

# Läkemedelsforskningen måste byta spår

(Av Boel Jönsson)

Hur ska de nya läkemedlen forskas fram? Läkemedelsforskaren Per Lindberg har sin bild klar. Den target-baserade forskningen måste ersättas av en där det biologiska får en större roll.

**H**an är riktigt orolig, Per Lindberg, inte minst för AstraZenecas kvarvarande forskningssajt i Sverige, i Mölndal, men egentligen för hela läkemedelsindustrin. Det kommer fram allt färre nya läkemedel och många projekt stupar på mållinjen trots väldigt mycket satsade pengar.

Hans tes är att den så kallade mekanistiska och target-baserade läkemedelsforskningen som dominerat de senaste cirka femton åren inte fungerar. Istället, menar han, behöver industrin delvis gå tillbaka och börja testa nya substanser direkt i djurmodeller (fenotypbaserad) och ha ett mer biologiskt, holistiskt angreppssätt.

– I den target-baserade forskningsmodellen måste du veta mekanismen och det får inte vara något fel i din hypotes, då faller hela bygget. I den fenotypbaserade modellen behöver du inte känna till mekanismen. Dessutom är det ju så att nästan alla riktigt bra läkemedel har visat sig ha flera verkningmekanismer; det man tidigare kallade "dirty drugs".

**Det var i mitten** av 1990-talet som den teknikinriktade läkemedelsforskningen fick sitt stora genomslag med den kombinatoriska kemien och high-throughput screening (HTS). Det innebar att man kunde framställa ett närmast oändligt antal substanser och sedan testa dem i automatise-



**Resurser från mängdsyntetiserande av substanser bör överföras till utveckling av djurmodeller, menar Per Lindberg, ett arbete som legat i träda på senare tid. Laboratorieassistentutbildningen i djurförsök vid Göteborgs universitet har lagts ned.**

rad screening för vissa utvalda egenskaper som hög affinitet och selektivitet för ett visst målprotein. Tron och förhoppningen var att man då skulle hitta bra kandidatsubstanser för nya läkemedel.

Därefter kom kartläggningen av det mänskliga genomet och förhoppningar om ännu bättre möjligheter att kunna träffa rätt stärktes. Man började använda så kallad computational chemistry, där kemisterna satt vid datorn och byggde molekyler med vissa egenskaper och som passade in i målproteinets röntgenstruktur.

Med all ny teknik, som oftast utvecklades inom akademien, blev forskningsavdelningarna allt större och dyrare och läkemedelsbolagen skruvade upp förhoppningarna inför vad som skulle åstadkommas.

Men det har inte blivit fler läkemedel per bolag och år, tvärtom.

**Redan år 2000 kom** de första varningarna för att det skulle gå åt skogen, säger Per Lindberg. Han syftar på David Horrobins artikel i Royal Society of Medicine (J R Soc Med 2000;93:341-345). Horrobin påvisar att produktiviteten i läkemedelsbolagens forskning har gått stadigt nedåt.



Per Lindberg

Horrobin konstaterar också att företagets stra-

tegi – att strömlinjeforma och kommersialisera FoU-processen, inte gett resultat och att de investerade i nya tekniker innan det fanns bevis för att de fungerade.

Han räknar upp tre (som han kallar det) modenycker som drivit FoU inom läkemedelsforskningen: CADD (computer aided drug design), kombinatorisk kemi kopplat till HTS samt genomik. Det finns inga bevis för att någon av teknikerna är kapabel att ersätta de gamla.

”De som väljer att satsa på dem och att arbeta med dessa nya tekniker verkar ha tappat all känsla för biologi och komplexiteten hos levande varelser,” skriver han.

**I juli 2011** kom artikeln ”How were new medicines discovered” av David C Swinney och Jason Anthony i tidskriften Nature Reviews.

