



Københavns Universitet

Lægemidler fra naturstoffer

Jaroszewski, Jerzy Witold; Christensen, Søren Brøgger; Franzyk, Henrik; Stærk, Dan; Ziegler, Hanne

Published in:
Lægemiddelforskning

Publication date:
2008

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Citation for published version (APA):
Jaroszewski, J. W., Christensen, S. B., Franzyk, H., Stærk, D., & Ziegler, H. (2008). Lægemidler fra naturstoffer: fortid eller fremtid? *Lægemiddelforskning*, 4-6.

A photograph of a laboratory setting. In the background, a woman in a white lab coat is using a pipette. The foreground is dominated by large, blue, cylindrical pieces of scientific equipment, likely an NMR magnet. The lighting is a cool, blueish-white. The text is overlaid on the top half of the image.

Lægemedler fra naturstoffer: fortid eller fremtid?

Billedet viser en NMR-magnet, som udgør hoveddelen af HPLC-SPE-NMR-apparatet på Det Farmaceutiske Fakultet. Højtryksvæskrokromatografi (HPLC) bruges til at adskille stoffer i komplekse blandinger, fx ekstrakter af naturlig oprindelse. Stofferne isoleres ved hjælp af fastfaseekstraktion (SPE), og NMR-spektroskopi anvendes til at opklare strukturen af de rene naturstoffer. Det kombinerede HPLC-SPE-NMR-apparat kan analysere komplekse ekstrakter på få dage.

Naturen har traditionelt været den vigtigste kilde til nye lægemidler, men efterhånden er screening af ekstrakter af mikroorganismer og planter erstattet af screening af syntetiske stofbiblioteker. Men krisen kradser i den farmaceutiske industri. Tiden er inde til at bringe naturstoffer tilbage på banen.

Af Jerzy W. Jaroszewski, Søren Brøgger Christensen, Henrik Franzyk, Dan Stærk og Hanne L. Ziegler

Den globale lægemiddelindustri er i krise. Der registreres overraskende få nye lægemidler, og ofte er der tale om nye anvendelser eller modifikationer af gammelkendte stoffer. Krisen kompliceres yderligere af, at et stigende antal lægemiddelkandidater må forkastes på et så sent stadium i udviklingsprocessen, at store investeringer har været spildt. Konsekvensen er, at pipelinen tørrer ud. I de seneste år er der blevet markedsført færre end 20 nye lægemidler per år - en halvering i forhold til 1990'erne.

I de seneste årtier har medicinalindustrien ledt efter nye "mirakelkure" for at opnå øget produktivitet og indtjening, og der er blevet satset stærkt på brugen af teknologiske nyskabelser såsom kombinatorisk kemi, automatiseret screening af store syntetisk fremstillede stofbiblioteker samt biostruktur-baseret design.

Miraklerne er dog udeblevet, og de fordele, som forventedes af sekvenseringen af det humane genom, lader stadig vente på sig. Forsøg på at reducere omkostningerne gennem omfattende fusioner har tilsyneladende heller ikke løst problemerne. Disse alarmsignaler burde anspore medicinalindustrien til at finde nye indgangsvinkler til lægemiddeludvikling eller vende tilbage til tidligere succesfulde veje. En af mulighederne kunne være udvikling af mere effektive metoder til undersøgelse af ekstrakter af bakterier, svampe, planter og andre levende organismer.

Traditionel lægemiddelforskning

Traditionelt har naturstoffer været den vigtigste inspirationskilde til udvikling af nye lægemidler. En tredjedel af alle nye lægemidler baseret på små organiske molekyler, som blev godkendt på verdensplan i perioden fra 1981-2006, var naturstoffer eller derivater af naturstoffer. Blandt antibiotika og anticancermedler er andelen endnu højere. Selv om naturstoffer i mange tilfælde kan bruges som lægemidler direkte eller efter en kemisk modificering – såkaldt semisyntetiske stoffer – skal de ofte gennemgå en lang videreudvikling, hvor medicinalkemikere fremstiller et mere effektivt lægemiddel med færre bivirkninger. Medtager man disse rent syntetiske stoffer fremstillet med inspiration i en naturstofstruktur, kan ca. to tredjedele af samtlige lægemidler markedsført i ovenstående periode spores tilbage til naturstoffer.

I lyset af ovenstående er det bemærkelsesværdigt, at naturstofforskning praktisk taget er ophørt i de store veletablerede medicinalvirksomheder, så den nu kun varetages af akademiske miljøer og mindre, ofte nystartede, virksomheder.

