



NY VIDEN NYE LÆGEMIDLER

PROFIL / BANEBRYDENDE NY VIDEN ER FORUDSÆTNINGEN
FOR AT KUNNE UDVIKLE FREMTIDENS LÆGEMIDLER



Ny viden – nye lægemidler

Via excellent forskning er vi på Københavns Universitet med til at skabe ny viden om lægemidler og dermed bidrage til et solidt fundament for udvikling af effektive lægemidler.

Dette magasin giver et indblik i, hvordan udviklingen af nye lægemidler kræver kompleks tværdisciplinær forskning fra molekylært niveau til patienten. Derfor arbejder førende forskere inden for blandt andet genetik, bioinformatik, biofysik, medicinalkemi, farmakologi, drug delivery, nanoteknologi og klinisk forskning tæt sammen. Jo dybere forståelse vi kan få af både raske og syge tilstande, desto bedre bliver det videnskabelige grundlag for at udvikle nye lægemidler.

Universitetets medicinske og farmaceutiske forskning indgår i et større økosystem, hvor den frie grundforskning er forbundet med translationel og klinisk forskning. På den måde kan ny viden hurtigt omsættes til anvendelse til glæde for patienterne. Vi er glade for og stolte over, at dette arbejde foregår i tæt dialog med forskningskolleger og partnere i industrien.

De mange nære samarbejder mellem universitet, hospitaler og industri er medvirkende til Danmarks stærke globale position inden for lægemiddelindustrien. Aktørernes geografiske nærhed i Greater Copenhagen er medvirkende til en positiv spiral, hvor forskning og innovation beriger hinanden og skaber ny vækst og viden. Eksempelvis vælger cirka 60 pct. af kandidaterne fra vores farmaceutiske uddannelser et job i medicinal- eller biotekindustrien.

Det samarbejde vil vi gerne styrke yderligere, så vi bevarer og udvikler en stærk region med frontline-forskning på internationalt niveau og dermed også fastholder og skaber attraktive arbejdspladser. Det kræver tillid og dialog, et internationalt mindset og investeringer i både grundforskning og tværgående projekter. Den nye Pharma Science Building på Nørre Campus er et eksempel på en investering i topmoderne laboratoriefaciliteter, der i høj grad vil bidrage til at styrke den farmaceutiske forskning – til gavn for både patienter og samfund.

Vi ser frem til flere værdiskabende samarbejder.

Ole Thastrup

Instituttleder, Institut for
Lægemedeldesign og Farmakologi

Flemming Madsen

Instituttleder,
Institut for Farmaci

Lars Bo Nielsen

Instituttleder,
Institut for Klinisk Medicin

Sven Frøkjær

Prodekan,
Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet

Ulf Madsen

School Director,
School of Pharmaceutical Sciences

Profil / Ny viden
– nye lægemidler

November 2015

Udgivet af
Københavns Universitet
Kommunikation
ku.dk

Redaktion

Charlotte Autzen (ansv.)
Maria Kræmmer Bødtcher
Ola Jørgensen, Klartekst

Tekst

Lise Penter Madsen

Foto

Tomas Bertelsen

Grafisk design

Karen Krarup

Tryk

PRinfoTrekroner

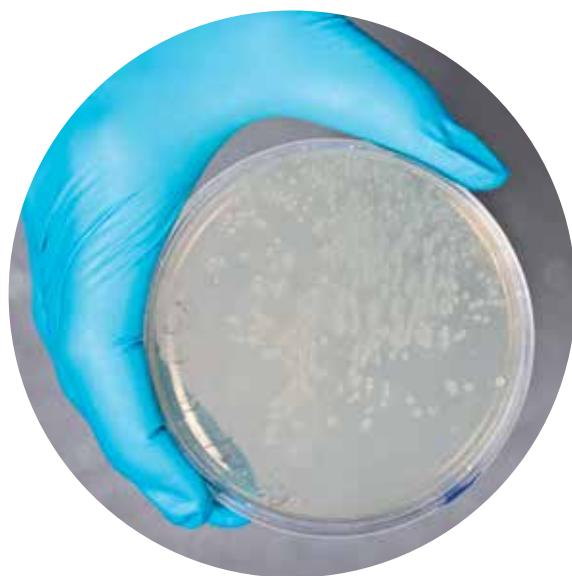
ISBN 978-87-90655-24-2

Kontakt

Sund Kommunikation
Kommunikationschef
Anéh Christina Hajdu
aneh.hajdu@sund.ku.dk
+45 2122 2692

Indhold

SYNERGI. Universitet og lægemiddelindustri kan spille endnu tættere sammen til gavn for begge parter, samfundet og patienterne – **side 8**



SPINOUT. To forskere har grundlagt eget firma og tiltrukket finansiering fra førende forskningsfonde i Danmark og England – **side 24**

SAMARBEJDE. International kapacitet styrker KU's forskning inden for nanomedicin og drug delivery – **side 14**



Giftstof giver cancerceller granatchok – **side 4**

Patienter skal involveres bedre – **side 12**

En sammenhængende farma-region – **side 18**

Avanceret forskning tiltrækker internationale talenter – **side 20**

Biobanker er et skatkammer for forskningen – **side 28**

Donorblod rummer værdifuld information – **side 32**

Fakta om PharmaSchool – **side 34**

Giftstof giver cancerceller granatchok



Højt specialiserede forskere på Københavns Universitet og Johns Hopkins University har sammen med andre specialister på basis af et naturstof skabt en cellegift, der som en målstyret granat kan sendes ind i kroppen og først udløses, når den rammer kræftceller. Lægemidlet er nu i klinisk afprøvning.



SKÆRMPLANTEN THAPSIA GARGANICA – giftgulerod – rummer et giftstof, der kan målrettes mod kræftsvulster. Det indgår i et prodrug, der forventes at give færre bivirkninger end de giftstoffer, der bliver brugt i kemoterapi i dag.

Det var ikke indlysende, at en giftig ukrudtsplante kunne føre til et lægemiddelstof, der ser ud til selektivt at kunne dræbe cancerceller.

„I al fald ikke for mig,” siger Søren Brøgger Christensen, professor i naturstoffkemi (farmakognosi) på Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet.

I 1970'erne kastede han sig over at identificere og isolere giftstofferne fra *Thapsia garganica*, en skærmpolte, der vokser vildt i Middelhavslandene. I dag – fyrré år senere – har han på basis af giftstoffet thapsigargin fra planten og i samarbejde med amerikanske forskere udviklet en lovende målrettet cellegift. Både i cellekulturer, i dyremodeller og i de foreløbige kliniske afprøvninger i mennesker har giften vist sig at være en skrap kost for kræftsvulster. Vel at mærke uden at give de bivirkninger, vi kender fra de giftstoffer, der bliver brugt i kemoterapi i dag. Behandlingen hverken påvirker immunsystemet eller giver hårtab.

GIFTGULERODENS GÅDE

Blandt alle de naturstoffer, der venter på at blive isoleret og strukturoplaret, var det lidt af en tilfældighed, at Søren Brøgger Christensen i sin tid begyndte at undersøge *Thapsia garganica*. Planten, han foreslår at kalde „giftgulerod” på dansk, har været kendt i årtusinder. Man har også vidst, at fik man dens saft på huden, gav det alvorlig kløe og hudirritation, men ikke hvorfor.

Det lykkedes Søren Brøgger Christensen og hans gruppe at isolere plantens dominerende giftstof, som blev navngivet thapsigargin, og at strukturoplare stoffet. Sideløbende afslørede farmakologiske undersøgelser, at ikke bare fremprovokerer stoffet frigivelse af histamin, hvilket forårsager den voldsomme hudirritation, det aktiverer også muskelceller og alle celler, der indgår i immunsystemet. Så heftig en effekt måtte simpelthen efterforskes.

CELLERNE BEGÅR SELVMORD

Det var kendt viden, at forstyrrelser i calciumbalancen i en celle igangsætter frigivelse af histamin, så Brøgger Christensen og kolleger bad cellebiologen Ole Thastrup, der i dag er institutleder på Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi, om at foretage en række målinger af, om thapsigargin forstyrrede calciumbalancen.

Ole Thastrup mobiliserede et internationalt team af højt specialiserede forskere, der fastslog, at thapsigargin trænger ind i cellen og blokerer en calciumpumpe, hvis funktion er at opretholde den intracellulære calciumbalance. Denne bloke-

OM FORSKNINGSPROJEKTET

De ledende forskere i projektet:

- Professor Søren Brøgger Christensen, Københavns Universitet
- Professor John T. Isaacs og professor Samuel R. Denmeade, begge Johns Hopkins School of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, USA
- Professor Hans G. Lilja, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York City, USA
- CEO, ph.d. Craig A. Dionne, GenSpera.

Undervejs har der også været et tæt samarbejde med professor emeritus Jesper Vuust Møller og professor Poul Nissen samt andre forskere på Aarhus Universitet, hvor man har stor erfaring med at arbejde med calciumpumper.

Forskningsmidler

Til udviklingen af Mipsagargin har Søren Brøgger Christensen modtaget i alt 25 millioner kr. i forskningsstøtte fra Kræftens Bekæmpelse, Det Strategiske Forskningsråd (i dag Innovationsfonden) og Carlsbergfondet. John T. Isaacs har skaffet tilsvarende beløb i USA.

ring får cellen til at begå selvmord via programmeret celledød. Mekanismen kaldes i fagsprog for apoptosis.

Opdagelsen, der blev publiceret i 1990, var banebrydende. Den betød, at thapsigargin blev et vigtigt værktøj for biokemikere og farmakologer, der ønskede at studere og forstå andre funktioner i cellen.

Men thapsigargin som lægemiddel? Nej!

„Til det formål var stoffet i sig selv komplet udelagt, for calciumpumpen findes i alle celler. Thapsigargin ville slå alle kroppens celler ihjel. For os var der tale om en ren grundvidenskabelig forskning, der kunne medvirke til, at andre fagområder kunne udvikle sig,” siger Søren Brøgger Christensen.

EN SPRÆNGFARLIG IDE

Så en dag fik han en opringning fra USA.

Det var i 1992. Opkaldet kom fra professor i onkologi John T. Isaacs fra Johns Hopkins School of Medicine, Johns Hopkins University i Baltimore.

Han foreslog et forskningssamarbejde om at udvikle en cellegift, der som en målstyret granat skulle sendes ind i kroppen og først aktiveres, når den ramte kræftsvulster. Selektiviteten kunne opnås ved at udnytte et unikt enzym, der bortset fra i prostata kun findes i blodkarrene i flere typer cancer.

Dette enzym blev først opdaget i prostatakirtlen – og hedder derfor prostata-specifikt membran-antigen (PSMA) – men er senere også påvist i svulster i levercancer, ovariecancer, nyrrecancer og brystcancer.

Enzymet spalter kun bestemte peptider. Isaacs foreslog derfor, at han på sin side udviklede nogle peptider, som enzymet kunne spalte, og at Søren Brøgger Christensen modificerede thapsigargin, så det kunne bindes til peptidet og derved gøres harmløst. Når PSMA spaltede peptidet, ville det være ligesom at trække splitten på en granat. Giftstoffet ville blive udløst og ødelægge blodkarret, hvilket ville medføre, at kræftsvulsten ikke længere fik ilt og næring.

„En sådan opringning, der giver mulighed for et tværdisciplinært samarbejde på det højeste videnskabelige niveau, må være enhver forskers drøm. Enhver farmaceutuddannet ønsker vel en dag at udvikle et lægemiddel – vel vidende, at det nok sker for færre end en promise af os,” siger han.

KLAR TIL KLINISK AFPRØVNING

Syv år senere var det lykkedes forskerholdet at skabe et prodrug, det vil sige et inaktivt stof, der først omdannes til et lægemiddelstof, når det bliver aktiveret af et enzym eller andre stoffer inde i kroppen. I dette tilfælde af enzymet PSMA i cancercellerne. Inden forskerne nåede frem til den kliniske afprøvning i mennesker, påviste de, at prodrug'et ikke udløses i sunde dyr, men blot udskilles med urinen. Præcis som ønsket virker det potentielle lægemiddel altså selektivt på cancersvulster.

I mellemtiden havde Isaacs fået gjort amerikaneren Craig A. Dionne, der havde adskillige års erfaring med at bringe lovende cancerbehandlinger til klinikken, stærkt interesseret i projektet. Dionne etablerede firmaet GenSpera og står for de kliniske studier og ansøgningerne til de amerikanske sundhedsmyndigheder om tilladelse til at gennemføre dem.

