

Ny metod för utveckling av multikomponentterapier

■ Kombinatorisk kemi är en metod som kommit att användas alltmer vid utvecklandet av nya läkemedel. Utan att gå in på detaljer kan man säga att metoden bygger på att man först blandar ett antal byggstenar i ett reaktionskärl. De får sedan reagera med varandra. I reaktionsblandningen finns oftast dels en typ av molekyl som fungerar som stomme, dels andra molekyler, t ex 20 olika, avsedda att binda in till centralmolekylens reaktiva grupper. Då centralmolekylen kan ha flera reaktiva grupper, låt säga fyra, kommer reaktionen statistiskt sett att kunna generera ett stort antal produkter, i det här fallet runt 100 000. Reaktionsblandningen körs sedan i någon form av aktivitetsanalys. Förhoppningsvis finns det bland alla dessa molekyler åtminstone en som är aktiv.

Därefter återstår att ta reda på vilka den aktiva molekylen byggstenar är. Det sker genom att man återigen låter byggstenarna reagera med varandra, men den här gången utesluter man en av dem. Om reaktionsblandningen då inte visar någon aktivitet vid aktivitetsanalysen innebär det att just den byggstenen ingår i den reaktionsprodukt som är aktiv. Steg för steg testar man sedan på samma vis var och en av de 20 molekyl-

ler som binder till centralmolekylen, för att slutligen komma fram till vilken kombination av byggstenar som bildar den aktiva molekylen.

Nu har ett forskarlag vid ett amerikanskt läkemedelsföretag utvecklat en liknande metod. I detta fall handlar det om att undersöka om man genom att kombinera olika, redan existerande läkemedel kan få en synergistisk effekt. Med metoden, kallad cHTS (combination High-Throughput Screening), har man analyserat runt 120 000 olika tvåkomponentskombinationer av registrerade läkemedel, och bland dem har man identifierat flera olika kombinationer av preparat som verkar synergistiskt.

Bland de aktiva kombinationerna märks två preparat, ett fungistatiskt, flukonazol, och ett analgetiskt, fenazopyridin, som tillsammans har fungicid effekt på en annars läkemedelsresistent form av *Candida albicans*. En annan av kombinationerna består av en glukokortikoid, dexametason, och en blodkroppshämmare, dipyramidol. Tillsammans verkar de genom att hämma produktionen av cytokiner som TNF (tumörnekrotisk faktor)- α . De två preparaten har visserligen samma effekt om de admini-

streras separat, men den gemensamma effekten är långt större. Slutligen fann man att en kombination av det antipsykotiska läkemedlet kloropromazin och pentamidin, som är verksamt mot protozoer, hade antiproliferativa effekter på lungcancer celler både in vitro och in vivo. Förutom att kombinationen var mer effektiv än exempelvis paklitaxel, som annars används vid cancerbehandling, visade in vivo-försöken (på möss) att biverkningarna uteblev.

Med den metod som forskarlaget utvecklat har man funnit tre olika tvåkomponentskombinationer av läkemedel som kan tänkas bli kliniskt användbara, men framför allt har man utvecklat en snabb och effektiv metod för att finna liknande kombinationer i framtiden. Som författarna påpekar kan en liknande strategi komma att bli användbar vid utvecklingen av genterapeutiska metoder, vilket är högst intressant.

Ulrika Kahl

ulrika.kahl@mep.ki.se

Boris AA, et al. Systematic discovery of multicomponent therapeutics. Proc Natl Acad Sci U S A 2003;100:7977-82.

Förlust av benmassa efter menopaus associerad med ökad skelettstorlek

Svensk frontlinjeforskning

■ Förlusten av benmassa accelererar efter menopausen. Skelettets hållfasthet beror dock inte bara på skelettets benmassa utan också på skelettets storlek och dess tredimensionella arkitektur – faktorer som oberoende av varandra påverkar skelettets hållfasthet.

För att studera om skelettstorleken, genom bennybildning på rörbenets yttre yta, ökar efter menopaus samt om ett hållfasthetsindex, som tar hänsyn till både benmassa och skelettstorlek, kan prediktera frakturrisk bättre än enbart benmassa följdes 108 kvinnor från menopaus med upprepade bentätetsmätningar av handleden, könshormonanalyser samt frakturregistrering under en genomsnittlig period av 15 år. Vi fann att

benmassan minskade med ökande ålder medan diametern av underarmens rörben ökade.

De kvinnor som förlorade mest benmassa ökade även skelettstorleken mest. Vidare fann vi att låga nivåer av östradiol efter menopaus var associerade med både ökad förlust av benmassa och ökad skelettstorlek. Dessutom visade sig ett hållfasthetsindex vid studiestarten, inkluderande både benmassa och skelettgeometri, ha goda möjligheter att prediktera framtida handledsfrakturer.

Förlust av benmassa minskar skelettets hållfasthet, medan ökning av rörbens diameter ökar hållfastheten. Studien kan dock inte fastslå orsaken till varför skelettstorleken ökade. Det är möjligt att denna storleksökning är en kompensatorisk mekanism till den minskade benmassan, med syfte att bevara rörbens hållfasthet. En annan tänkbar orsak är att bristen på östradiol efter menopaus leder till både ökad förlust av benmassa

och ökad skelettstorlek. Risken för att drabbas av en framtida fraktur kan beräknas genom mätning av benmassan.

Våra fynd tyder på att om mätning av benmassa kombineras med mätning av skelettstorlek kan vi troligen förutsäga framtida frakturrisk med större sannolikhet än om endast en benmassamätning företas. Denna kunskap kan möjligtvis förbättra vår bedömning av vilka kvinnor som bör behandlas med läkemedel mot benskörhet i syfte att minska risken för framtida frakturer.

Henrik Ahlborg

henrik.ahlborg@skane.se

Ahlborg HG, Johnell O, Turner CH, Rannevik G, Karlsson MK. Bone loss and bone size after menopause. N Engl J Med 2003;349:327-34.