

**NYA LÄKEMEDEL.** Radioaktiva partiklar som kopplas till biologiska bärare, vektorer som specifikt söker sig till tumörceller, är ett exempel på framstegen inom forskningen kring målsökande läkemedel. Men i flera avseenden befinner sig området fortfarande i sin linda. Målsökarnas förmåga är ofta alltför begränsad, och relativt få mål-molekyler har identifierats.

# Allt mindre målsökare i kampen mot tumörceller

**F**örutsättningen för målsökande läkemedel är att det finns dels ett mål, en bindningsmolekyl på eller i den cell som ska angripas, dels en substans eller en blockerande faktor som hittar just den bindningsmolekylen och som helst inte ger sig på de friska cellerna. Det finns redan idag exempel på effektiva och godkända målsökande läkemedel, bland annat Herceptin (trastuzumab), en antikropp som blockerar cellreceptorn för tillväxtfaktorn HER2, vilken spelar en viktig roll för tumörutveckling hos en relativt stor grupp bröstcancerpatienter. Ett annat exempel är Remicade (infliximab), som blockerar cytokinet TNF-alfa och som används vid behandling av bland annat reumatoid artrit. Båda läkemedlen utgörs av monoklonala antikroppar som till största delen består av humant immunglobulin.

Monoklonala antikroppar finns med som en dominerande gren i forskningen för att hitta nya och ännu mer specifikt målsökande terapier. De kan binda till ett stort antal typer av proteiner, peptider och andra mycket små molekyler. Men de är också komplicerade i uppbyggnaden och dyra att framställa. Andra forskningsgrenar, och som vissa menar på sikt har en större potential än antikroppar, är de som bygger på antikroppsfragment (Fab-fragment) samt bindningsprotei-

ner helt utan inslag av immunglobulin och som skräddarsys utifrån bindningskapaciteten till ett bestämt målprotein.

**Det är inom** tumörforskningen som det mest intensiva arbetet med att försöka hitta nya och bättre målsökande terapier pågår. Olika principer prövas, som att stoppa kärlnybildning runt tumören genom att blockera tillväxtfaktorer med peptider som bärs av enkla virus, eller att tillföra radioaktiva partiklar kopplade till antikroppar eller andra vektorer för att uppnå en strålverkan på tumören men inte i frisk vävnad. Ytterligare en annan princip handlar om att få igång en immunreaktion mot tumörceller genom att tillföra antikroppar eller tumörantigener som är specifika för cancercellen.

Vid Rudbecklaboratoriet i Uppsala, strategiskt placerat mellan den rena grundforskningen på Biomedicinskt centrum och målgruppen för forskningen, patienterna på Akademiska sjukhuset, samarbetar prekliniska och kliniska forskare inom bland annat tumörbiologi och onkologi. Det bedrivs flera patientstudier på sjukhuset en bit bort. Professor Jörgen Carlsson är chef för enheten för biomedicinsk strålningsvetenskap på Rudbecklaboratoriet, och han har stor erfarenhet av försök med såväl målsökande monoklonala antikroppar som

andra typer av vektorer.

– För närvarande pågår ett mycket intressant projekt där patienter med lymfom, och som inte har svarat bra på cytostatikabehandling, får antikroppar laddade med radioaktiva betastrålar intravenöst. Förmodligen har dessa patienter utvecklat en cytostatikaresistens, och de skulle inte klara sig om vi inte kunde erbjuda en alternativ behandling, säger Jörgen Carlsson.

– Vid Lunds universitet, där man var först med att testa detta, har ett 100-tal patienter behandlats. Hos oss handlar det om sju patienter. Resultaten efter dessa fas II-studier är positiva, och patienter får genom denna behandling en förlängd överlevnad. Framgången beror på att tumörcellerna cirkulerar i blodet, vilket gör att den radioaktiva antikroppen och tumörcellens mål-molekyler, som i det här fallet är antigenerna CD20 och CD22, har lätt att finna varandra. Dessutom är lymfom den mest strålkänsliga tumörformen vi känner till.

