

Stædig nørd på den gode måde

Søren Brøgger er kendt for sit arbejde med naturstoffer herunder især thapsigargin. Han finder det fascinerende, at naturstoffer både kan give resultater i den organiske kemi og samtidig åbne helt nye farmakologiske veje.

Af Katrine Meyn, km@tchmedia.dk

Da Søren Brøgger Christensen i 1966 begyndte som discipel på Tønder Apotek, havde han ikke gjort sig klart hvorfor? Han fandt dog hurtigt ud af, at han ville læse til farmaceut på Farmaceutisk Højskole. Det gjorde han og med flot resultat. Som en ud af tre fik han tildelt Ørsted-medaljen i bronze. Et resultat der hjalp ham ind på en licentiatuddannelse (svarer til ph.d.).

En ny verden med muscimol

Som licentiatstuderende hos Krogsgaard-Larsen begyndte han i starten af 1970'erne at arbejde med stoffet muscimol, der findes i den røde fluesvamp. Man mente dengang, at muscimol var en acetylcholin-agonist (faktaboks).

- I mit projekt skulle jeg fremstille analoger til muscimol efter en ide udviklet af Krogsgaard-Larsen. Det gik ad helvede til. Han havde forestillet sig, at man, ved at lave en ketonbeskyttelsesgruppe, selektivt kunne reagere med en ester. Men det viste sig, at "beskyttelsesgruppen" aktiverede i stedet for at beskytte, hvilket betød, at reaktionen løb 100% den forkerte vej i stedet for kun 50%. Samtidig blev det vist, at muscimol slet ikke er en analog til acetylcholin men til GABA (gamma-aminosmørsyre, der fungerer som neurotransmitter i centralnervesystemet). Det var et banebrydende resultat. I dag ved vi, at GABA er en af de vigtigste transmittorer i centralnervesystemet. Så det blev en spændende publikation, der viste, at der var noget grundlæggende forkert i den kemi, man troede på på det tidspunkt, fortæller Søren Brøgger.

Projektet betød, at Søren Brøgger blev meget fascineret af naturstoffer og naturstoffers evne til at skabe nye veje inden for kemi og farmakologi. Og det skulle forblive drivkraften igennem hele hans karriere frem til i dag.

Job som lektor

Da Søren Brøgger i 1975 fik et lektorat på Naturproduktkemisk Laboratorium, begyndte han inspireret af Finn Sandberg fra Uppsala Universitet at arbejde med at undersøge thapsigarginplanten. Planten har i årtusinder været brugt til at lindre smerter. Men hvordan og hvorfor var et stort spørgsmål.

- Vi udviklede en hel masse ny og spændende kemi til at omdanne thapsigargin, så vi kunne fremstille forskellige modelstoffer. Det var vigtigt at forstå, hvordan det biologiske målmolekyle er opbygget, og hvordan det interagerer med

thapsigargin, fortæller Søren Brøgger og fortsætter: Da vi første gang opdagede de enorme farmakologiske effekter, var det os der tog kontakt til Ole Thastrup, Københavns Universitet og fik ham til at lave en række Ca^{2+} -målinger. De medførte, at han opdagede, at thapsigargin er en selektiv hæmmer af den sarco/endoplasmatiske Ca^{2+} ATPase (SERCA). SERCA-pumpen transporterer Ca^{2+} -ioner fra cytoplasma ind i det sarcoendoplasmatiske retikulum, og den spiller en vigtig rolle i muskelsammentrækning m.m. (thapsigargin er siden blevet standardstoffet til at blokere SERCA-pumpen).

Røntgenstruktur bekræfter hypoteser

- Sidst i 1990'erne gav udledningen af thapsigargin's røntgenstruktur os mulighed for at lave en masse teoretiske beregninger over, hvordan thapsigargin binder, hvilket igen gav os en masse nye ideer til, hvordan vi videre kunne modificere molekylet. Vi fandt ud af, at der var fire grupper, der var vigtige for, hvordan thapsigargin interagerer med SERCA-pumpen, siger Søren Brøgger.

I Århus havde Jens Schou opbygget en tradition for at arbejde med pumper. En tradition professor Poul Nissen har fortsat.

Han og især Jesper Vuust Møller begyndte arbejdet med at verificere modellen. Sidstnævnte lavede alle de fysisk-kemiske målinger af, hvordan de forskellige stoffer binder sig til SERCA-pumpen.