LOVENDE RESULTATER

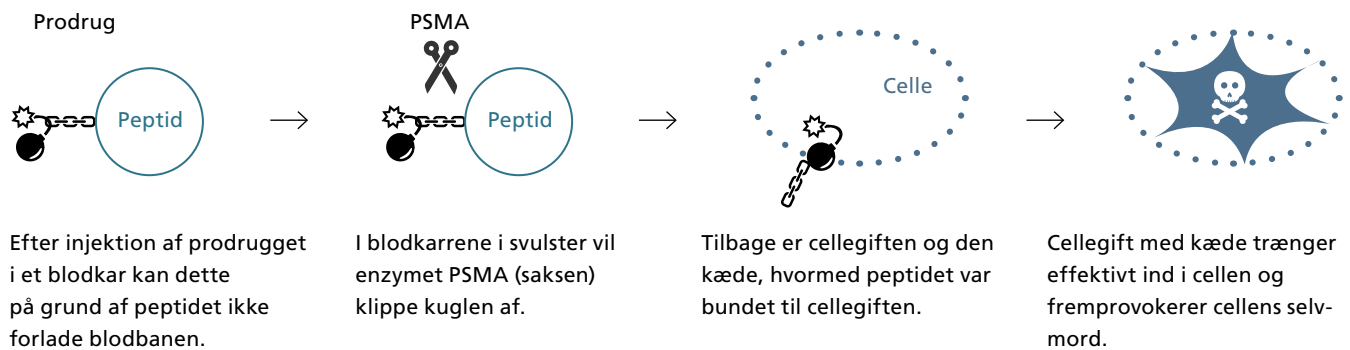
Prodrug'et, der har fået navnet Mipsagargin, er afprøvet i fase 1 og 2 hos patienter med leverkræft, og fase 3 ventes igangsat snart. Det samme gælder fase 2 med patienter med glioblastoma (en aggressiv hjerne cancer).

I disse første faser har kun et lille antal kræftpatienter været involveret, men resultaterne er lovende: Deres tumorer er blevet mindre, og der er gået mange måneder, inden tumorerne er begyndt at vokse igen.

„Vi har endnu ikke opnået, at patienternes symptomer er forsvundet, men afprøvningen er sket på meget syge og svage patienter, hvor anden behandling ikke har virket. Håbet er, at når vores målsøgende granat bliver sendt af sted tidligt i en kræftudvikling, så kan den med stor gennemslagskraft bekæmpe cancercellerne,” siger Søren Brøgger Christensen.

Han understreger, at stoffet stadig er på et eksperimentelt stadium og ikke tilgængeligt for behandling af patienter uden for de klinikker, hvori det afprøves.

PRODRUG-PRINCIPPET



Historien om Mipsagargin er med Søren Brøgger Christensen ord „en fortælling om fagpersoner, der på hvert deres felt er så højt specialiserede, at de kan se, når en virkningsmekanisme er så ny og overraskende, at de er nødt til at samarbejde om at undersøge den nærmere,” siger Søren Brøgger Christensen og fortsætter:

„Som universitetsforskere er vores primære mål at gøre opdagelser, der kan øge vores forståelse af verden. Men dette forløb viser også, hvor vigtigt det er at patentere en opfindelse, der har et kommercielt potentiale, så den senere vil kunne kommercialiseres.”

PRODUKTION AF THAPSIGARGIN

En udfordring ved at anvende naturstoffer som lægemiddelstoffer er, at det er svært at skabe en bæredygtig produktion. Et kilo plantemateriale af „giftgulerod” giver ti gram lægemiddelstof.

Derfor undersøger forskerne alternative forsyningsveje. En af dem er at modificere andre organismer, primært mos, til at lave thapsigargin. Denne metode forsøges udviklet af lektor i plantebiokemi Henrik Toft Simonsen, Institut for Plante- og Miljøvidenskab. Søren Brøgger Christensen har desuden søgt patent på en ny syntesemetode fra et lettere tilgængeligt naturstof.



PROFESSOR SØREN BRØGGER CHRISTENSEN er en af de ledende forskere i projektet, der har ført frem til prodrug'et Mipsagargin, der nu er i klinisk afprøvning

Store gevinster i tætte bånd

Et stærkt akademisk miljø, der udveksler viden og kandidater med industrien, er den bedste garanti for, at forskning skaber værdi for samfundet. **Potentialerne i samspillet mellem fri forskning og industriel innovation er langt fra indfriet.**



resundsregionen lægger jord til en af Europas vigtigste medicinalklynger, Medicin Valley. I hele regionen, som omfatter Storkøbenhavn, Sjælland og Skåne, har op imod 300 farmaceutiske og biofarmaceutiske virksomheder til huse, og Københavns Universitet ligger lige i smørhullet. Se side 18.

Traditionen for et nært samarbejde mellem forskerne på universitetet og lægemiddelvirkomhederne går mange år tilbage. Denne nærhed har åbnet for en stærk strøm af viden, indsigt og innovation mellem de to miljøer. Men hvad betyder den tætte forbindelse konkret for lægemiddelforskningen og udviklingen af nye lægemidler? Hvilken værdi skaber samspillet for resten af samfundet?

Vi har spurgt to af de helt centrale repræsentanter for henholdsvis industrien og universitetet: direktør for Innovationsfonden Peter Høngaard Andersen (PHA) og professor og prodekan Sven Frøkjær (SF).

SAMFUNDET ER BASERET PÅ STÆRKE UNIVERSITETER

Hvordan gavner forskningen på KU udviklingen af nye lægemidler i den danske lægemiddelindustri?

SF: Vi bidrager bredt med basal biologisk, molekylærbiologisk, systembiologisk, farmakologisk og farmaceutisk forskning. **Jo dybere en forståelse af både raske og syge tilstande vi får, desto bedre en eksperimentel platform skaber vi for at udvikle nye lægemidler.** Vi er også stærke inden for den translationelle forskning, hvor præklinisk forskning bliver bragt over i klinikken via vores kolleger på universitetshospitalerne. Og så er det helt centralt, at vi leverer kandidater og ph.d'er på et højt niveau til industrien.

DIREKTØR i Innovationsfonden Peter Høngaard Andersen (tv) har en lang karriere i lægemiddelindustrien bag sig, bl.a. som koncernforskningsdirektør for Lundbeck. Professor Sven Frøkjær er prodekan for omverdensrelationer på Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet.

Hvor vigtig er dansk lægemiddelforskning og produktionen af forskere på KU for industrien? Den kan jo bare hente både viden og kandidater på det globale marked.

PHA: Nærheden er vigtig! Vores moderne samfund er baseret på, at stærke universiteter skaber det fundament, industrien hviler på; det gælder hele vejen rundt – ikke kun inden for det bioteknologiske og farmaceutiske område. Hvis industrien ikke oplever et stærkt universitetsmiljø, så forsvinder den.

Hvis ikke Danmark bliver ved med at investere tungt på universitets- og forskningssiden, vil vi efter min mening miste både en masse industri og mange attraktive arbejdspladser.

INDUSTRIEN SHOPPER GLOBALT

PHA: Det er enormt vigtigt, at KU har den tunge, frie grundforskning, hvor den enkelte forsker har mulighed for at udforske ting – baseret på sin egen nysgerrighed. Samtidig skal universitetet sørge for at koble dét sammen med, hvad behovet måtte være for aftagerne, som jo ofte i sidste ende er industrien.

Som aftager køber man ind dér, hvor der foregår en front-line-forskning, som er på et virkeligt højt niveau og globalt konkurrencedygtig.

Hvordan sikrer KU sig, at industrien vælger jer?

SF: Ved at drive forskning på det allerhøjeste niveau. Vi har højt profilerede forskere og bedriver topforskning på mange, mange områder. Det skal vi blive ved med, og vi skal fortsat styrke forskningen. Vi har allerede både danske og udenlandske virksomheder, der kommer rundt med indkøbskurven og konstaterer, at vi har interessante og konkurrencedygtige varer på hylden.



I hvor høj grad målretter universitetet sin forskning mod industrien?

SF: Vores forskere skal ikke som udgangspunkt servicere medicinalvirksomhederne. Vi skal have vores platform, vores basisviden, på det højeste internationale niveau. Det er sådan, vi bliver interessante samarbejdspartnere for den globale industri. Og det er sådan, vi bedst uddanner kvalificerede kandidater, der kan varetage job i lægemiddelin-dustrien.

Forskerne skal dyrke deres specielle forskningsinteresser og udnytte deres særlige styrker; så er det universitetets opgave at få forskningen præsenteret globalt, og det er vi godt på vej med. Vi har fx strategiske samarbejdsaftaler med nogle af de helt store spillere blandt lægemiddelvirksomhederne.

IDEER SKAL STØTTES OG MODNES

Er der den strøm af viden og innovation fra universitetet til industrien, som der er behov for?

PHA: Strømmen er stærk og kraftig, men den kan blive endnu stærkere. Det er en del af mit job at sørge for, at strømmen glider endnu bedre og uhæmmet – via støtte og forskellige incitamentsstrukturer.

En forsker bliver krediteret for at have publiceret, og jo højere impact factor tidsskriftet har, desto bedre ser det ud på papiret. Det er bare ikke altid sammenfaldende med det, der skal til for at modne en ide, så den kan blive attraktiv for industrien. Det gælder derfor om, at vi – sammen med universiteterne – sætter nogle strukturer op, der giver mulighed for begge dele, så ideerne bliver modnet måske lige den tak videre, end de normalt ville være blevet.

Taler du her bl.a. om de ideer, som forskere baserer egne virksomheder på – med støtte fra fx Innovationsfonden?

PHA: I allerhøjeste grad. Se det som et økosystem. Spinouts eller små start-ups er ekstremt vigtige som en fødekæde af nye ideer på vej. De større virksomheder vil typisk følge dem nogle år, og på et tidspunkt vil de måske købe dem ind og sørge for, at ideerne bliver modnet fuldstændigt og kommer på markedet.

ÅBENHED FÅR FORSKNINGEN UD OVER RAMPEN

SF: Forskerne skal også være villige til at bringe deres viden og ideer ud i den private sektor. På den ene side er der stadig i universitetsverdenen en vis tendens til at opfatte samarbejde med industrien som noget odiøst. På den anden side har vi i dag en ganske betydelig ekstern aktivitet, som vi arbejder på fortsat at udvikle.

PHA: Københavns Universitet er godt på vej, men jeg tror, at der med endnu større åbenhed er meget mere værdi at hente af den forskning, der bliver lavet.

For nylig spiste jeg frokost med tre personer fra hver deres udenlandske virksomhed. De havde alle tre akademiske samarbejder her i Danmark. Den ene forklarede, at han tydeligt kunne se, at Danmark de seneste 15 år har investeret rigtig meget i universitetsforskning, og at kvaliteten er høj. 'Her er virkelig noget at komme efter,' sagde han og tilføjede så, 'men når det kommer til at anvende jeres forskning til noget, der kommer ud over rampen og giver værdi, så vil mange forskere ikke rigtig være med.'

Den samtale styrkede min fornemmelse af, at KU kunne levere endnu mere værdi til samfundet, hvis der var større risikovillighed og opbakning til fx at skabe sine egne eventyr i spinouts og små start-up-firmaer.

SF: Det er jeg enig i. Derfor har vi i universitetets strategiplan et særligt fokus på innovationsområdet. Vi har brug for en kulturændring i retning af mere åbenhed, og den proces er rigtig godt i gang. Fx blev det meget tydeligt, hvad åbenhed kan føre til, da vi i 2014 indgik det Innovationsfond-støttede danske partnerskab NEXT, National Experimental Therapy Partnership.

I NEXT er vi fire sundhedsvidenskabelige fakulteter, der sammen med regionerne og industrien arbejder for at styrke Danmark som et foretrukket land for tidlig klinisk forskning. Allerede da vi annoncerede partnerskabet, begyndte de danske datterselskaber i udenlandske koncerner at placere flere forsøg i Danmark. Det er en stor indtægtskilde for samfundet.

PRIVILEGERET ADGANG

Hvordan kunne KU med et konkret initiativ gøre sig endnu mere attraktiv for den private sektor?