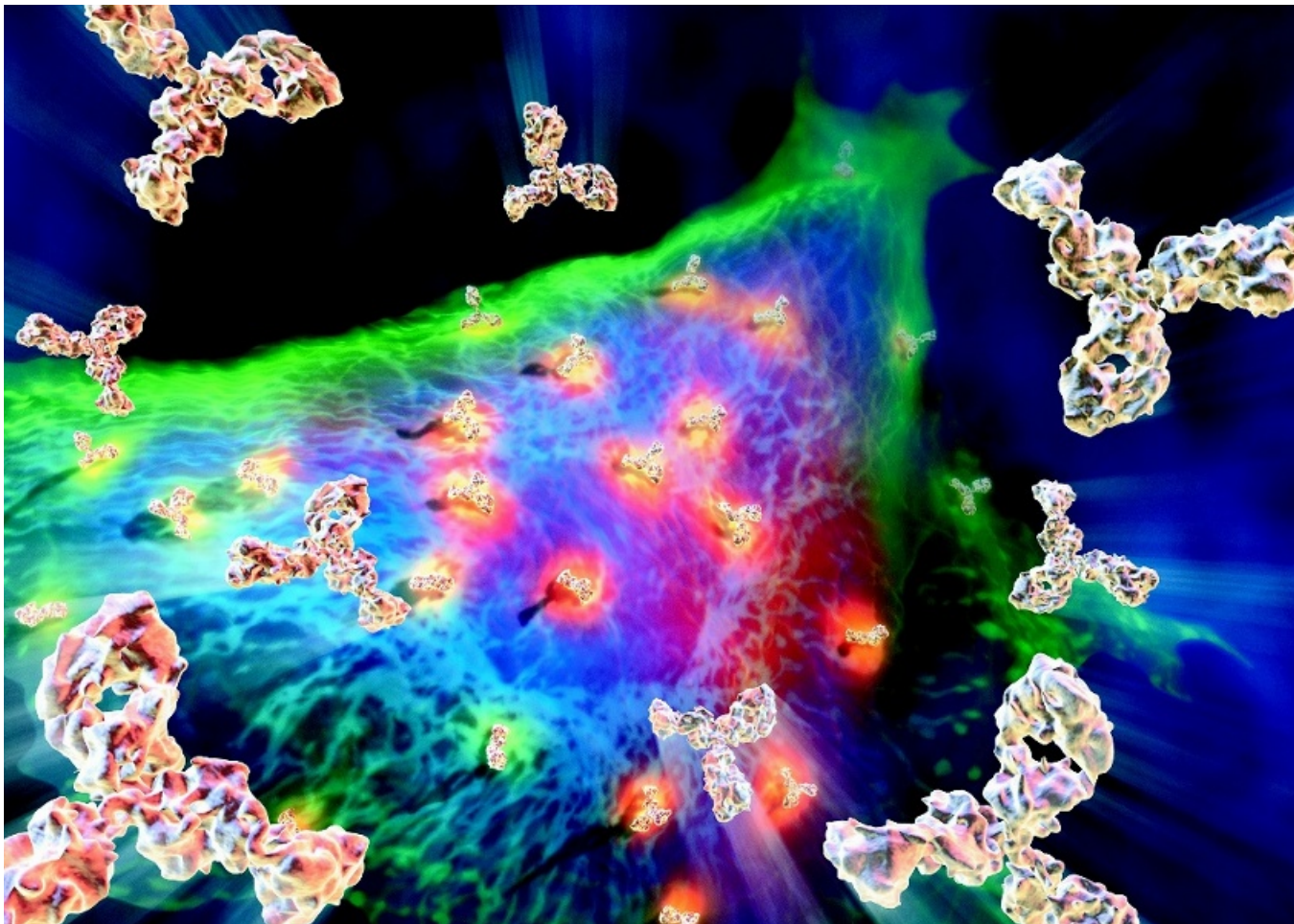
**Men monoklonala** antikroppar är förhållandevis stora molekyler, vilket gör att de, såsom bärare av terapeutiska substanser eller radioaktiva partiklar, kan ha svårt att ta sig ut ur blodkärlen och nå solida tumörer utanför blodloppet. Det finns även en rad andra nackdelar med antikroppar, menar Stefan Ståhl, professor i molekylär biotek-

nik och dekan för Skolan för bioteknologi vid Kungliga tekniska högskolan (KTH). En stor del av hans forskning handlar om att hitta nya målsökande molekyler, och han var med i det team som utvecklade den cancermålsökande affibody-molekyl som nu vidareutvecklas av Affibody AB. Molekylen tillhör de bindningsmolekyler som saknar inslag av immunglobulin och som skräddarsys utifrån bindningskapaciteten till målprotein.

– De flesta monoklonala antikroppar tas fram i möss, och de måste i olika grad humaniseras med genteknik för att användas i människa. Produktionen sker sedan i däggdjursceller. Det innebär höga kostnader. Dessutom kan musursprung innebära immunologiska problem vid långtids-terapi, säger Stefan Ståhl.