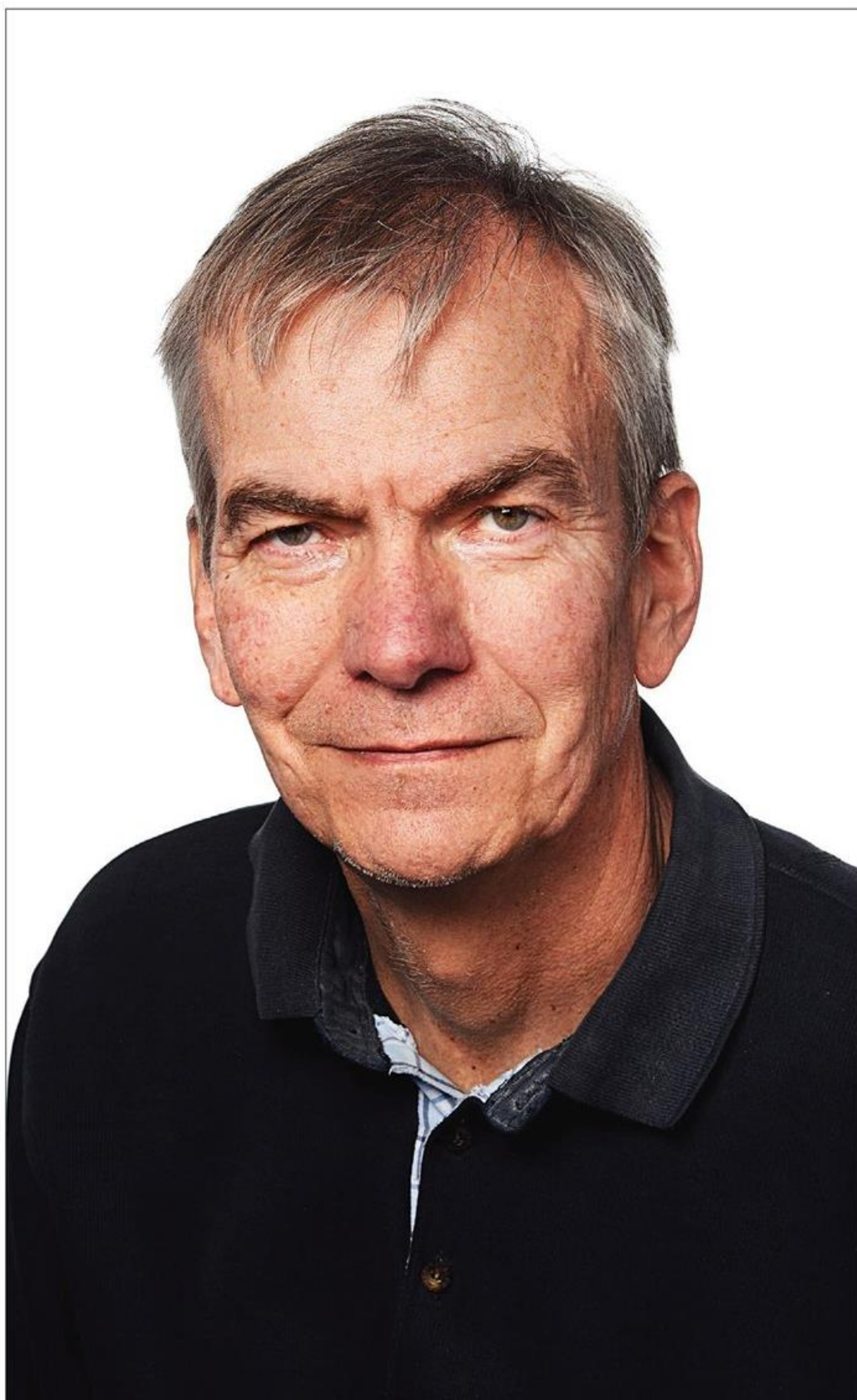
- Poul Nissen arbejder med at løse røntgenstrukturen, så vi kan se, om det er rigtigt, det vi forudser. I nogle tilfælde lykkedes det ikke, og nogle af de mest spændende stoffer, vi har, kan ikke krystallisere. Det er nogle specielle derivater af thapsigarginer, der opfører sig som en mellemting mellem inhibitorer og et inaktivt stof. Det er en af de fascinerende udfordringer, vi stadig arbejder med, fortæller Søren Brøgger.

Vi opdagede, at vi var heldige og forfulgte det

På samme tid kontaktede John Isaacs, John Hopkins Medical School, Baltimore, Sørens Brøggers gruppe. Han havde observeret, hvor cellegiftigt thapsigargin er i en række cancerceller. Det ønskede han at undersøge nærmere.

- Vi havde nu den kemiske ekspertise inden for thapsigargin. Vi havde udviklet den til et højt niveau med et team af røntgenkrystallografer og biofysikere, computational chemists, der laver fysisk-kemiske modeller, der forklarer resultaterne og interaktionerne med receptoren. Og nu fulgte også onkologerne

Nørderi er blevet et fyord. Men nørder er nødvendige. Ingen kan lave tværvideenskabelig forskning uden at have et ekspertiseområde at arbejde ud fra. Til gengæld har nørder også en forpligtigelse til at se ud over deres nørderi og finde anvendelse for deres ideer.