PHA: I min tid i industrien havde vi stor glæde af MIT's såkaldte *Industrial Liaison Program*. Mod en årlig betaling på beskedne 5.000 dollar fik vi tre-fire gange om året invitation til møder, hvor vi havde mulighed for at se, hvad der foregik af forskning, før den blev officiel. Det vil sige, at man „blev lukket ind i supermarkedet“, før alle andre kunder blev lukket ind. Det gav en first mover- fordel. Sådan en ordning kunne KU eventuelt kopiere. Modellen bliver brugt flere steder i verden med succes.

FOKUS PÅ NYE LÆGEMIDLER

I april 2014 blev Det Strategiske Forskningsråd, Højteknologifonden og Rådet for Teknologi og Innovation samlet i Innovationsfonden, der skal styrke forskning og innovative løsninger til gavn for vækst og beskæftigelse i Danmark. I 2015 uddelte fonden knap 1,6 milliarder kroner. Et af Innovationsfondens seks brede indsatsområder er „Biotek, Medico og Sundhed“, der også omfatter udvikling af nye lægemidler.

Københavns Universitet har defineret ni tværgående styrkeområder. Et af dem er „Nye lægemidler“. Forskningen sker på tværs af faglige discipliner og i et samspil mellem biomedicinsk grundforskning, natur- og ingeniørvidenskab samt klinisk forskning på universitetshospitalerne.

”

Vores moderne samfund er baseret på, at stærke universiteter skaber det fundament, industrien hviler på.

Direktør Peter Høngaard Andersen

INVESTER I FORSKNING

PHA: NEXT er et rigtig godt vækstinitiativ. Jeg tror, vi er i gang med en bevægelse. Det skal da heller ikke være nogen hemmelighed, at jeg har haft besøg af to multinationale virksomheder, som påtænker at etablere R&D-centre i Danmark på baggrund af vores stærke akademiske miljøer.

Så går det jo allerede godt ...

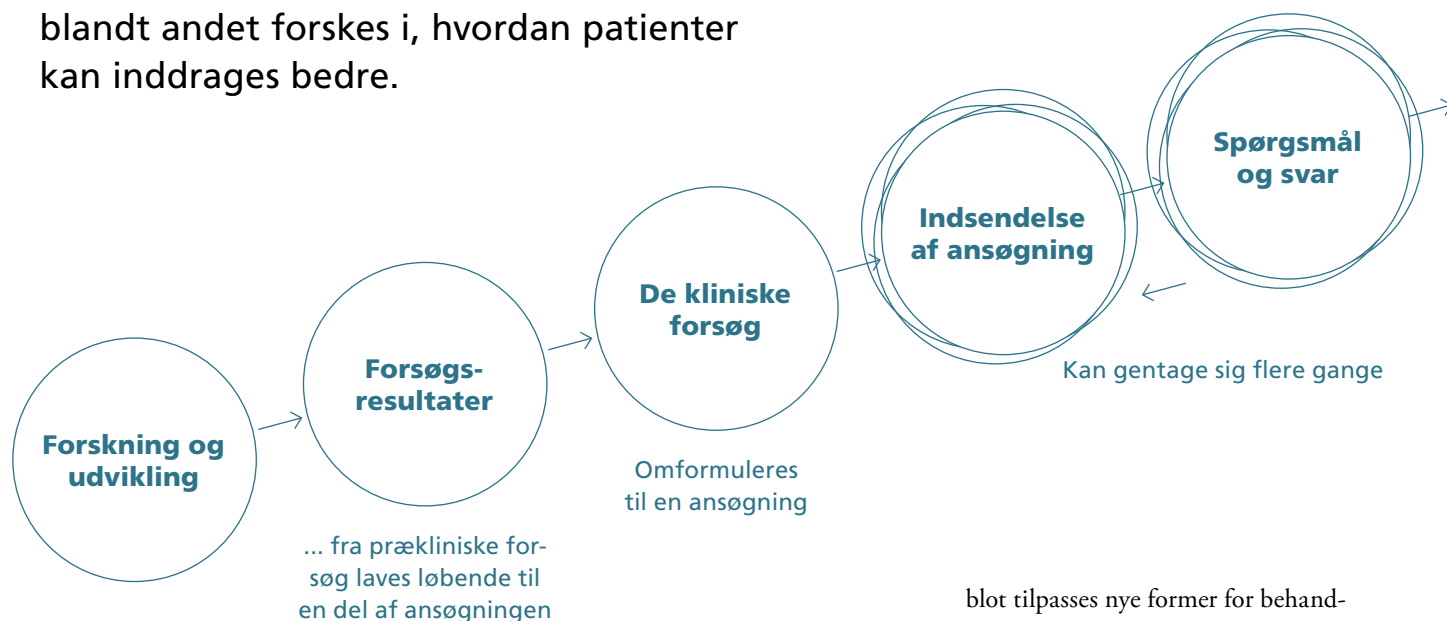
PHA: Punkt et var at få bygget niveauet op, og det synes jeg, vi har nået. Men jeg mener, at området sagtens kan tåle en større politisk anerkendelse. Hvis den offentlige investering i forskning steg fra 1 procent op til halvdelen eller endda 2 procent af BNP, så tror jeg, at vi ville se flere internationale virksomheder sætte forskningscentre ned her.

Det er temmelig unikt, at vi i så lille et land har tre meget store internationale virksomheder. Der er desværre en tendens i visse kredse til at sige, at de er så store, at de kan selv. **Men hvis man skruer ned for investeringerne i det offentlige system, forudsiger jeg, at virksomhederne stille og roligt begynder at forsvinde ud af landet.**

SF: Husk også, at KU ikke kun har fokus på at levere høj kvalitet til Drug Discovery, men også til produktionen – fx Development, Quality og ikke mindst Regulatory Affairs. Inden for det regulatoriske område har industrien et stort behov for kandidater, der kan indgå i en kvalificeret og videnskabelig dialog med myndigheder og forskere. Derfor har vi netop etableret det nye Centre for Regulatory Science (se side 12). Hvis ikke vi var i stand til at agere på dét behov, ville de store lægemiddelvirksomheder snart være nødt til at gå ud og finde kandidater et andet sted. KU's forskning inden for også de understøttende discipliner er ekstremt afgørende for at kunne bevare industrien her i landet.

Patienter skal involveres bedre i udviklingen af nye lægemidler

Forskning og uddannelse i Regulatory Affairs er omdrejningspunktet for et nyt tværvideenskabeligt center på Københavns Universitet, der stiler efter at blive Europas førende på feltet. Der skal blandt andet forskes i, hvordan patienter kan inddrages bedre.



blot tilpasses nye former for behandling, men også inkludere vurdering af de diagnostiske metoder. Desuden er det på europæisk plan kommet højt på dagsordenen, at patienter skal involveres i udvikling og godkendelse af nye lægemidler.

„Det er jo patienterne, der skal bruge medicinen, og de afvejer ikke nødvendigvis fordele og bivirkninger på samme måde som lægerne og lægemiddelvirksomhederne.

Hvis patienterne ikke vil bruge medicinen, kan virksomhederne heller ikke sælge den, så det er også i virksomhedernes interesse, at patienterne bliver inddraget. Spørgsmålet er bare hvordan. Vi har allerede en god kontakt til det europæiske konsortium EUPATI, der arbejder med at engagere og uddanne patienter i lægemiddeludvikling,” siger Karin Friis Bach og tilføjer:

„Det vil også være oplagt, at vi kigger på, hvordan dansk og europæisk lovgivning om klinisk afprøvning påvirker virksomhedernes og Danmarks evne til at tiltrække forskningsprojekter. Og vi vil undersøge, om randomiserede

datuddannelser bidrage til, at Regulatory Affairs får en forskningsbaseret viden i ryggen. Til fordel for både industri, myndigheder og patienter.

„Det regulatoriske område er blevet stort og komplekst. Industri og myndigheder efterspørger personale, som har dyb indsigt i lovgivningen og samtidig kan forholde sig kritisk til de problemstillinger, der opstår. På sigt skal CORS derfor uddanne kandidater, der har de efterspurgte kompetencer, og samtidig via en lang række forskningsprojekter opbygge helt ny viden på feltet,” siger Karin Friis Bach.

PATIENTER SKAL HAVE INDFLYDELSE

Centret løber næppe tør for forskningsemner. Gennem årene er der kun kommet flere og strammere regler, og efterhånden som skræddersyet medicin, baseret på genetiske tests, vinder indpas, skal Regulatory Affairs ikke

Intet nyudviklet lægemiddel frigives til markedet, uden at det er blevet grundigt gransket, analyseret og fundet forsvarligt af myndighederne. Kravene til sikkerhed og kvalitet er mange, og lægemiddelvirksomhederne har store afdelinger for Regulatory Affairs, der holder hånd i hanke med, at alle regler bliver efterlevet.

„Men har vi de regler, vi har behov for? Kan vi regulere på en bedre måde? Den slags spørgsmål skal vores forskere stille,” siger tidligere projektleder Karin Friis Bach, der var tovholder på udviklingen og opbygningen af Københavns Universitets helt nye center CORS, Copenhagen Centre for Regulatory Science. Med streg under science, for centret skal gennem forsker- og kandi-



dobbeltblindede forsøg altid er den mest etisk acceptable forskningsmetode.”

EN STYRKE AT VÆRE TVÆRDISCIPLINÆR

CORS blev en realitet i foråret 2015 og hører organisatorisk til under Institut for Farmaci på Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet. Men også andre institutter på Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet og institutter på de Samfundsvidenskabelige, Juridiske og Humanistiske Fakulteter er partnere og bidrager med undervisere og forskere. Det betyder, at blandt andet sundhedsøkonomi, patentret og formidling af viden kan inddrages i både undervisning og forskning.

Ambitionen er, at CORS skal gøre Københavns Universitet til det stærkeste akademiske universitet inden for den regulatoriske forskning i Europa.

„USA har to-tre universiteter med et lignende center, men i de fleste europæiske lande har de forskningsmæssige tiltag været meget spredte. Det er en helt klar styrke for Københavns Universitet, at CORS er etableret, og at centret er baseret på en tværdisciplinær tilgang,” siger Karin Friis Bach.

EN KRÆVENDE OPGAVE

Virksomhedernes afdelinger for Regulatory Affairs er med hele vejen i udviklingen af et nyt lægemiddel. Lige fra det tidspunkt, hvor virksomheden identificerer et potentielt lægemiddelstof, til et lægemiddel – måske 10-15 år senere – er færdigudviklet, samarbejder Regulatory Affairs med virksomhedens Research & Development om, at alle regler og krav bliver fulgt. Og at det hele bliver dokumenteret.

Regulatory Affairs håndterer registreringsansøgningen og godkendelsesprocessen, der typisk varer et års tid. Når og hvis lægemidlet bliver godkendt og markedsført, sørger Regulatory Affairs for vedligeholdelse og løbende ansøgninger, når der sker ændringer af lægemidlet.

FAKTA OM CORS

CORS blev etableret i foråret 2015 og er drevet af Københavns Universitet. Institutter fra fire forskellige fakulteter er partnere i centret. Som eksterne partnere indgår foruden Sundhedsstyrelsen store lægemiddelvirksomheder som Novo Nordisk, Lundbeck, Ferring Pharmaceuticals og LEO Pharma.

Centret forventer at skaffe forskningsmidler fra industrien, patientorganisationer og fonde. Foreløbig har støtte fra industrien gjort det muligt at iværksætte fem-seks ph.d.- og et postdoc-forløb. CORS udbyder også kurser og har søgt om akkreditering af et masterprogram.

Læs mere på pharmacy.ku.dk/cors.



Foto: Ivan Yastrebov

URS HÄFELI

Ph.d. Urs Häfeli har siden 2004 været ansat ved Faculty of Pharmaceutical Sciences på University of British Columbia i Vancouver, Canada som professor i *Drug Delivery and Nanomedicine*.

Hans faglige kompetencer er stærkt funderet i kemi. Forskningen omfatter syntese og radioaktiv mærkning af nye molekyler, fremstilling af medicintransportører i form af nanopartikler, mikrosfærer, antistoffer og polymerer, vurdering af drug delivery-systemer i in vitro-modeller og i toksikologiske eksperimenter samt test af effektivitet i in vivo-modeller ved brug af billeddiagnostiske modaliteter (SPECT, PET, CT, MR, optisk billeddannelse).

