. a) viser et foto af bladet, b) viser et aftryk af bladet, som bruges til den kemiske billeddannelse, c) viser DESI-billedet af hyperforin, som har massen 535, og d) viser DESI-billedet af hypericin, som har massen 503.

RELATERET LÆSNING

<http://www.farma.ku.dk/index.php/Massespektrometri-viser-fordel/11446/0/>
<http://www.farma.ku.dk/index.php/Massespektrometri-viser-vejen/11798/0/>



HVER FJERDE HAR FORUROLIGENDE FÅ TARBMBAKTERIER



Oluf Borbye Pedersen sammenligner vores bakterier i tarmen med en tropisk regnskov: Vi har brug for så stor mangfoldighed som muligt.

BAKTERIELIV: International gennembrudsforskning med prominent deltagelse af danske forskere fra Københavns Universitet viser, at hver fjerde dansker har alvorlige problemer med de trillioner af bakterier, som lever i deres tarme. Problemerne har tæt sammenhæng med fedme og diabetes. Forskningen, der er publiceret i Nature, peger heldigvis også på potentielle løsninger.

I ethvert menneskes tarme lever der omkring 100 trillioner bakterier. Lægger man dem på en vægt, vejer de omkring 1,5 kilo. Tidligere har man ikke haft kendskab til omkring 80 % af disse 'usynlige medpassagerer', da de er vanskelige eller umulige at dyrke i laboratoriet. Men over de sidste 5 år har et internationalt forskerteam, MetaHit, med eksperter fra Europa og Kina anvendt avancerede DNA analyser til at kortlægge hovedparten af menneskets tarmbakterier.

- Vores DNA undersøgelse af tarmbakterierne fra 292 danskere viser at omkring en fjerdedel af os har op mod 40 procent færre tarmbakterier end gennemsnittet. Samtidig har den fjerdedel ikke kun færre bakterier, men også færre forskellige bakterietyper og en overvægt af bakterier, der skaber betændelsestilstande i kroppen. Det er en repræsentativ stikprøve og studiets resultater kan derfor generaliseres til mennesker i den vestlige verden, fortæller professor og forskningsdirektør Oluf Borbye Pedersen, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet på Københavns Universitet.

Oluf Borbye Pedersen har sammen med professor Torben Hansen stået i spidsen for den danske del af MetaHit projektet, og de opsigtsvækkende resultater er netop publiceret i det anerkendte videnskabelige tidsskrift Nature.

Tarmen er som en regnskov

Oluf Borbye Pedersen sammenligner vores bakterier i tarmen med en tropisk regnskov. Han forklarer, at vi har brug for så stor mangfoldighed som muligt, og at det ligesom med naturens tropiske regnskove er bekymrende, når mangfoldigheden forsvinder. Jo mere rig og mangfoldig dine tarme er på bakterier, jo stærkere helbred synes du at have. Bakterierne producerer livsvigtige vitaminer, modner og trimmer vores immunsystem og taler sammen med de mange nerveceller og

hormonproducerende celler, der er i tarmen. Og ikke mindst danner bakterierne et væld af bioaktive stoffer, som trænger over i blodet og påvirker vores biologi på utallige måder.

- Vores studie viser, at mennesker, der har færre og mindre mangfoldige tarmbakterier, er mere overvægtige som gruppe betragtet. De har en dominans af bakterier som har potentialet til at fremkalde en svag betændelse i tarmen og i hele kroppen. Det afspejles i blodprøver, der viser en tilstand af kronisk betændelse, som vi fra andre studier ved, påvirker stofskiftet i retning af diabetes 2, hjertekarsygdomme og måske cancer, siger Oluf Borbye Pedersen.

- Og oveni det finder vi, at tilhører du gruppen med færre bakterier i tarm og har du allerede udviklet fedme, så tager du også mere på i vægt over en årrække. Vi ved ikke, om det er hønen eller ægget, som vi ser her, men ét er sikkert: der er tale om en ond cirkel, der udgør en alvorlig trussel for helbredet, forklarer forskeren videre.

Værn om dine tarmbakterier

Forskerne kan altså endnu ikke forklare, hvorfor nogle mennesker har så få tarmbakterier, men fejlprogrammeringer i vores egen DNA, antibiotika i bardomsalderen og den kemi, vi møder i hverdagen i form af konserverings- og desinfektionsmidler og antibiotikarester i mad er i forskernes søgelys.

En fransk forskergruppe publicerer i samme udgave af Nature et studie, der viser, at gruppen af overvægtige med få og mindre mangfoldige tarmbakterier via blot seks uger med en fedtfattig slanke kost til en vis grad kan øge forekomsten af bakterier, både i antal og mangfoldighed.

- Det peger på, at man blot ved at ændre sine kostvaner kan afhjælpe noget af den

skade, der er sket på tarmbakterierne. Vores tarmbakterier er i virkeligheden et organ på linje med vores hjerte og hjerne og de sundhedsfremmende bakterier skal derfor næres og plejes så optimalt som muligt. Over de næste år vil der komme en større viden om, hvordan man bedst gør det, forklarer Oluf Borbye Pedersen, hvis forskergruppe selv ser på blandt andet glutens betydning for en sund tarmkultur.