Søren Brøgger Christensen.
Foto: Peter Dahlerup Firmafotografen.

i Baltimore, John T. Isaacs og Samuel R. Denmeade. Isaacs og Denmeade formulerede også ideen om at omdanne thapsigargin til et prodrug, så det kunne målrettes mod tumorer. De begyndte at afprøve stoffet på en bred række af cancerceller, og så vidste de, hvad der skulle til for at sætte dyremodeller op. Bl.a. inokulere prostata-cancer celler i mus. Under anvendelse af denne model kunne de give et "proof of concept", der viste, at ideen med at lave prodrug af thapsigargin virker i dyremodeller (se efterfølgende artikel).

■ Nervesystemets receptorer

Der findes mange forskellige receptortyper i det autonome nervesystem. Farmakologene udnytter disse receptorforskelle ved at fremstille medicin, der er selektiv over for ganske bestemte receptortyper. Herved kan de selektivt påvirke et organ, mens alle andre forbliver upåvirkede. Farmakologerne benytter medicin, der stimulerer (agonister) eller hæmmer (antagonister) receptorerne, for at fremkalde den ønskede virkning.

Det parasympatiske (cholinerge) system har nicotinerge- og muscarinerge receptorer. Cholinerge receptorer stimuleres normalt af acetylcholin.

Hvorfor har thapsigargin anticancereffekt?

Craig Dionne var blevet interesseret i projektet. Han stiftede firmaet GenSpera og skaffede kapital, så der kunne tages patenter og planlægges kliniske forsøg.

- Det er vigtigt at turde satse på det, man brænder for. Det har jeg meget stor respekt for, siger Søren Brøgger og fortsætter:

- Craig Dionne viste sig at være en afsindig dygtig direktør. Han kunne skaffe de nødvendige penge, gennemskue det videnskabelige og han kan kommunikere.

Prodrugget af thapsigargin er designet således, at det kun aktiveres i blodkar i tumorer. Det udnyttes, at i en række kræftformer dannes der på overfladen af blodkarrene enzymet PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen). Prodrugget kan ikke trænge ind i cellerne, fordi det har en meget vandopløselig hale, men den klipper PSMA af. Når det sker, bliver det tilbageblevne lægemiddel meget fedtopløseligt og vandrer ind i cellen og slår den ihjel.

I øjeblikket kører der to klinisk fase II-forsøg, hvor thapsigargin afprøves mod to kræftformer (finansieret af Craig Dionne, GenSpera):

- Glioblastoma multiforme: en hjernesvulst hvor prognosen er meget dårlig, idet den er meget svær at bortoperere. 32 patienter er involveret i forsøget.

- HCC: leverkræft. Under klinisk fase I-forsøg opdagede man, at thapsigargin havde en effekt på tre ud af fem patienter. Patientens gode perioder blev forlænget signifikant. GenSpera valgte derfor at starte et klinisk fase II mod denne sygdom.

Både HCC og glioblastomerne producerer PSMA i blodkarrene i deres tumorer. Når blodkarrene ødelægges, stoppes blodtilførslen og tumoren dør. Det er en særlig fordel i forbindelse med glioblastom. Stoffet skal ikke ind i centralnervesystemet, for blodkarrene sidder uden for.

Igangværende aktiviteter

Gruppen arbejder bl.a. videre med at undersøge de analoger, der opfører sig meget mærkeligt.

Samtidig arbejdes der på at udvikle en bæredygtig produktion. I øjeblikket høstes thapsigargin fra vilde planter. Bliver projektet en succes, anslår Søren Brøgger, at der skal bruges 1 ton om året, og så meget vil der næppe kunne høstes.

Craig Dionne betaler derfor firmaet Thapsibiza for at udvikle dyrkningsmetoder. Det er muligt, at dette kan løse problemet.

Søren Brøggers gruppe arbejder sideløbende med en anden plante, der kan producere tilsvarende stoffer, og de har ad kemisk vej omdannet stofferne. De mangler at indlevere patent, men har allerede vist, at princippet virker.

Spændende opdagelser kræver vedholdenhed

- Jeg er 99% sikker på, at der rundt omkring i mange naturstofkemiske stofsamlinger står nogle enormt spændende stoffer. De er blevet isoleret, strukturopløst og der er lavet *in vitro*-assay, der viser, at det påvirker et eller andet. Herefter er stoffet sat på en hylde, hvor det står og venter på at blive opdaget.

Men det sker ikke af sig selv. Naturstofkemikere har en særlig forpligtelse, fordi de kommer i kontakt med nye stoffer med nye virkningsmekanismer, som man ikke havde forudset, siger Søren Brøgger og slutter:

- En af årsagerne til at den farmaceutiske industri har nedprioriteret naturstoffer er nok, at det er svært at få en bæredygtig produktion. Men det problem mener jeg, vi er ved at have løst for thapsigargin vedkommende.

Læs hele historien om thapsigargin – med al kemien beskrevet – i den følgende artikel skrevet af Søren Brøgger.