Hans forskning er primært rettet mod at bekæmpe cancer med radioaktive lægemidler og udvikle diagnostiske *imaging agents* i forskellige nuklearmedicinske procedurer. Blandt hans øvrige forskningsinteresser er magnetiske nanopartikler som transportører af lægemiddelstoffer mod cancer samt *microneedles*, hule mikro-kanyler, der går gennem huden og leverer vaccinerne mere effektivt og smertefrit.

Læs mere om Urs Häfelis forskning på magneticmicrosphere.com/hafeli_lab.

Nanomedicin er en af vejene til at sikre, at lægemiddelstoffer kommer sikkert frem i kroppen og virker, hvor de skal. Med et nyt delt professorat i drug delivery og nanomedicin har Københavns Universitet og University of British Columbia sat turbo på denne forskning.

DA URS HÄFELI første gang besøgte sin nye arbejdsplads i København, blev han slået af aktiviteten i laboratorierne, hvor også de farmaceutstuderende færdes hjemmefrem. Det er et langt sjældnere syn på University of British Columbia, hvor han har halvdelen af sit delte professorat.

Drug delivery på tværs af Atlanten

Begejstringen på begge sider af Atlanten afslører de store gensidige forventninger, der knytter sig til den fælles nyskabelse, et delt professorat.

Siden 2010 har Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet (SUND) på KU og det canadiske University of British Columbia (UBC) i Vancouver kørt et fælles ph.d.-program i Pharmaceutical Sciences. Nu har de ført samarbejdet et stort skridt videre. Med støtte fra Lundbeckfonden har de oprettet et delt femårigt internationalt professorat i et af tidens vigtige forskningsområder: drug delivery og nanomedicin.

Det er et forskningsfelt, hvor begge parter allerede står stærkt, „men det er et kæmpe område, og vi har komplementære kompetencer. Ved at formalisere det eksisterende gode samarbejde og forene vores ekspertiser og ressourcer kan vi udnytte hinandens kompetencer endnu bedre, tiltrække flere midler og skabe resultater, der på sigt kan bidrage til udviklingen af endnu bedre og mere effektive lægemidler,” siger Flemming Madsen, institutleder på Institut for Farmaci, hvor den danske del af professoratet er forankret.

INTERNATIONAL KAPACITET

Professoratets hovedperson er den schweiziske, internationalt anerkendte forsker Urs Häfeli, der er professor i „The UBC-SUND Lundbeck Foundation Professorship” og derved slår sine folder lige meget på SUND og UBC.

„Lundbeckbevillingen og samarbejdet med SUND giver en lang række nye og spændende forskningsmuligheder. Jeg glæder mig blandt andet over, at vi får mulighed for at uddanne mindst fire ph.d.-studerende inden for det her vigtige område,” siger Urs Häfeli.

NANOPARTIKLER KAN GUIDES TIL MÅLET

Forskning i drug delivery handler om at finde måder at få bragt et lægemiddelstof direkte og intakt frem til det sted i kroppen, hvor det skal virke – uden at det giver uønskede bivirkninger. Det aktive stof skal formuleres eller „pakkes”, så det opfylder en lang række betingelser. Det må ikke blive nedbrudt under transporten i kroppen. Det må først frigives, når det når sit bestemmelsessted. Det skal frigives i de rette mængder og med den rette hastighed. Det skal være opløseligt,



og det skal kunne passere de barrierer, som kroppen er udstyret med for at holde fremmede stoffer ude.

Ikke mange eksisterende tabletter og injektionsvæsker lever op til samtlige krav. Eksempelvis er det de færreste lægemidler, der virker selektivt, hvilket blandt andet er et stort problem ved kemoterapi. Et effektivt drug delivery-system er derfor lige så vigtigt som et effektivt lægemiddelstof.

En vigtig del af svaret kan være nanomedicin – den overordnede betegnelse for at arbejde med materialer og systemer i nanostørrelse i udviklingen af nye lægemidler. Forskningen handler blandt andet om at indkapsle lægemiddelstofferne i nanopartikler, der fremstilles af bionedbrydelige materialer, som kan designes, så partiklerne målrettet transporterer lægemiddelstofferne til de syge celler.

UDVIKLER RADIOAKTIVE LÆGEMIDLER

Forskning i nanomedicin kan også handle om at udvikle radioaktive lægemidler til både behandling og billeddiagnostik. Dét er et af Urs Häfelis specialer, og hans arbejde sigter især på at bekæmpe cancer. I sit laboratorium på UBC fremstiller han og hans forskergruppe mikrosfærer (små mikrokugler af bionedbrydelige polymerer), der indeholder medicin mod cancer. Ved at radiomærke mikrosfærene er det muligt at undersøge, hvordan de fordeler sig i kroppen.

„Vi kan følge dem og se udefra, om de rent faktisk kommer frem til en tumor, eller om de ender et andet sted i kroppen, hvor de gør skade,” siger Urs Häfeli.

„På UBC har vi udstyret, ekspertisen inden for billeddannelsen, og vi har kemikerne, der kan koble et lægemiddelstof med radioaktivitet. Jeg tror, det bliver et af de områder, hvor vi kan bidrage med en ekstra dimension til forskningen i København,” siger han.

Flemming Madsen er enig: „Urs’ vinkel på drug delivery og nanomedicin er et meget vigtigt supplement til vores forskning.”

HØJT NIVEAU I DE DANSKE LABORATORIER

Omvendt er Institut for Farmaci en attraktiv samarbejdspartner for Urs Häfeli og UBC. Det skyldes blandt andet instituttets internationalt høje forskningsniveau inden for lægemiddelformulering og -analyse.

Forskningen sigter mod at opnå en stadig dybere forståelse af lægemiddelstoffernes fysisk-kemiske egenskaber – herunder deres samspil med henholdsvis de biologiske transportsystemer og et drug delivery-systems andre komponenter fx de hjælpestoffer, der får en tablet til at hænge sammen eller transporterer lægemiddelstofferne i kroppen.

„I København er de meget dygtige til at analysere, fx hvordan mikrosfærer skal pakkes, så lægemiddelstoffet ikke bliver ødelagt, og så det bliver frigivet med den rigtige hastighed,” siger Urs Häfeli.

Han besøgte SUND for første gang i foråret 2015.

„Det var fantastisk at opleve aktiviteten. Selv studerende var i fuld gang i laboratorierne. I et af dem var mindst 20 mennesker på hver deres udstyr i gang med at foretage HPLC-analyser, dvs. måle, hvor hurtigt et lægemiddelstof bliver frigivet i en opløsning. Vores studerende på UBC arbejder ikke ret meget i laboratorierne. De fleste får efter endt uddannelse ansættelse på et apotek eller bliver kliniske farmaceuter på et hospital. Kun én studerende ud af en hel årgang går til industrien. På SUND er det omkring 60 procent af de studerende, der ender med at arbejde i industrien,” siger han.

SAMARBEJDE SKABER RINGE I VANDET

Både Institut for Farmaci på SUND og the Faculty of Pharmaceutical Sciences på UBC samarbejder på kryds og tværs med forskningsgrupper på andre universiteter, men for begge er et delt professorat et nyt samarbejdskoncept.

„Med et delt professorat får vi en faglig kapacitet, der kan kanalisere viden og indsigt både den ene og den anden vej. Hver gang Urs laver et samarbejdsprojekt, vil det brede sig som nye ringe i vandet, som folk kan følge op,” siger Flemming Madsen.

„Vi har i forvejen et godt samarbejde med UBC, og tankegangen og kulturen i Vancouver ligner meget den europæiske, så de kulturelle barrierer er ikke så store.”

Han tilføjer, at SUND’s og UBC’s farmaceutiske institutter er meget lig hinanden både i forhold til størrelse og forskningens internationale rangering.

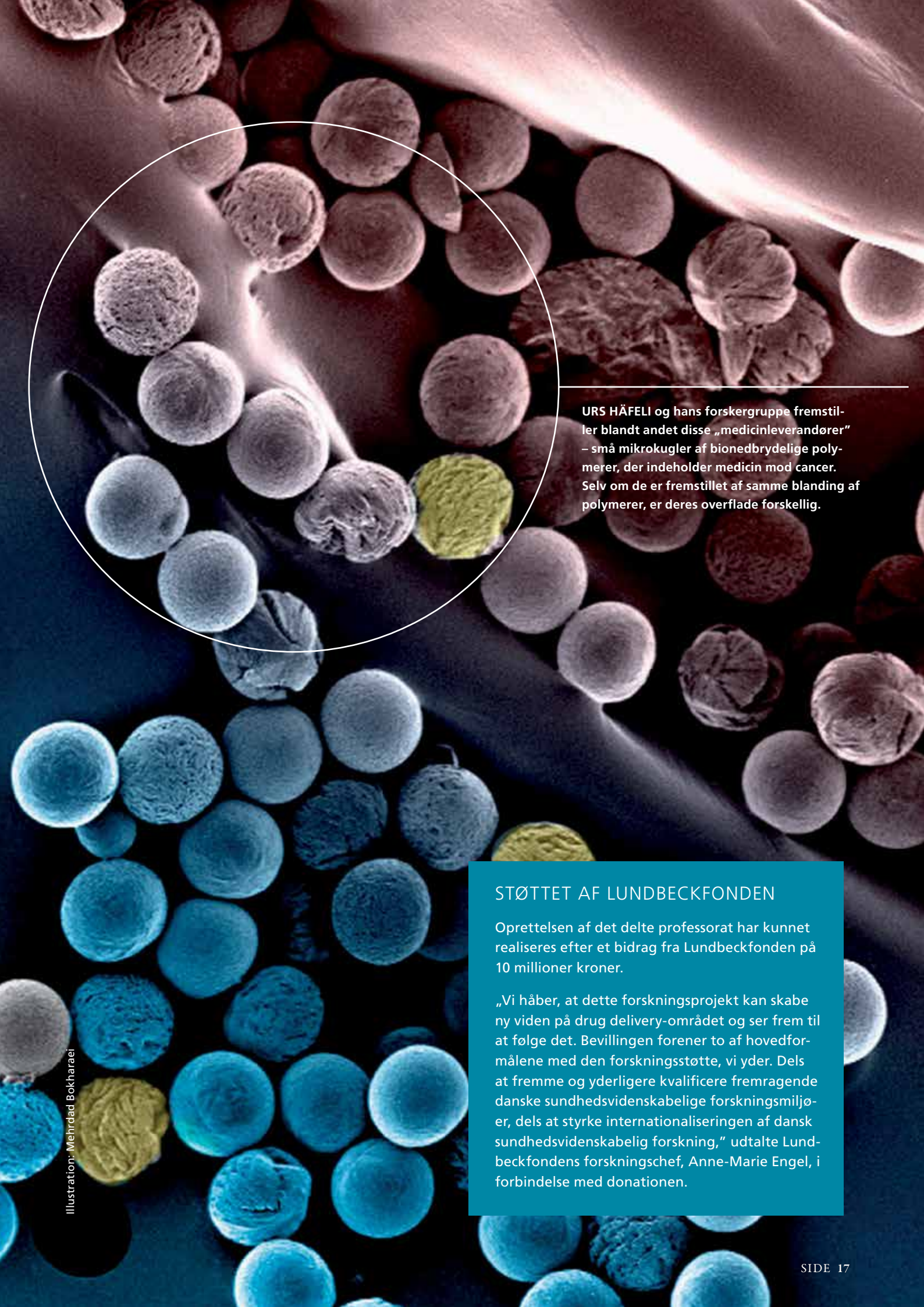
TO AF VERDENS BEDSTE BYER

Som „delt professor” skal Urs Häfeli tilbringe halvdelen af sin tid på hver af de to institutioner. Det betyder, at han flere gange om året skal være en måned eller to på SUND, og når han er på UBC, skal han bruge en dag om ugen på at være i kontakt med forskere og studerende på SUND, fx over Skype.

„Det betyder selvfølgelig, at der er nogle ting, jeg skal omorganisere i mit liv, men min hustru finder København ganske interessant, så jeg regner med og håber, at hun de fleste gange vil tage med mig,” siger Urs Häfeli.

„Du kender de der lister, hvor man kårer verdens bedste byer? Både Vancouver og København ligger altid i toppen. Det er dyre byer at bo i, *but both excellent places to be.*”

Læs mere om forskningen på Institut for Farmaci på farmaci.ku.dk.