– Men bland fördelarna är att det är relativt lätt att få fram kloner av antikroppar, och eftersom de har använts ganska länge så är kunskapen och acceptansen för monoklonala antikroppar stor. Redan idag finns det 18 godkända läkemedel baserade på monoklonala antikroppar.

**Alternativen till** hela antikroppar – antikroppsfragment och molekyler utan inslag av humant immunglobulin – går att framställa med hjälp av bakterier och är betydligt mindre molekyler än antikroppar. Antikroppsfrag-



Monoklonala antikroppar, en dominerande gren i forskningen om målsökande terapier. Dessa antikroppar är komplicerade i uppbyggnad och dyra att framställa. Dessutom är de stora och kan t ex ha svårt att ta sig ut ur blodkärl. Men det pågår forskning där man försöker hitta mindre målsökare, som antikroppsfragment och bindningsproteiner helt utan inslag av immunglobuliner.

Foto: Science photo library/IBL

ment som används som målsökare finns i en rad olika varianter där de minsta är mindre än en tiondel av en antikropp i storlek, medan en bindningsmolekyl utan humant immunglobulin i sin tur bara är hälften så stor som de minsta antikroppsfragmenten.

Stefan Ståhl är själv en stark förespråkare för den senare varianten av bindningsmolekyler. Men det ska ses mot bakgrund av att han själv är mycket engagerad i forskningen kring företaget Affibodys affibody-molekyler. Stefan Ståhl var tidigare forskningschef på företaget och är idag upp till 10 procent av sin arbetstid dess konsult.

– Eftersom man kan använda bakterier för att ta fram såväl antikroppsfragment som

affibody-molekyler blir framställningen betydligt billigare än vad som gäller för hela antikroppar. Bägge typerna av bindarmolekyler kan bära samma toxiner och andra effektormolekyler som antikroppar, och bindningsstyrkan kan vara lika hög, säger Stefan Ståhl.

**Jörgen Carlssons** forskargrupp på Rudbecklaboratoriet i Uppsala har använt affibody-molekyler som bärare av radioaktiva partiklar för att nå bröstcancer celler som svarar otillräckligt på antikroppen Herceptin. Cirka hälften av de bröstcancerpatienter som har mycket elakartade tumörer är tänkbara för Herceptinbehandling, och av dessa svarar omkring hälften dåligt eller inte alls på den be-

handlingen och skulle behöva antingen ett alternativ eller en kompletterande terapimöjlighet.

– Vi prövade först med antikroppar som bärare av radionuklider, men det var svårt att få dem att penetrera kärnväggen, och vi behövde därför mindre bärarmolekyler. Med affibody-molekyler har vi i djurmodeller lyckats nå bra resultat, och målsättningen nu är att fästa radionuklider med behandlingsverkan på molekylen. Det kommer inledningsvis att handla om betastrålar, men vi kan även tänka oss alfastrålar om upptaget i normalvävnaden visar sig vara lågt.

– Vi står idag kanske 2–3 år från att inleda kliniska behandlingsförsök med affibody-molekyler kopplade till

radionuklider, säger Jörgen Carlsson.

Radionuklider avger vid sönderfallet elektromagnetisk strålning i form av partiklar: fotoner och alfa- eller betapartiklar. Alfastrålar är 100–1 000 gånger mer celldödande per sönderfall än betastrålar.

**I en fas I-studie** vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg testas målsökande antikroppar som bär på en alfastrålande radionuklid för patienter med ovarialcancer. En fördel med alfapartiklar jämfört med betapartiklar är att det behövs mycket små mängder av radionukliden, berättar professor Lars Jacobsson på avdelningen för radiofysik vid Göteborgs universitet.

**NYA LÄKEMEDEL**

– Antikropparna binder förmodligen bara ytligt på tumörerna, men det räcker för att effektivt bestråla tumörer som är mindre än räckvidden på alfapartiklarna, det vill säga 0,1 millimeter. Men vi är intresserade av att försöka hitta mindre bärarmolekyler då vi tror att vi på så vis även skulle komma in i lite större tumörer, säger Lars Jacobsson.

Antikropparna finns i en vätska som administreras till bukhålan. Under de 24 timmar vätskan får vara kvar binder antikropparna till tumörerna i bukhålan.

– Det innebär en relativt lång behandlingstid. Det är därför viktigt att vi inte använder bärarmolekyler som är alltför små eftersom de då riskerar att lämna bukhålan för snabbt och då bestråla känsliga organ, säger Lars Jacobsson.