Författarna har tittat närmare på tio års registreringar av nya läkemedel hos den amerikanska läkemedelsmyndigheten (1999-2008). Av totalt 183 småmolekylära, 20 imaging agents och 56 biologiska godkända läkemedel identifierade de 75 som först i sin klass eller med ett nytt verkningssätt (MMOA, Molecular Mode of Action).

I nästa steg skiljer de ut dem som tagits fram med hjälp av fenotypisk screening, 28 stycken, vilket innebär att man testar kandidatsubstanser direkt i en relevant →

## CV Per Lindberg

Per Lindberg blev teknisk doktor i organisk kemi vid LTH 1977 och docent vid CTH 1982. Han anställdes 1976 hos prof Arvid Carlsson, Farm inst, GU som ansvarig för Med Chem Unit. Därefter 30 år (1982-2012) vid Astra och AstraZeneca i Mölndal, först i 10 år som chef för Med Chem GI under utvecklingen av Losec och 5 år som chef för Preclinical Alliances Group. Därefter Scientific Advisor och Senior Scientific Advisor med olika ansvar inom Development och Discovery, CV/GI med olika uppgifter inom forskning, licensiering och patentförsvar, fram till hans pensionering i februari 2012.

djurmodell och de som utvecklats med target-baserad screening, bara 17 stycken.

– Detta är trots att 95 procent av läkemedelsforskningen är target-baserad numera.

**Swinney analyserar** varför det är så svårt med target-baserad läkemedelsutveckling. Det är tre faktorer som måste uppfyllas: Först måste aktiviteten hos substansen i den prekliniska screeningmodellen motsvaras av en kliniskt relevant effekt hos patienter. Det måste man ha koll på innan man börjar. Sedan måste man veta att det valda målprotein är viktigt för sjukdomen.

– Jag har suttit med på möten där man väljer målprotein (target) och har man sådana funderingar som jag så blir man mörkrädd över hur löst det kan vara. Samtidigt accepteras inga idéer om det inte finns en mekanism att gå på.

Ett av de allra första targets som dök upp, i mitten av 90-talet, var mättnadshormonet leptin.

Förväntningarna på detta nyupptäckta hormon var enorma och man såg möjligheter att "bota fetma". Men det fungerade inte.

Per Lindberg pekar på att evolutionen har gett den mänskliga organismen många alternativa överlevnadsstrategier.

– Blockerar du en mekanism så finns det många andra som kan ta över och kompensera.

(Idag kan man behandla personer med ärftlig leptinbrist framgångsrikt.)

Den tredje faktorn som måste uppfyllas är att MMOA hos läkemedelskandidaten vid målet måste klara av att framkalla önskad biologisk respons.

**Per Lindberg hänvisar** också till en artikel av Gerald M Maggiora, J Computer Aided Molecular Design accepterad i juni 2011.

– Han är mycket kritisk och menar att det är teoretiskt nästan omöjligt att lyckas med genotypisk (target-baserad) läkemedelsforskning.

– Maggiora jämför dagens läkemedelsforskning med att skruva isär en klocka i alla dess beståndsdelar, lägga ut dem på ett bord och röra om. Sedan ber man någon sätta ihop delarna utan vetskap om deras

olika funktioner. Så stor är enligt Maggiora, sannolikheten för framgång i dagens läkemedelsforskning.

– Jag har jobbat med dessa tankar i många år på AstraZeneca och försökt få gehör för dem.

Sina två sista år på AZ i Mölndal arbetade Per Lindberg med en grupp på tio erfarna forskare för att få in en modern, fenotypbaserad forskningsmodell i företaget.

– Ledningen i Mölndal var positiv men lyckades inte få nästa nivå i företaget att satsa.

Metoden, som utvecklats i Arvid Carlssons eget bolag (Arvid Carlsson Research, ACR) och ytterligare förfinats av Göteborgsgruppen, efter att det köptes upp av danska Neurosearch, är en fenomenal process där multivariat analys spelar en huvudroll. Läs på sidan 27.