URS HÄFELI og hans forskergruppe fremstiller blandt andet disse „medicinleverandører” – små mikrokugler af bionedbrydelige polymerer, der indeholder medicin mod cancer. Selv om de er fremstillet af samme blanding af polymerer, er deres overflade forskellig.

STØTTET AF LUNDBECKFONDEN

Oprettelsen af det delte professorat har kunnet realiseres efter et bidrag fra Lundbeckfonden på 10 millioner kroner.

„Vi håber, at dette forskningsprojekt kan skabe ny viden på drug delivery-området og ser frem til at følge det. Bevillingen forener to af hovedformålene med den forskningsstøtte, vi yder. Dels at fremme og yderligere kvalificere fremragende danske sundhedsvidenskabelige forskningsmiljøer, dels at styrke internationaliseringen af dansk sundhedsvidenskabelig forskning,” udtalte Lundbeckfondens forskningschef, Anne-Marie Engel, i forbindelse med donationen.

En sammenhængende farma-region

● EN STÆRK ERHVERVSKLYNGE

Regionen har med Medicon Valley en af Europas tre største erhvervsklynger inden for bioteknologi, lægemidler og medicinsk teknologi.

Klyngen omfatter cirka 300 virksomheder, hvoraf flertallet har egen R&D og/eller produktion i regionen. Blandt de toneangivende farmavirksomheder i regionen kan nævnes: Novo Nordisk, Lundbeck, Leo Pharma, Ferring Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline, MSD og Symphogen.

+ HOSPITALER

Københavns Universitetshospital (KUH) er rammen om det universitetsbaserede samarbejde mellem Københavns Universitet og sundhedsvæsenet i Region Hovedstaden og Region Sjælland.

Rigshospitalet har status som højt specialiseret hospital; hertil kommer en række store akuthospitaler med aktiviteter på flere matrikler.

Skånes Universitetssjukhus er et af Sveriges syv regionshospitaler. Det er en fusion af universitetshospitalerne i Lund og Malmö.

★ UNIVERSITETER

Københavns Universitet og fire andre universiteter i regionen bidrager med forskning og uddannelse, der er relevant for lægemiddelområdet og -industrien.

❄ NYE FORSKNINGSANLÆG

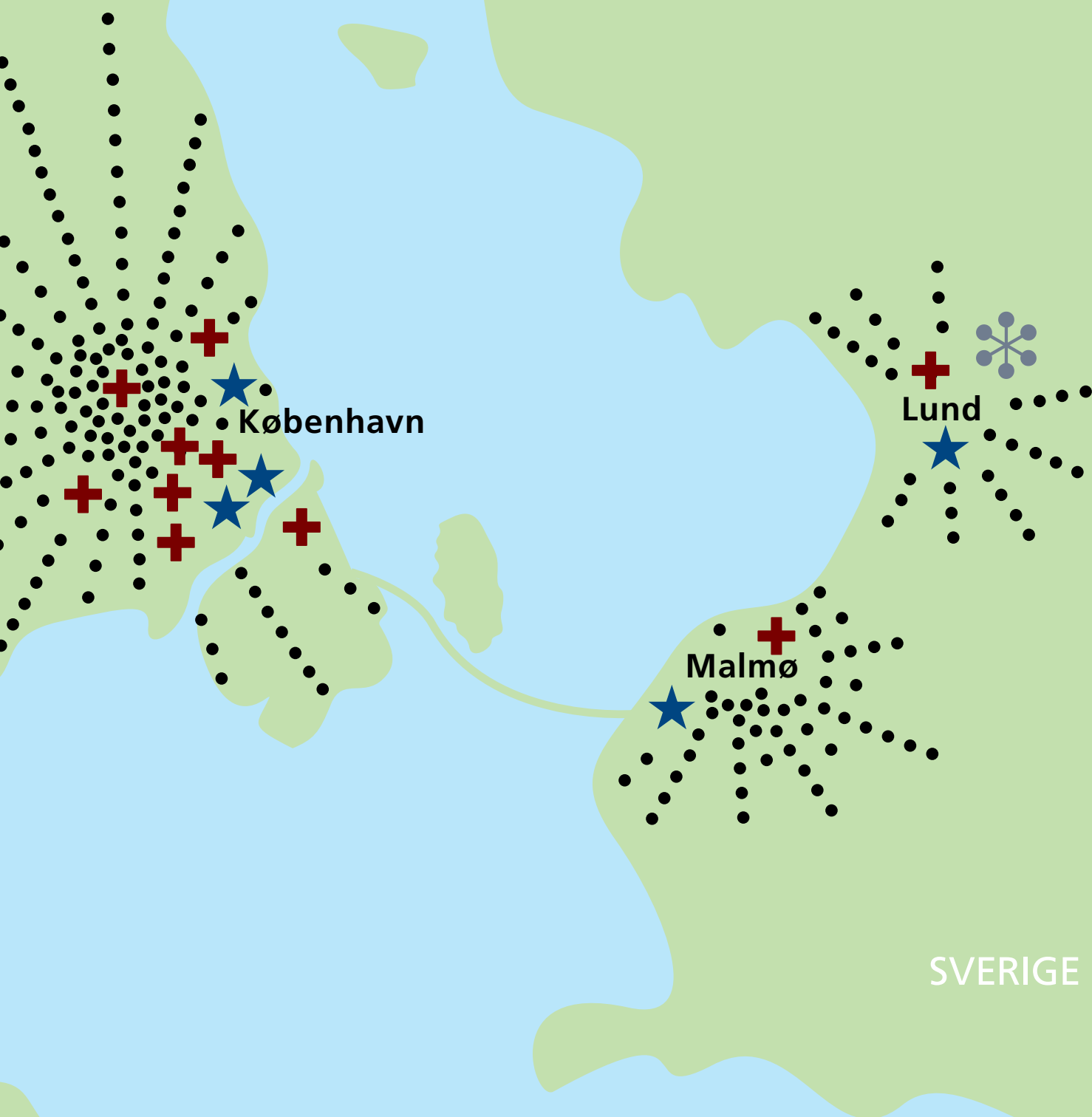
European Spallation Source (ESS) bliver verdens stærkeste neutronkilde til forskning i stoffer lige fra biomembraner og molekyler til magnetiske materialer og superledere samt forskning i alle typer overflader. ESS ventes også at få stor betydning for grundforskningen på lægemiddelområdet.

Røntgenkilden MAX IV er en facilitet til synkrotronstråling, som er meget intens røntgenstråling. Faciliteten vil give næsten 100 gange mere intensitet end andre eksisterende synkrotronfaciliteter i verden. MAX IV forventes at blive et stort aktiv for både universiteter og virksomheder, der arbejder med forskning og udvikling inden for bl.a. lægemidler.

Selve forskningsanlæggene placeres i Lund, mens datacentret placeres i København.

DANMARK

Med en stor erhvervsklynge inden for biotek og farma samt stærke forskningsmiljøer omkring universiteter og universitetshospitaler er *Greater Copenhagen* et naturligt hotspot for samarbejdet om at udvikle nye lægemidler.





I fremtiden vil peptid- og proteinbaserede lægemidler blive udviklet i en nyskabende kombination af kemiske og biologiske metoder. Center for Biopharmaceuticals har opbygget et unikt internationalt forskningsmiljø på området.

Avanceret forskning tiltrækker internationale talenter

K

roppens egne molekyler er geniale som udgangspunkt for lægemidler. Ikke mindst peptider

og proteiner, fordi de kan ramme deres mål præcist og dermed typisk give færre bivirkninger. Men peptider og proteiner er besværlige størrelser at have med at gøre. De er typisk store og ustabile, så det er vanskeligt at udvikle peptid- og proteinbaserede lægemidler, der effektivt optages i kroppen.

På Det Sundhedsvidenskabelige Fakultets Center for Biopharmaceuticals har man lagt sig solidt i spidsen for en grundforskning, der skal medvirke til at overkomme disse vanskeligheder og lægge fundamentet for at udvikle peptider og proteiner med helt nye egenskaber. Opskriften er en nyskabende kombination af kemiske og biologiske metoder.

UNIKT FORSKNINGSMILJØ

I dag har vi basalt set to typer af lægemidler. Dels småmolekyle-lægemidler, som fx smertestillende tabletter, der er

baseret på en lang række input og i sidste ende er kemisk syntetiserede stoffer. Dels biologiske lægemidler, der i højere grad er baseret på kroppens eget råmateriale, typisk peptider og proteiner, som næsten udelukkende bliver tilpasset ved hjælp af genteknologi og produceret i levende celler som fx gærceller. Insulin til behandling af diabetes er et kendt eksempel på et terapeutisk protein.

På Center for Biopharmaceuticals arbejder forskerne med teknologier, der kombinerer de kemiske principper og værktøjer med processerne fra levende organismer.

„Vi er ikke ene i verden om at forene kemi og biologi, men **vi er unikke ved at have samlet en række forskellige teknologier i et og samme forskningsmiljø**. Det har bl.a. været medvirkende til, at vi har kunnet tiltrække talentfulde forskere fra både ind- og udland,” siger professor i kemisk biologi Kristian Strømgaard, der leder Center for Biopharmaceuticals.

SPINOUT FRA FORSKNING

Professor Kristian Strømgaard og hans kollega adjunkt Anders Bach har på baggrund af deres kemisk-biologiske forskning selv udviklet en peptidbaseret lægemiddelkandidat. Stoffet kan potentielt anvendes til akut behandling af slagtilfælde.

De to har etableret en virksomhed, Avilex Pharma, der er ved at bringe stoffet videre til klinisk afprøvning. Læs artiklen på side 24.

MODIFICERER PROTEINERNE

En central del af forskningen på centret går ud på at introducere unaturlige modifikationer af proteinerne. Til formålet tager forskerne udgangspunkt i proteinernes byggesten, aminosyrer. Ethvert protein er opbygget af op til 20 forskellige aminosyrer. Kristian Strømgaard kalder dem „proteinernes genetiske alfabet”. De sidder som perler på en snor i lange kæder, der folder sig og skaber en tredimensionel struktur.

Ved at fjerne, indsætte og bytte om på aminosyrerne og dernæst observere den biologiske effekt af ændringerne får forskerne indsigt i sammenhængen mellem proteinets struktur og funktion.

DESIGNER ET NYT ALFABET TIL PROTEINERNE

For at udvide variationsmulighederne anvender forskerne metoder til at skræddersy helt nye aminosyrer og peptider. Det giver dem mulighed for at få en endnu dybere forståelse af proteinernes basale mekanismer. En forståelse, der samtidig er en afgørende forudsætning for at kunne designe proteiner med optimale egenskaber og dermed nye og bedre proteinlægemidler.