En faktor som fördröjer ut-

vecklingen av nya målsökande läkemedel är den ännu relativt begränsade kunskapen om tänkbara målmolekyler på eller i cellen. Det pågår ett omfattande arbete med att kartlägga samtliga proteiner hos människan, ett arbete som leds av forskare vid Albinova University Center vid Stockholms universitet och KTH. Förmodligen handlar det om omkring 20 000 proteiner, och den samlade läkemedelsarsenal som idag finns riktar sig mot endast omkring 500 proteiner. Vissa av målmolekylerna på cellytan uttrycks extra mycket vid cancer.

– För att en cell ska utvecklas till en tumörcell krävs fem–sex kritiska mutationer i genomet, och vissa av dessa mutationer ger upphov till nya strukturer på cellmembranet. Ett exempel är förändringar som gör att onkoge-

ner överuttrycks, vilket leder till att det bildas tillväxtstimulerande receptorer på cellmembranet och att celldelningen tar fart. Dessa receptorer kan fungera som bindningsmolekyler för målsökande läkemedel, säger Jörgen Carlsson på Rudbecklaboratoriet.

– Däremot syns oftast inte mutationer som påverkar cellens apoptos, eller sådana som leder till att suppressorer tappas funktion, i form av nya strukturer på cellmembranet. Vi har dock uppskattat att nästan hälften av alla elakartade former av cancer i framtiden kan visa sig ha lämpliga strukturer i cellmembranet att målsöka, så vi har gott hopp om att kunna hjälpa många patienter.

**För närvarande finns** det inte fler än högst ett 40-tal kända

ytmarkörmolekyler för cancer, som kan utgöra mål för målsökande läkemedel, berättar Stefan Ståhl på KTH.

– Vi har hittills identifierat förvånande få målproteiner och vet generellt sett ganska lite om kroppens proteiner. Jämför vi en cancercell med en frisk cell ser vi många skillnader i genuttryck, men få av dessa uttrycks i form av proteiner på cellytan. Målmolekylen ska inte bara vara överuttryckt på tumörcellen, den ska också vara uttryckt i låg nivå på friska celler.

– Det har gått långsammare att finna nya målproteiner för läkemedel än vad vi från början hoppades på, men genom det pågående arbetet med proteinatlasen kommer antalet snart att öka. Den ökade kunskapen om proteinerna spelar störst roll för att kunna utveckla nya läkemedel, säger Stefan Ståhl. •

# annons



# Små bioteknikföretag bakom nya idéer för målsökande läkemedel

**Cellgifter gömda i en »konservburk« av proteiner, som bärs fram i kroppen av målsökande antikroppar. Det är ett exempel på innovationer inom området målsökande läkemedel som små och medelstora bioteknikföretag svarar för.**

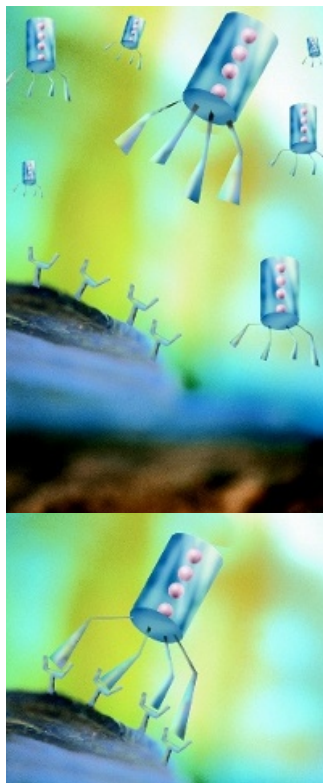
I Linköping finns företaget Accelerator, vars projekt ProtR-C syftar till att utveckla ett system för målsökande transportörer av cellgift direkt till cancertumören. (Se Figur 1.) Målsättningen är att uppnå en effektivare medicinering och samtidigt begränsa bieffekterna. ProtR-C är en bärare som bygger på ett »välkänt« protein (vilket vill företaget av patentskäl inte berätta) och ska bära med sig cellgiftet cisplatin. Projektet handlar om att bekräfta bärarens lämplighet som transportör av cellgiftet vid tumörbehandling.

Ansvarig för projektet med ProtR-C är Trine Vikinge.

– Eftersom det rör sig om en mycket stabil proteinbaserad bärare finns det stora möjligheter att koppla på en målsökande substans, exempelvis en antikropp. Just nu undersöker vi vilka sådana möjligheter det finns. Vårt mål är att, på en principiell nivå, verifiera att det är möjligt att öka effektiviteten vid behandling med cisplatin genom att koppla vår bärare till en målsökande substans, säger Trine Vikinge.

Verket för innovationssystem, Vinnova, har under 2005 och 2006 bidragit med 700 000 kronor för att Accelerator ska kunna vidareutveckla projektet.