Typiskt för ACRs substanser är att de har låg eller ingen affinitet till receptorerna i klassiska bindningsmodeller och skulle därför inte fångats upp i HTS-screening.

– De har på kort tid och med mycket lite resurser genererat en massa intressanta substanser. Enligt min uppfattning är den här metoden idag enda sättet att screena direkt mot biomarkörer in vivo, där translationskunnande till människa är inbyggt. Neurosearch i Danmark har hållit sig till den target-baserade forskningen och har inte varit framgångsrika.

– **Det jag säger** är absolut inte emot de landvinningar som gjorts inom t ex it, -omics och imaging och även HTS. Problemet är att vi använder dem i fel ordning. Med den fenotypiska screeningmetoden startar man med att observera i djurmodeller. Den exakta mekanismen kartläggs under vägen, eller inte alls.

– Den som inte tror att vi skulle vara minst lika framgångsrika idag, med tillägg av all ny metodik, kunskap och teknik, förstår jag inte hur de resonerar.

– Alla nya läkemedel måste i vilket fall passera djur innan de når människa och med en mer effektiv forskning och med färre och träffsäkrare kandidatsubstanser så sparas många försöksdjur, säger Per Lindberg.


Dessutom utnyttjas varje djurförsök i den moderna fenotypiska screeningen oerhört effektivt.

– Jag tror faktiskt att det skulle behövas färre försöksdjur med fenotypisk screening. Per Lindberg har lång erfarenhet av fe-

notypisk screening. Innan han började på AstraZeneca arbetade han i sex år med Arvid Carlsson, som aldrig lämnat den fenotypbaserade forskningen. På AZ var han en av de drivande vid utredningarna av mekanismerna bakom omeprazols (Losec) biologiska och kemiska reaktioner och senare framställning och karaktärisering av omeprazols enantiomerer som möjliggjorde utvecklingen av det syrasekretionshämmande läkemedlet Nexium (esomeprazol). Då var det djurmodeller som gällde.

**En annan sak** som Per Lindberg gärna vill ta upp gäller forskningskulturen och han skröder inte orden.

– Den svenska är överlägsen framför allt den engelska, som är hierarkisk på ett helt annat sätt och faktiskt har förintat Astras forskningskultur. Den brittiska ledarstilen, där man vill att folk ska tänka i rutor och banding\*, har haft oerhört negativ inverkan. Svenskar är vana att arbeta hårt med hög grad av delaktighet och "vi-känsla" och forska för att det är intressant och för att nyfikenheten driver oss.

– Vad hände när man beslutade lägga ned i Södertälje? Det blir en enorm uppståndelse och det pratas om att vi måste få in superforskare från Boston och liknande ställen. Det är inte det vi behöver. Vi är väl så rustade när det gäller kunskap i Sverige. Det handlar inte om det, utan om hur vi använder kunskapen och inte bara i lilla Sverige utan globalt. 

\*inplacering av tjänster i hierarkin

## Allt större producerar allt mindre

I och med att företagen vuxit sig större har antalet internt uppfunna läkemedel minskat.

David Horrobin skriver i sin artikel i Royal Society of Medicine år 2000:

För att klara genomsnittlig tillväxt (i industrin) behöver ett bolag introducera en ny produkt per år som säljer för 300 miljoner pund för varje 1-1,5 procent den utgör av världsmarknaden.

Hela branschen behöver producera 70-100 nya produkter per år av den storleken (fler om de är mindre eller färre om de är större). Ett företag av GSKs storlek behöver 3-7 produkter per år och ett av AZs storlek behöver 2-4 per år.

Horrobin konstaterar att inget företag kommer ens i närheten av det produktivitetensmålet.

Totalt antal nya kemiska substanser (NCEs) har sjunkit från 80-100 per år på 1960-talet till 30-40 per år under det sena 1990-talet. Reaktionen blev sammanslagningar och t o m jättar som GSK och Pfizer ansåg att de var för små och hade för liten forskningsbudget.