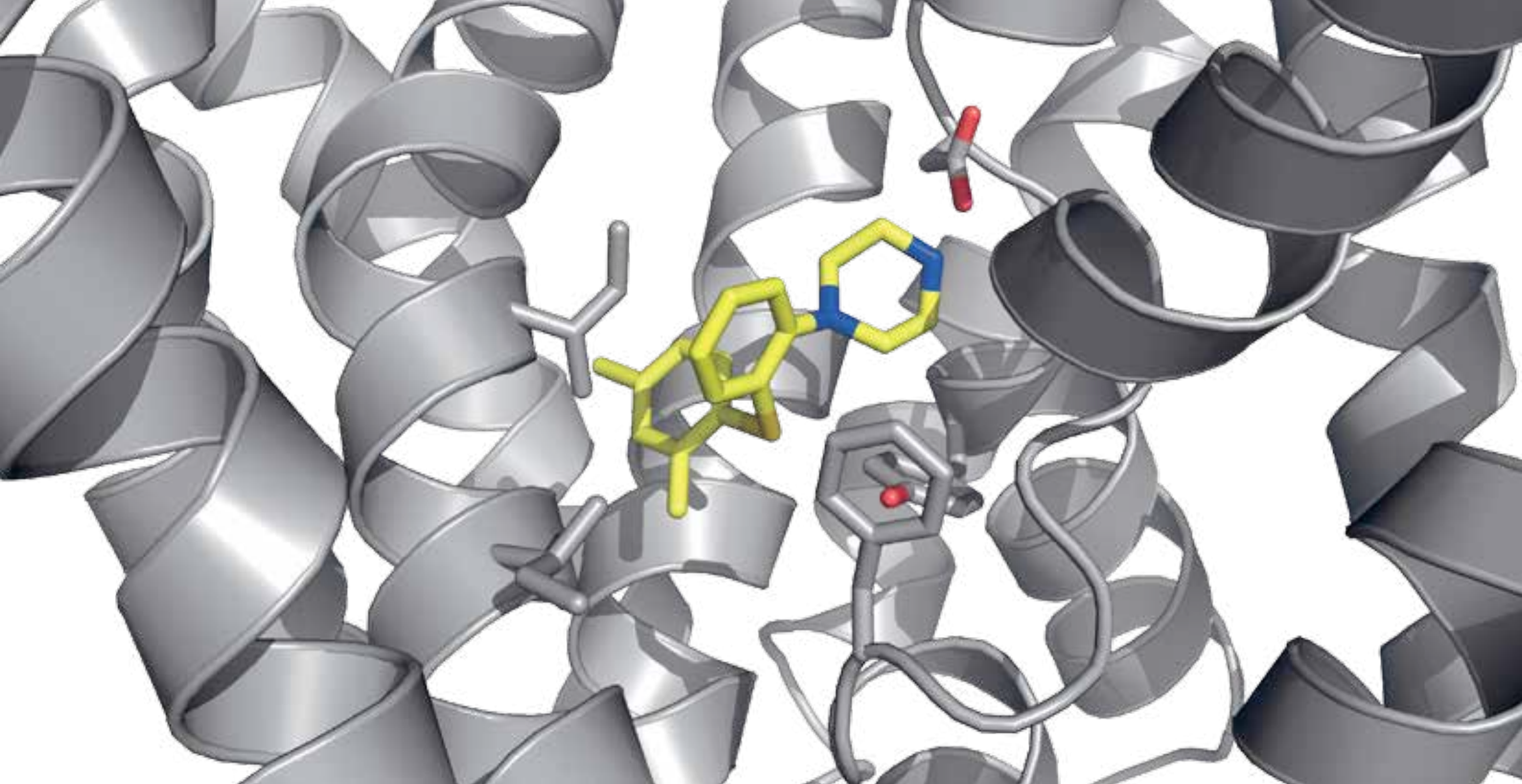
Formålet med Center for Biopharmaceuticals er dog ikke at udvikle lægemidlerne.

„Vi laver alt det, der går forud. Forhåbentlig lægger vi fundamentet for på sigt at udvikle stabile og selektivt virkende lægemidler, der er skrevet med andre bogstaver end de 20, der findes i det genetiske alfabet,” siger Kristian Strømgaard.



Forhåbentlig lægger vi fundamentet for på sigt at udvikle stabile og selektivt virkende lægemidler, der er skrevet med andre bogstaver end de 20, der findes i det genetiske alfabet.

Professor Kristian Strømgaard



EN RÆKKE LÆGEMIDLER til behandling af depressioner virker ved at hæmme den transporter, SERT, der transporterer signalstoffet serotonin i hjernen. Billedet viser en model af den rumlige struktur af SERT, som det nye antidepressive lægemiddel vortioxetin (markeret med gult) er bundet til. Ved at indsætte unaturlige aminosyrer i SERT har forskerne i Strømgaard lab fået indsigt i molekulære detaljer om, hvordan vortioxetin hæmmer SERT.

CENTER FOR BIOPHARMACEUTICALS

Etableret i 2014 og forankret på Det Sundhedsvidenskabelige Fakultets to farmaceutiske institutter, Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi og Institut for Farmaci. Centret modtager over de næste år 35 millioner kr. fra Københavns Universitet foruden støtte fra en række fonde. Centret har cirka 35 ansatte, heraf en tredjedel postdocs og en tredjedel ph.d.-studerende.

I front på centret er tre fremadstormende forskere, der står i spidsen for hver deres laboratorium:

Professor Christian Adam Olsen,
specialist i kemi og kemisk biologi.

Med udgangspunkt i kemisk syntese undersøger laboratoriet funktionerne af især peptider og deres effekt i biologiske systemer. Eksempelvis arbejder gruppen på at forstå den fundamentale funktion af en række proteiner, som har relevans i kræftbehandling. Det inkluderer både syntese af nye stoffer og brug af kemibaserede metoder til at forstå funktionen af disse proteiner.

Professor Kristian Strømgaard,
specialist i kemisk biologi.

Laboratoriets arbejde er blandt andet at kombinere biologiske og kemiske metoder til at danne semi-syntetiske proteiner, hvis funktioner efterfølgende kan observeres. De semi-syntetiske proteiner dannes af biologisk udtrykte proteiner, der „limes“ sammen med peptider, der ved hjælp af en kemisk teknik er opbygget aminosyre for aminosyre.

Lektor Stephan Pless,
specialist i biologi.

I laboratoriet arbejder man blandt andet med ved avancerede metoder at indsætte syntetiske aminosyrer i cellers membranproteiner, de såkaldte ion-kanaler. Herved kan man undersøge de molekulære og farmakologiske funktioner af ion-kanalerne, der spiller en vigtig rolle i udviklingen af en række sygdomme.

Læs mere på
biopharmaceuticals.ku.dk.



Fra front-forskning

To forskere fra Center for Biopharmaceuticals har udviklet et nyt koncept for akut medicinsk behandling af slagtilfælde. De har fremstillet et stof, der er så lovende, at de har etableret deres eget firma, Avilex Pharma, og har modtaget en prestigefyldt bevilling fra en af verdens største fonde.

SLAGTILFÆLDE

Hvert år rammes omkring 12.000 danskere af enten blodprop eller blødning i hjernen. Den samlede betegnelse er slagtilfælde eller apopleksi. Blodprop i hjernen er ifølge sundhed.dk årsagen i 80-85 pct. af tilfældene og behandles akut med medicin, der opløser blodproppen. Hjerneblødning er årsag til 10-15 pct. af tilfældene.

Aktuelt findes der ikke nogen medicin, der kan anvendes til at bremse celledøden efter en hjerneblødning. Avilex Pharma bygger på opdagelsen af et helt nyt stof, som virker via en ny strategi for at behandle slagtilfælde både sikkert og effektivt.

til eget firma



AVILEX PHARMA blev etableret i 2012 af Kristian Strømgaard (th) og adjunkt Anders Bach som et spinout af deres kemisk-biologiske forskning på universitetet.

Den 28. januar 2015 var Kristian Strømgaard i mere end en forstand oppe at flyve. Lige inden hans fly fra London til København lettede, så han på sin telefon, at kontaktpersonen fra en af verdens største fonde for forskning i biomedicin, den Londonbaserede Wellcome Trust, havde ringet.

Kristian Strømgaard er professor i kemisk biologi og leder af Center for Biopharmaceuticals. Han er også administrerende direktør for egen biotek-virksomhed, Avilex Pharma, og det var med den kasket på, han var på vej hjem fra London. Han havde været ovre at forsvare en ansøgning om 18 millioner kr. til at kunne bringe et lovende lægemiddelstof til akut behandling af slagtilfælde til klinisk afprøvning.

Så snart han fik fast grund under fødderne, ringede han tilbage til kontaktpersonen. Wellcome Trust havde besluttet at imødekomme ansøgningen.

„Så skulle champagnen findes frem!”

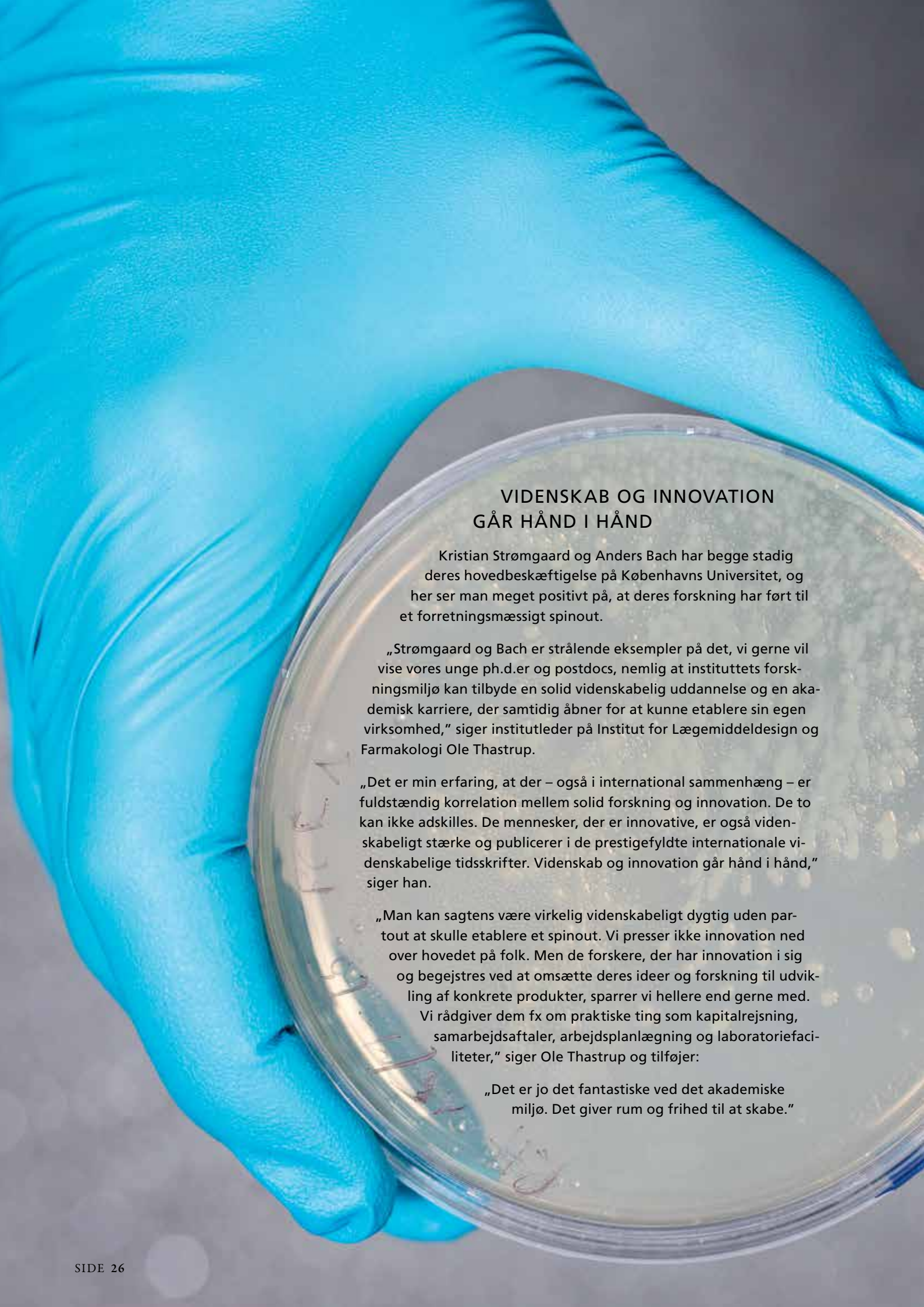
HAR REJST I ALT 28 MIO. KR.

Ifølge Kristian Strømgaard er det første gang, at Wellcome Trust har givet en såkaldt ”Translational Award” til en skandinavisk virksomhed. Bevillingen til Avilex Pharma er også bemærkelsesværdig ved, at fonden støtter udviklingen af et stof, der kan beskytte hjernen mod celledød efter et slagtilfælde.

„Der er virkelig mange, der har forsøgt at udvikle lægemidler, der kan begrænse skaderne i hjernen efter et slagtilfælde, men hidtil har de alle slået fejl. Potentielle investorer er derfor skeptiske over for nye stoffer inden for dette område,” siger Kristian Strømgaard.

Ikke desto mindre har Avilex Pharma kunnet rejse i alt 28 millioner kr. til afprøvningen af deres stof. 18 millioner kr. fra Wellcome Trust og resten fra Novo Seeds, som er en del af Novo A/S.

Når Avilex Pharma har kunnet knække skepsissen, skyldes det, at deres potentielle lægemiddelstof har givet lovende resultater ved at bygge på et nyskabende koncept.

A close-up photograph of a hand wearing a bright blue nitrile glove. The hand is holding a clear petri dish. Inside the dish, there is a white agar surface with visible bacterial colonies, some of which are pinkish-red. The background is a neutral, light grey.

VIDENSKAB OG INNOVATION GÅR HÅND I HÅND

Kristian Strømgaard og Anders Bach har begge stadig deres hovedbeskæftigelse på Københavns Universitet, og her ser man meget positivt på, at deres forskning har ført til et forretningsmæssigt spinout.