På vej mod nye og anderledes muligheder for tidlig diagnostik og behandling

Overvægt og diabetes 2 bunder ikke kun i uheldige sammensætninger af tarmbakterier eller mangel på de helbreds-fremmende samme, understreger Oluf Borbye Pedersen. Der er mange årsagsfaktorer i spil. Men forskernes bidrag åbner et nyt univers, hvor vi begynder at forstå, hvordan tarmbakterierne, som er i direkte kontakt med det omgivende miljø via hvad vi spiser og drikker, øver afgørende indflydelse på sundhed og sygdomsrisiko.

- Vores egen arvemaske, der også spiller massivt ind på livsstilssygdomme, kan man ikke gøre noget ved. Men med den nye forskning har vi fat i et samspil mellem genetik og miljø, som vi kan ændre på. Derfor er det vildt spændende for os som genforskere i bakterier - mulighederne her er kanonstore, understreger Oluf Borbye Pedersen og fortsætter:

- Drømmen er på sigt at kortlægge de bakterier, der danner bioaktive stoffer, der hæmmer appetitten og på den måde lære at udnytte kroppens egen medicin til at forebygge fedmeepidemien og diabetes 2.

FORSKERE KORTLÆGGER PARASIT MED LOVENDE EFFEKT PÅ IMMUNSYGDOMME

PARASIT: Forskere ved Københavns Universitet har i samarbejde med internationale kollegaer kortlagt parasitten piskeorm og fået resultatet publiceret i det anerkendte tidsskrift *Nature Genetics*. Parasitten bliver blandt andet anvendt i forskning i helbredelse af immunsygdomme.

En cocktail med levende piskeormsæg fra en gris. Det lyder måske ikke som et fristende tilbud. Men hvis sådan en cocktail kan behandle immunsygdomme som leddegigt, psoriasis eller sklerose, ville de færreste patienter afslå.

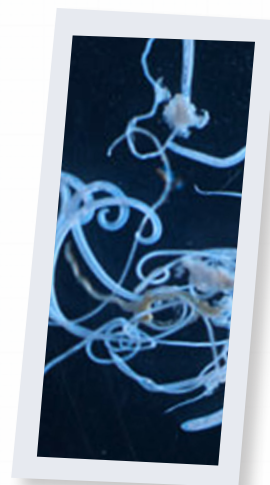
Med udgangspunkt i lovende amerikanske undersøgelser eksperimenterer forskere med at bruge en ganske særlig ormekur til at behandle en række immunsygdomme. Ormekuren består af levende piskeorm, hvis genom nu er kortlagt af danske forskere ved Det Sundhedsvidenskabelige fakultet i et samarbejde med kollegaer fra bl.a. Australien, USA og Kina. De har kortlagt hele parasittens arvmasse og alle de gener, som grisens piskeorm (*Trichuris suis*) bruger på forskellige livsstadier.

-Det er stort! Vi har fået en fundamental indsigt i biologien af parasitten, som kan blive et vigtigt bidrag til udviklingen af nye behandlingsmetoder, fortæller Peter Nejsum, lektor ved Institut for Veterinær Sygdomsbiologi, begejstret.

Piskeorm kan ændre immunrespons

Studiet har været undervejs i tre år, bidrager med grundlæggende viden om parasittens genom og gener og er udført af førende forskere på området. Piskeorms arvmasse er 40 gange mindre end menneskets og indeholder cirka 14.000 gener. Kortlægningen giver blandt andet forståelse for, hvordan parasitten overlever i værten, og hvordan den påvirker værtens immunrespons. Immunresponsen er særlig interessant, fordi forskning tidligere har vist en positiv effekt af piskeormsæg på immunsygdomme som chrohns og sklerose. Teorien er, at piskeorm kan dæmpe den overreaktion i immunforsvaret, der opstår i forbindelse med immunsygdomme.

-Det nye studie er en grundsten, som vi kan stå på i vores arbejde med parasittens mulige helbredende effekt, siger lektor Peter Nejsum.



Her ses parasitten piskeorm (*Trichuris suis*).
Foto: Institut for Veterinær Sygdomsbiologi,



LÆS MERE

Læs flere forskningsnyheder fra Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet og de farmaceutiske institutter på www.sund.ku.dk/nyheder



Find alle tidligere årgange af Lægemedelforskning på pharmaschool.ku.dk/lmf

Besøg os med din gymnasieklasse og få gratis foredrag eller øvelser rettet mod undervisningen i kemi, biologi og bioteknologi.

Stift bekendtskab med farmaceutstudiet og studiemiljøet til åbent hus, som studerende-for-en-dag eller på vores 3-dages studiepraktik.

Skriv dit StudieRetningsProjekt hos os i et fast forløb med super motiverede gymnasieelever fra hele landet.

Kom inden for til Kulturnatten i København, mød os på uddannelsesmesser rundt omkring i landet eller bestil-en-forsker til at holde foredrag under Naturvidenskabsfestivalen.

Kom til den årlige gymnasielærerdag og bliv inspireret med den nyeste forskning inden for natur-, sundheds- og biovidenskab.

Læs meget mere om det hele på pharmaschool.ku.dk/besog

Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet
School of Pharmaceutical Sciences
Københavns Universitet
Universitetsparken 2
2100 København Ø

Tlf. 35327900
pharmaschool@sund.ku.dk
www.pharmaschool.ku.dk