– Vi har etablerat ett samarbete med forskare på enheten för experimentell onkologi vid Karolinska institutet. Nu genomför vi bland annat immunologiska och toxikologiska studier. Inledande in vitro-



**Figur 1.** Ett protein (»cylindern«) bär med sig cellgift till cancertumören. Proteinet bärs fram av målsökande antikroppar (»benen«).  
Bilder från Accelerator

studier har gett positiva indikationer.

– Men vi har flera viktiga steg kvar att ta. När vi förstår egenskaperna hos bäraren och dess interaktioner in vitro, vill vi visa funktionaliteten in vivo. Projektet är fortfarande i ett tidigt skede, säger Trine Vikinge.

**Ett annat projekt** som delvis finansieras av Vinnova, och som kommit en bra bit på väg, är ett samarbete mellan Kungliga Tekniska högskolan, KTH, i Stockholm, forskare vid Rudbecklaboratoriet i Uppsala och företaget Affibody AB i Stockholm. Syftet är använda så kallade affibody-molekyler för diagnostik och behandling av cancer. (Se Fi-

gur 2.) Projektledare på Affibodys enhet för bioterapi är Fredrik Nilsson.

– Vi står inför ett genombrott ifråga om bildiagnostik, efter kliniska försök i Tyskland med ett ännu fåtal patienter. I de försöken fäste vi nukliden indium-111 till affibody-molekyler och kunde på så vis avbilda tumörer. Det här ger också bättre möjligheter att se effekter av olika behandlingsinsatser vid cancer.

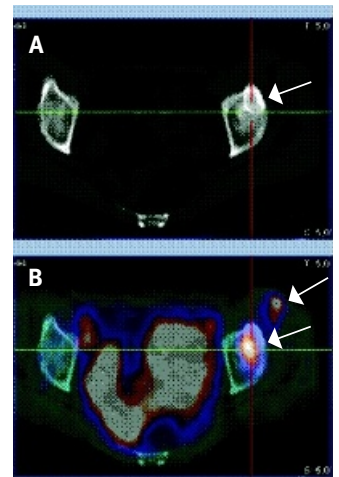
– Nu undersöker vi möjligheten att byta ut indium-111 mot mer potenta nuklider för att kunna uppnå behandlings-effekter. Men det är betydligt svårare än om syftet är bildiagnostik, eftersom sådana isotoper kan ge bieffekter på friska celler, säger Fredrik Nilsson.

**För att styra** behandlingstiden, den biologiska halveringstiden, görs försök med att fästa affibody-molekyler till albumin. Proteinet albumin är den vanligaste läkemedelstransportören i blodet, och genom att påverka bindningsstyrkan mellan affibody-molekylen och albumin hoppas man att i förväg kunna bestämma hur länge affibody-molekylen ska finnas kvar i kroppen. Albumin har i sig en biologisk halveringstid på cirka tre veckor.

Fördelen med affibody-molekyler som målsökande molekyler, jämfört med exempelvis monoklonala antikroppar, är att de kan framställas snabbt, i stora mängder och relativt billigt, menar Fredrik Nilsson. De är dessutom betydligt mindre och hittar snabbare fram till målet.

**Men som ett litet** företag och med en ännu relativt oprövad produkt finns det andra problem.

– Det kan vara svårt att få tillgång till patienter på klini-



**Figur 2.** Diagnostiska bilder av en patient med ben- och muskeltumörer.

A. Visar tumör i ben. Datatomografi (DT)-bilden synliggör anatomin och visar tydligt förändring i ben orsakade av tumören. B. Visar tumör i ben och också i muskelvävnad. Radioaktivt inmärkt affibody-molekyler identifierar HER2-proteiner som finns uttryckta på tumörceller och visualiserar dem med positronemissionstomografi (PET). Här visas en fusion-bild där man lägger en PET-bild över en DT-bild. Det gör det möjligt att samtidigt visa både den exakta lokaliseringen av tumören och dess biokemiska egenskap, dvs att den uttrycker HER2.

Bilder från Affibody, i samarbete med professor RP Baum, Zentral Klinik Bad Berka, Tyskland.

ken. Vi har inte de finansiella musklerna för att kunna genomföra stora kliniska studier, och större företag vill oftast inte gå in med pengar innan det finns en utprovad produkt att köpa upp. De menar att det är för stora risker, säger Fredrik Nilsson.

Texter: **Peter Örn**  
frilansjournalist

**Läs mer** Nya rön sidan 3158.  
Läs även tidigare artiklar under  
vinjetten »Nya läkemedel« i LT nr  
24–25 och 26–27/2006.