„Strømgaard og Bach er strålende eksempler på det, vi gerne vil vise vores unge ph.d.er og postdocs, nemlig at instituttets forskningsmiljø kan tilbyde en solid videnskabelig uddannelse og en akademisk karriere, der samtidig åbner for at kunne etablere sin egen virksomhed,” siger institutleder på Institut for Lægemedeldesign og Farmakologi Ole Thastrup.

„Det er min erfaring, at der – også i international sammenhæng – er fuldstændig korrelation mellem solid forskning og innovation. De to kan ikke adskilles. De mennesker, der er innovative, er også videnskabeligt stærke og publicerer i de prestigefyldte internationale videnskabelige tidsskrifter. Videnskab og innovation går hånd i hånd,” siger han.

„Man kan sagtens være virkelig videnskabeligt dygtig uden partout at skulle etablere et spinout. Vi presser ikke innovation ned over hovedet på folk. Men de forskere, der har innovation i sig og begejstres ved at omsætte deres ideer og forskning til udvikling af konkrete produkter, sparrer vi hellere end gerne med. Vi rådgiver dem fx om praktiske ting som kapitalrejsning, samarbejdsaftaler, arbejdsplanlægning og laboratoriefaciliteter,” siger Ole Thastrup og tilføjer:

„Det er jo det fantastiske ved det akademiske miljø. Det giver rum og frihed til at skabe.”

FRA UDEFRA TIL INDEFRA

Traditionelle lægemidler er rettet mod de proteiner, der sidder i membranen på cellerne og fungerer som receptorer for signalstoffer. Ved skader i hjernen bliver receptorerne i nervecellerne overaktiveret af signalstofferne, og typisk har man forsøgt at udvikle lægemidler, der beskytter receptorerne ved at blokere dem. Men derved har man samtidig blokeret receptorernes andre og livsvigtige funktioner – hvilket har givet uacceptable bivirkninger.

De seneste år har der derfor været en stigende interesse for en anden tilgang, som kaldes protein-protein-interaktioner. I stedet for at påvirke en receptor direkte og udefra forsøger man at påvirke og ændre den vekselvirkning, receptoren har med proteiner inde i cellen.

Det var akademisk nysgerrighed om den strategi, der førte til, at Strømgaard og Bach i midten af nullet begyndte på den forskning, der førte til deres gennembrud.

BREMSSE FRIGIVELSENAF GIFT

Dengang var Anders Bach ph.d.-studerende, og hans vejleder Kristian Strømgaard allerede en succesfuld forsker, der i en ung alder var blevet udnævnt til professor og stod i spidsen for det på daværende tidspunkt nye forskningsområde kemisk biologi.

Kristian Strømgaards opmærksomhed var faldet på proteinet PSD-95, der findes inde i hjernecellen. Proteinet formodedes at spille en rolle, når de såkaldte NMDA-receptorer i nervecellerne blev overaktiveret.

Man antog, at PSD-95 udgjorde en biologisk bro mellem NMDA-receptoren og enzymet nNOS, der findes inde i cellen og danner nitrogen-oxid, som i store mængder er meget giftigt for cellen. Ræsonnementet var, at når receptoren blev overaktiveret, blev nNOS også overaktiveret – via PSD-95. Ved at kombinere kemiske og biologiske metoder fremstillede Strømgaard og Bach et peptid, der ikke blot kunne trænge igennem hjernens beskyttende blod-hjerne-barriere, men blandt andet også bandt sig til PSD-95 på en helt ny måde. Broen blev brudt og begrænsede frigivelsen af det giftige nitrogen-oxid.

„Jeg kan tydeligt huske, da Anders i 2008 kom og viste mig resultaterne. Det var fantastisk,” siger Kristian Strømgaard.

ETABLEREDE EGET FIRMA

I de følgende år udviklede de videre, og i 2012 viste de, at et af de stoffer, de havde optimeret, havde en markant effekt i dyremodeller for slagtilfælde. De søgte kapital til at fortsætte udviklingen, men det var op ad bakke, fordi de potentielle investorer havde dårlige erfaringer med lægemiddelkandidater, der sigter på at begrænse slagtilfælde. Ikke desto mindre lykkedes det til sidst at få en seed-investering fra Novo Seeds, som hjalp Strømgaard og Bach med at etablere deres firma Avilex Pharma, der blev en realitet 27. december 2012.

BÅDE FORSKNING OG FORRETNING

Det har været lidt af en mundfuld at blive chef for egen biotekvirksomhed og lære sig færdselsreglerne i en helt anden verden end den akademiske – og samtidig passe sit job som fuldtidsforsker på universitetet.

„Men det har også været virkelig spændende, og lige nu er det naturligvis uhyre interessant,” siger Kristian Strømgaard, der satser på snart at kunne slippe rollen som administrerende direktør. Avilex Pharma er i færd med at finde en professionel direktør, så Kristian Strømgaard kan koncentrere sig om at være virksomhedens Chief Scientific Officer.

Læs mere på avilexpharma.com.

Biobanker er et skatkammer for forskningen

Adgang til blodprøver fra tusindvis af mennesker er en værdifuld ressource for forskning i arvelige forholds betydning for sygdomme. Forskningsresultaterne kan bane vej for bedre diagnostik, mere effektiv forebyggelse og personlig medicin.

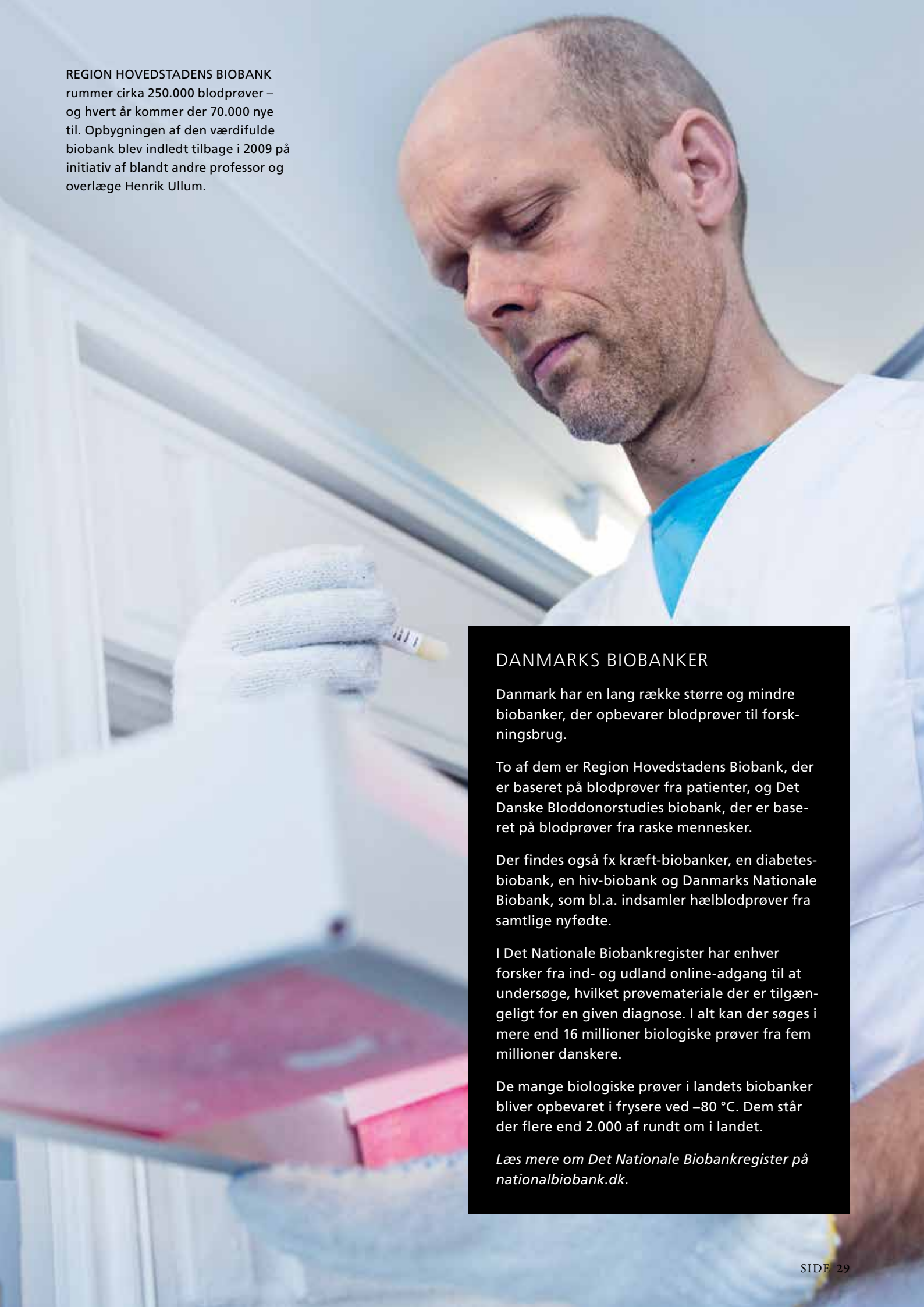
H

vert år får tusindvis af patienter på Region Hovedstadens hospitaler taget blodprøver i forbindelse med diagnostik. Før 2012 var det sædvanen, at restblodprø-

verne blev smidt ud efter færdig analyse. I dag opbevarer man dem til forskningsformål i Region Hovedstadens Biobank.

„Derved har vi opbygget en ressource, der, sammenholdt med registerdata for bl.a. demografi, sygdomme og medicinforbrug, repræsenterer et enormt forskningspotential for både industriens og universitetets forskere,” siger Henrik Ullum. Han er overlæge i klinisk immunologi på Rigshospitalet, professor på Københavns Universitet og chef for Region Hovedstadens Biobank, som primært er realiseret på hans initiativ.

„De mange blodprøver gør det muligt at undersøge genetiske variationer hos store grupper patienter og se, hvilken betydning variationerne har for deres sygdom. Den viden, vi får, kan være nøglen til udvikling af personlig medicin, dvs. behandling, der målrettes patientens individuelle behov ved at være tilpasset patientens genetiske arvemasse,” siger han.



REGION HOVEDSTADENS BIOBANK rummer cirka 250.000 blodprøver – og hvert år kommer der 70.000 nye til. Opbygningen af den værdifulde biobank blev indledt tilbage i 2009 på initiativ af blandt andre professor og overlæge Henrik Ullum.

DANMARKS BIOBANKER

Danmark har en lang række større og mindre biobankers, der opbevarer blodprøver til forskningsbrug.

To af dem er Region Hovedstadens Biobank, der er baseret på blodprøver fra patienter, og Det Danske Bloddonorstudies biobank, der er baseret på blodprøver fra raske mennesker.

Der findes også fx kræft-biobanker, en diabetes-biobank, en hiv-biobank og Danmarks Nationale Biobank, som bl.a. indsamler hælblodprøver fra samtlige nyfødte.

I Det Nationale Biobankregister har enhver forsker fra ind- og udland online-adgang til at undersøge, hvilket prøvemateriale der er tilgængeligt for en given diagnose. I alt kan der søges i mere end 16 millioner biologiske prøver fra fem millioner danskere.

De mange biologiske prøver i landets biobanker bliver opbevaret i fryserne ved -80°C . Dem står der flere end 2.000 af rundt om i landet.

Læs mere om Det Nationale Biobankregister på nationalbiobank.dk.

EFFEKTIV EFTERPRØVNING AF HYPOTESER

I 2009 fik Henrik Ullum iværksat, at Rigshospitalet gemmer rester fra patienters blodprøver, og i 2012 sluttede samtlige hospitaler i Hovedstadsregionen sig til. Det bliver til ca. 70.000 restprøver om året, og i alt tæller banken nu cirka 250.000.

„Det betyder, at forskere kan finde et stort antal prøver for næsten enhver sygdom og hurtigt få efterprøvet en teori om en mulig sammenhæng mellem en bestemt genetisk faktor og en særlig sygdomsudvikling,” siger Henrik Ullum.

En forskergruppe havde fx den hypotese, at en genetisk betinget utæt slimhinde kunne øge risikoen for livmoderhalskræft. I biobanken var der 800 restblodprøver fra kvinder med livmoderhalskræft, og på basis af det store materiale kunne forskerne i løbet af kun få måneder afvise hypotesen.