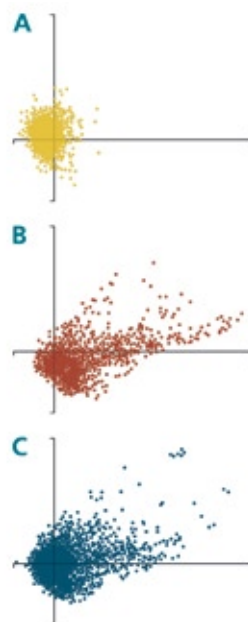


Illustration af kemisk diversitet af forskellige stofbiblioteker. Øverst syntetiske stoffer fremstillet ved hjælp af kombinatorisk kemi, i midten naturstoffer og nederst anvendte lægemidler. Der ses stor lighed mellem de to sidste grupper, hvorimod syntetiske stoffer udfylder en mindre del af det "kemiske rum".

Grunden til den ringe interesse for naturstofbaserede *drug discovery*-programmer i de store farmaceutiske selskaber er antagelig praktiske vanskeligheder såsom problemer med at teste naturlige ekstrakter i moderne systemer til *high-throughput screening*. Dette skyldes bl.a., at naturlige ekstrakter som regel indeholder store mængder polyphenoler og lipider, som giver anledning til vildledende resultater.

Kemisk diversitet fra naturen

En meget anvendt metode til opdagelse af nye lægemidler er at undersøge, om stoffer i et stofbibliotek har farmakologisk aktivitet. Disse stofbiblioteker kan karakteriseres ved deres kemiske diversitet, som afspejler, i hvor høj grad stofferne enten ligner eller er forskellige fra hinanden, og i hvilken grad stofbiblioteket repræsenterer de teoretiske muligheder,

JAGT PÅ NYE LÆGEMIDDELSTOFFER I INDUSTRIEN

En række højteknologiske metoder har medført, at den farmaceutiske industri har satset massivt på udvikling af syntetiske lægemiddelstoffer:

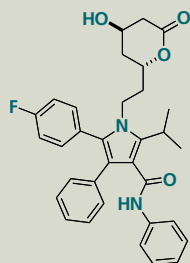
Kombinatorisk kemi er hurtig syntese af store stofsamlinger. Metoden går ud på at kombinere et antal små molekyler på alle mulige måder. Fx vil 10 forskellige aminosyrer kunne kombineres på $10 \times 10 \times 10$ måder og danne 1000 forskellige tripeptider. Hovedbegrænsningen i kombinatoriske stofsamlinger er ringe kemisk diversitet, fordi de fremstillede stoffer oftest er nært beslægtede.

High-throughput screening er farmakologisk testing af stofsamlinger i stor skala. I robotbaserede anlæg kan tusindvis af stoffer testes i løbet af én dag.

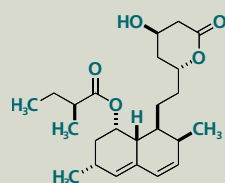
Biostrukturbaseret design er design af lægemiddel-molekyler baseret på tilpasning til strukturer af kendte receptorer eller andre proteiner, der fungerer som mål for lægemidler.

VERDENS BEDST SÆLGENDE LÆGEMIDDEL HAR OPRINDELSE I NATURSTOFFER

Atorvastatin, udviklet af Pfizer og bl.a. markedsført under navnet Lipitor®, er verdens bedst sælgende lægemiddel – det indtjener ca. 13 milliarder dollar om året.



Atorvastatin, et milliard-dollar molekyle. Atorvastatin hæmmer biosyntesen af kolesterol og anvendes imod forhøjet kolesterolniveau og heraf afledte hjertesygdomme.



Lovastatin – et naturligt stof produceret af *Aspergillus terreus* og andre svampe – gav sammen med beslægtede stoffer, såkaldte statiner, inspiration til fremstilling af atorvastatin.

hvorpå atomerne kan arrangeres.

De kombinatoriske stoffbiblioteker, som kemikere skaber i laboratoriet, udviser imidlertid kun en ringe del af den kompleksitet, som naturen tilbyder. Ved statistiske metoder er det muligt at sammenligne naturstoffers molekylære egenskaber med kombinatoriske stofsamlings og anvendte lægemidlers. En sådan sammenligning (se side 5) viser, at eksisterende lægemidler og naturstoffer ligner hinanden meget, hvorimod syntetiske stoffer fremstillet ved hjælp af traditionel kombinatorisk kemi udfylder en mere afgrænset del af det kemiske rum.

Nye teknologier i naturstofforskning

En af de store udfordringer ved opdagelse af nye biologisk aktive naturstoffer er, at en organisme kan producere forskellige naturstoffer under varierende forhold, dvs. at kemodiversiteten i en organisme påvirkes af det ydre miljø. Dette skaber flere udfordringer. Dels kan kemisk udforskning af en bestemt organisme rammes af manglende reproducerbarhed, dels vil en undersøgelse foretaget under visse forhold kun afsløre en brøkdel af den mulige kemodiversitet i form af nye naturstoffstrukturer.

Øget kendskab til biosyntesen af naturstoffer og dens genetiske styring har åbnet nye muligheder, specielt for stoffer som produceres af bakterier og svampe. Ved genetisk manipulation af mikroorganismernes biosynteseveje er det muligt at opnå nye og uventede naturstoffstrukturer. Der er allerede fremstillet hundredvis af nye "unaturlige naturstoffer" ved hjælp af

kulturer af mikroorganismer dyrket i laboratoriet. Samtidig udforskes nye naturlige miljøer – økologiske nicher – for organismer, som kan producere ukendte og spændende naturstoffer under de særlige forhold, der hersker i disse nicher.

Småt er godt ved strukturoplæring

For at kunne udforske ovennævnte nye muligheder må man være i stand til at strukturoplære selv små mængder naturstoffer i meget komplekse blandinger. Ved at anvende nye strukturoplæringsteknikker, der kun kræver små mængder biologisk materiale, undgås tidskrævende og kostbar dyrkning eller indsamling i større skala. Samtidig bliver anvendelsen af sjældne organismer eller udydningstruede planter både praktisk muligt og økologisk acceptabelt.

Den vigtigste metode til strukturoplæring af naturstoffer er kernemagnetisk resonansspektroskopi (NMR). Traditionelt har NMR-spektroskopiske analyser krævet flere milligram stof, men isolering og oprensning af milligram-mængder af rene naturstoffer kræver ofte måneders arbejde samt store mængder af det naturlige udgangsmateriale. Sidst, men ikke mindst resulterer arbejdet tit i isolering af allerede kendte naturstoffer, hvilket oftest er spild af tid.

Naturstoffgruppen på Det Farmaceutiske Fakultet udvikler nye NMR-metoder, som gør det muligt på få dage at skabe udførlig viden om selv de naturstoffer, som kun er til stede i meget ringe mængde i naturlige ekstrakter – endda uden at isolere stofferne i traditionel forstand. Dette er muligt ved at kombinere NMR med væskechromatografi (HPLC), der adskiller stofferne, samt fastfaseekstraktion (SPE) i én integreret arbejdsproces, som er hurtig og effektiv. Arbejde, der før tog måneder, kan nu gennemføres på få dage. Derved ydes der også et tiltrængt bidrag til den ellers langvarige dereplikation – en proces i udforskningen af biologisk aktive prøver med henblik på at identificere og eliminere allerede kendte bestanddele.

HPLC-SPE-NMR er således en af de teknologier, som kan være med til at bringe naturstoffer tilbage til *drug discovery*-programmerne i den farmaceutiske industri.

Brug for flere strenge

Naturstoffgruppen udvikler også andre teknologier, som kan medvirke til at effektivisere jagten på nye lægemiddelkandidater. Således arbejder vi med avancerede metoder til syntese af naturstoffanaloger, automatiserede syntesemetoder til at danne stoffbiblioteker med øget kemodiversitet, udvikling af forbedrede testsystemer til bestemmelse af biologisk aktivitet samt moderne analysemetoder til karakterisering af naturlægemidler. Alle disse metoder er små brikker i et større puslespil, som samlet skal give naturstoffer en hovedrolle i udviklingen af de næste generationer af lægemidler.

Ph.d. Jerzy W. Jaroszewski er professor på Institut for Medicinalkemi.

Ph.d. Søren Brøgger Christensen er docent på Institut for Medicinalkemi.

Ph.d. Henrik Franzyk er lektor på Institut for Medicinalkemi.

Ph.d. Dan Stærk er professor i bioorganisk kemi på Det Biomedicinske Fakultet på Københavns Universitet. Frem til den 1.9.2008 var Dan Stærk lektor på Institut for Medicinalkemi.

Ph.d. Hanne L. Ziegler er ansat på Novo Nordisk A/S. Frem til den 1.10.2008 var Hanne L. Ziegler adjunkt på Institut for Medicinalkemi.