SAMARBEJDER OM FORSKNINGEN

Biobanken faciliterer kontakten mellem klinikerne og de eksterne forskere, men banken er hverken en forretning eller blot en servicerende enhed.

„De offentlige myndigheder og den farmaceutiske og medicotekniske industri er enige om, at al adgang til biobanksprøver bør ske via samarbejde med danske forskere i det offentlige system,” siger Henrik Ullum og tilføjer:

„Vi er ikke et kommercielt foretagende, men foretrækker at blive videnskabeligt involveret i de forskningsprojekter, der bliver sat i værk. Fx har vi netop afsluttet et meget stort projekt med en privat forskningsinstitution og forventer snart en ketchup-effekt af videnskabelige artikler,” siger Henrik Ullum.

Læs mere om Region Hovedstadens Biobank på regionh.dk.

”

Forskere kan finde et stort antal prøver for næsten enhver sygdom og hurtigt få efterprøvet en teori om en mulig sammenhæng mellem en bestemt genetisk faktor og en særlig sygdomsudvikling.

Professor og overlæge Henrik Ullum

REGLER FOR BRUG AF BLODPRØVER

Region Hovedstadens Biobank hører under sundhedsloven, så en blodprøve, der er afgivet til diagnostiske formål, tilhører juridisk set hospitalet. Den må bruges til forskningsformål, medmindre patienten har registreret sig i Vævsanvendelsesregisteret hos Sundhedsstyrelsen.

Et forskningsprojekt skal altid anmeldes til Data-tilsynet og godkendes af Videnskabsetisk Komité. Projekter, der vil bruge blodprøver fra Region Hovedstadens Biobank, skal også godkendes af Region Hovedstadens Biobankudvalg, der sikrer, at intet materiale bliver udleveret uden accept fra de klinikere, der har behandlet de patienter, hvis blod man vil bruge.



Det Danske Bloddonorstudie er med cirka 100.000 deltagere et af verdens største befolkningsstudier. Det giver blandt andet mulighed for at undersøge biologiske markører for senere sygdom.

N

ogenlunde samtidig med, at Henrik Ullum i 2009 fik ideen til Region Hoved-

stadens Biobank, opstod tanken om også at skabe en national ressource for forskning baseret på blod fra de danske bloddonorer.

”Bloddonorer er jo raske og har generelt et bedre helbred end den øvrige befolkning. Studier baseret på blodprøver fra donorerne ville kunne give os vigtig viden om at forebygge sygdomme,” siger han.

Henrik Ullum kontaktede foreningen Bloddonorerne i Danmark, der var positiv over for at deltage i et forskningsprojekt, der kunne få betydning for folkesundheden. I 2010 blev Det Danske Bloddonorstudie så etableret i et samarbejde mellem foreningen og forskere fra både Aarhus Universitet/ Aarhus Universitetshospital og Københavns Universitet/Rigshospitalet.

STOR DELTAGELSE

Næsten 100.000 bloddonorer fra hele landet har sagt ja til at deltage, hvilket gør Det Danske Bloddonorstudie til et af verdens største befolkningsstudier. Det omfatter en lang række forskningsprojekter, der alle har det overordnede formål at finde årsager til, at bloddonorer er sundere end den danske befolkning som helhed. Eksempelvis handler et af projekterne om at bestemme betydningen af jernniveauet i blodet. Et andet har fokus på at afdække, i hvilken grad bloddonorer adskiller sig fra ikke-donorer med hensyn til livsstilsfaktorer, selvvurderet helbred og demografi.

TIL GAVN FOR FREMTIDENS PATIENTER

Atter andre forskningsprojekter er rettet mod at identificere biologiske markører, der kan forudsige sygdomsudvikling. For selv om bloddonorer i udgangspunktet er raske, udvikler nogle af dem senere hen sygdomme, og det giver mulighed for at undersøge, om der er markører, der kunne have forudsagt sygdommen – fx en depression.

”Vi ved, at bloddonorer får færre recepter på psykofarmaka end baggrundsbefolkningen, og samtidig har vores forskning vist, at aktivering af immunforsvaret er associeret med depression. Derfor undersøger vi nu, om vi kan udpege betændelsesmarkører, der kan forudsige depression, og om der er en sammenhæng med udvalgte infektioner og arveanlæg. Andre forskere forsøger at udpege tidlige markører for henholdsvis lymfomer, leukæmi og tyktarmskræft, ligesom vi undersøger, om der er sammenhæng mellem fedme og infektioner,” siger Henrik Ullum.

”Muligheden for at identificere tidlige markører for sygdom er en væsentlig styrke ved Det Danske Bloddonorstudie. Det giver os værdifuld viden, der kan bruges til bedre forebyggelse og behandling af sygdomme – til gavn for fremtidens patienter,” siger han.

Læs mere om Det Danske Bloddonorstudie på dbds.dk.



Donorblod rummer værdifuld information

”

Studier baseret på blodprøver fra raske donorer vil kunne give os vigtig viden om at forebygge sygdomme.

Professor og overlæge Henrik Ullum

Fakta om PharmaSchool

(School of Pharmaceutical Sciences)

- **LÆGEMIDLER** er omdrejningspunktet for alle uddannelser på PharmaSchool.
- PharmaSchool tilbyder en vifte af bredt funderede natur- og sundhedsvidenskabelige uddannelser på **BACHELOR- OG KANDIDAT-NIVEAU** samt efter- og videreuddannelsesprogrammer.
- **1.400 STUDERENDE** har deres hverdag på skolen. Hovedparten af dem uddanner sig til farmaceuter, og der optages 230 nye farmaceutstuderende om året.
- **60 PCT.** af de farmaceutiske kandidater ansættes inden for medicinal- og biotekindustrien. Det er en langt stærkere industriprofil end i de fleste andre lande. Cirka 25 pct. ansættes i den offentlige sektor, herunder universiteter og hospitaler, 15 pct. på apoteker.
- Uddannelserne udvikles i et løbende **SAMSPIL MED INDUSTRI-EN**, apoteker og andre aftagere. Der samarbejdes blandt andet tæt om studieordninger, kurser, speciale- og forskningsprojekter.
- PharmaSchool udbyder to **INTERNATIONALE KANDIDAT- UDDANNELSER** i lægemiddelvidenskab og medicinalkemi, to masteruddannelser og en række individuelle kurser som efter- og videreuddannelse.
- PharmaSchools **UNDERVISERE** kommer primært fra Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi eller Institut for Farmaci. Det sikrer, at uddannelserne baserer sig på den nyeste forskning.
- På de to institutter er der indskrevet i alt **160 PH.D.-STUDERENDE**. Langt de fleste af dem er tilknyttet det tværvideenskabelige forskeruddannelsesprogram Drug Research Academy.
- PharmaSchool ligger geografisk samlet **CENTRALT I KØBENHAVN** og er sammen med resten af Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet en del af Copenhagen Science City.

Læs mere på pharmaschool.ku.dk.



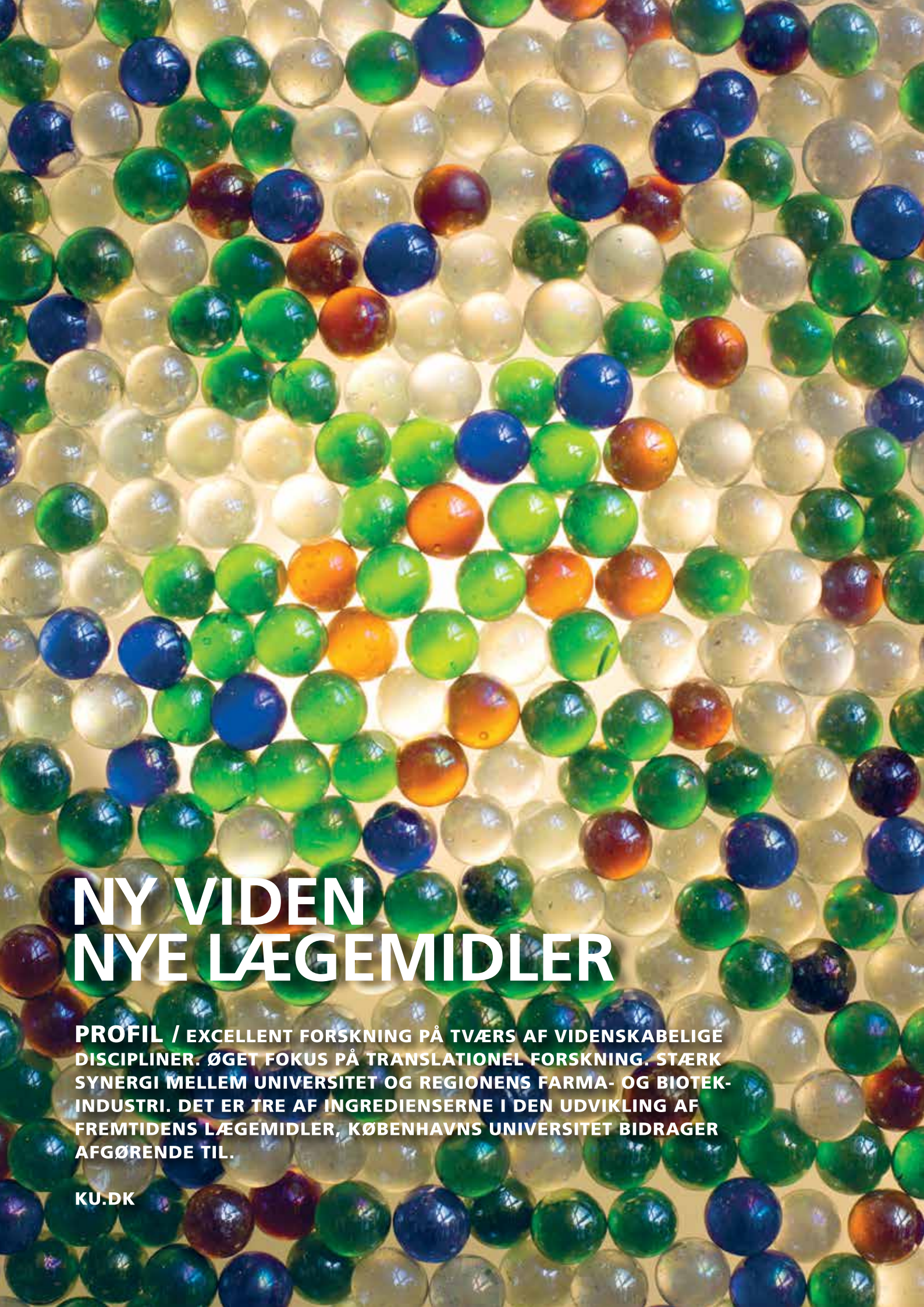
På vej mod industrien

SILVIA BARBATESKOVIC er i gang med sit speciale på kandidatuddannelsen i farmaci på School of Pharmaceutical Sciences. Specialet om proteins opbygning, struktur og funktion skrives i samarbejde med forskningsafdelingen Protein Structure i Novo Nordisk.

„En af gevinsterne ved et specialesamarbejde med industrien er, at jeg bliver fortrolig med, hvordan en forskningsenhed i en førende medicinalvirksomhed fungerer. Jeg får især meget ud af at samarbejde med andre fagligheder end min egen. Det er desuden særligt motiverende at vide, at min faglige indsigt på sigt kan blive brugt i deres produktudvikling og skabe værdi for andre,“ siger Silvia, der stiler efter en karriere i den farmaceutiske industri.



NYE TOPMODERNE laboratorier i Pharma Science Building styrker både den farmaceutiske forskning på universitetet og de studerendes profil. I alt udgør forsknings- og undervisningsfaciliteterne på det farmaceutiske område nu cirka 46.000 kvadratmeter.



NY VIDEN NYE LÆGEMIDLER

PROFIL / EXCELLENT FORSKNING PÅ TVÆRS AF VIDENSKABELIGE DISCIPLINER. ØGET FOKUS PÅ TRANSLATIONEL FORSKNING. STÆRK SYNERGI MELLEM UNIVERSITET OG REGIONENS FARMA- OG BIOTEK-INDUSTRI. DET ER TRE AF INGREDIENSERNE I DEN UDVIKLING AF FREMTIDENS LÆGEMIDLER, KØBENHAVNS UNIVERSITET BIDRAGER AFGØRENDE TIL.

KU.DK