

Styrk den frie kemiforskning

I 1998 fik Jesper Wengel sit internationale gennembrud, da han i samarbejde med andre offentliggjorde opdagelsen af LNA - en form for syntetisk DNA. Han forsker for at udvikle nye principper og metoder, blev professor som 32-årig og understreger behovet for den frie uafhængige forskning

Af Katrine Meyn, km@techmedia.dk



Jesper Wengel

- 1988: Cand.scient. i kemi og biologi, OU
- 1991: Ph.d., OU
- 1991-94: Adjunkt i organisk kemi, OU
- 1994-96: Lektor i organisk kemi, SDU
- 1995: Modtager Undervisningspris (Naturvidenskab), OU
- 1996-00: Professor i organisk kemi, KU
- 2000: Medmodtager Undervisningspris (Biokemi), KU
- 2000-: Professor i organisk kemi, SDU
- 2000: Medlem af Danmarks Naturvidenskabelige Akademi
- 2001: Modtager Ellen og Niels Bjerrums Kemikerpris
- 2002: Medlem af Det Kgl. Danske Videnskabernes Selskab
- 2002: Modtager Lundbeckfondens Forskerpris for Yngre Forskere
- 2002: Modtager Danmarks Naturvidenskabelige Akademis Industripris

Jesper Wengel har aldrig været i kemisk tvivl. Han har altid syntes, at forbindelsen mellem organisk kemi og biologi er spændende, fordi den samtidig med store faglige udfordringer giver mulighed for hurtig kontakt til lægemiddelindustrien og den kemiske industri.

Han startede sin karriere med at læse kemi og biologi på Odense Universitet. I 1988 var han uddannet cand.scient. og fortsatte derefter med et ph.d.-projekt samme sted. I projektet arbejdede han med at syntetisere 2',3'-dideoxynucleosidanaloger med potentiel aktivitet mod HIV.

- Med Erik Bjerregård Petersen som vejleder undersøgte jeg de forskellige strukturanaloger og isomere forbindelser. Hvordan var struktur-/aktivitetsforholdet, og hvilke grupper kunne

sættes på hvor? Det var et højaktuelt og spændende emne, og interessante nye syntesemetoder blev udviklet under projektet. Men desværre lykkedes det aldrig at finde analoger til forbedret HIV-behandling, fortæller Jesper Wengel og fortsætter:

- Under min ph.d. var jeg otte måneder i Colorado, og her opstod min interesse for DNA-kemi, idet den forskningsgruppe, jeg blev tilknyttet, arbejdede med oligonucleosider, dvs. korte DNA-segmenter.

- Det var en stor fordel, at jeg havde arbejdet med kulhydrat-nucleosidkemi (en nucleosid består af en kulhydrat- og en basedel), et område der endnu var relativt udforsket inden for DNA-verdenen.

- I 1991 blev jeg adjunkt på Kemisk Institut, Odense Universitet, SDU og valgte at fortsætte forskningen i DNA's kulhydrat-kemi, som jeg mente bød på store muligheder.

Fra DNA til LNA

- Det var et heldigt tidspunkt, hvor der var mange specialestuderende, og hvor vi modtog god støtte fra Forskningsrådet. Det gav mulighed for at opbygge et godt velfunderet forskningsområde, hvor der blev produceret mange resultater.

- Der var mange muligheder for at udføre forskellige synteser omkring den femleddede sukkerring (2-deoxy-D-ribofuranose). Vi startede med at sætte forgreninger på. Når vi sammenholdt disse stoffer med de første bicykliske nucleosider og DNA-analoger, så var det åbenlyst at gå videre i den retning. Efter fem-seks års forskning lykkedes det sammen med daværende ph.d-studerende Poul Nielsen at designe og syntetisere LNA, siger Jesper Wengel.

Hvorfor er syntetisk DNA interessant?

Sukkeringen i LNA (Locked Nucleic Acid) er fastlåst i en RNA-lignende struktur, og stoffet kan langt bedre end nogen anden kendt DNA-efterligning binde stærkt og specifikt til komplementært DNA og budbringer-RNA. I modelforsøg er det vist, at LNA kan nedregulere et udvalgt gen i levende rotter. Det gør det velegnet til kandidat som antisense-lægemiddel.

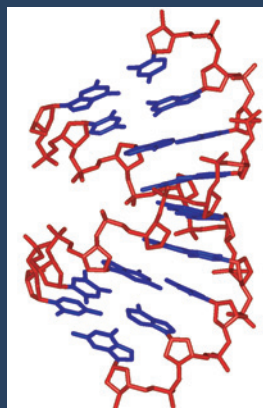
Princippet i antisense-lægemidler er at bremse sygdommen ved kilden ved at forhindre produktion af sygdomsfremkaldende protein. Det gøres ved at nedregulere de gener, der koder for de skadelige proteiner. Hertil anvendes syntetisk DNA (som f.eks. LNA), der er designet til netop at binde sig til det komplementære budbringer-RNA, der er mellemed imellem gensekvens og biosyntesen af det skadelige protein.

Man kan ikke bruge almindelige DNA- eller RNA-strenger, da de naturlige enzymer vil nedbryde disse for kroppen fremmede molekyler.

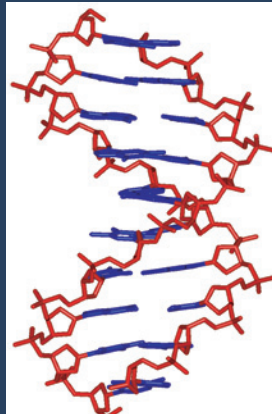
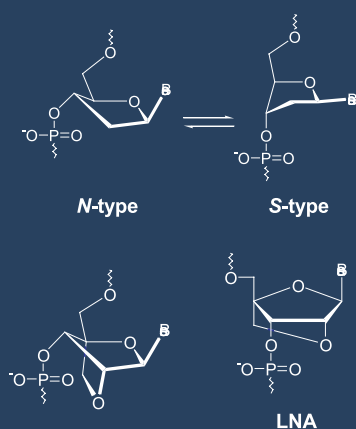
LNA har også potentiale til brug i DNA-baseret diagnostik f.eks. til analyse af genmutationer eller bakterieinfektioner.

Opdagelsen af LNA blev i 1998 offentliggjort - uafhængigt af

Duplex Conformations vs. Furanose Conformations



A-Type duplex
(RNA:RNA)



B-Type duplex
(DNA:DNA)

Strukturen af A-type (RNA:DNA) og B-type (DNA:RNA) duplexer vist med kulhydratdelene farvet rød og baserne blå. Den bicykliske struktur af LNA-nucleotidbyggestenen er vist sammen med sukkerringens fastlåste N-type-konformation (heraf navnet Locked Nucleic Acid eller »Fastlåst Nucleinsyre«).

hinanden - af henholdsvis Jesper Wengels og en japansk gruppe.

Mit hjerte tilhører den frie forskning

Som 32-årig blev Jesper Wengel i 1996 professor på Københavns Universitet, hvor han var i tre og et halvt år. I den periode var han i tre uger ansat som kemichef på biotek-virksomheden Acadia.

- Jeg troede lidt naivt, at jeg kunne have et halvtidsjob der og på KU, men fandt ud af at mit hjerte tilhører universitetsverdenen. For mig er det spændende at ændre på molekylerne, og se hvilke egenskaber det giver. Det er mest tilfredsstillende at lægge en stor arbejdsindsats i opfyldelsen af egne ideer og projekter. Friheden til selv at kunne tilrettelægge min dag betyder meget og kan i langt højere grad lade sig gøre på universiteterne.

- Jeg var glad for at arbejde på KU på trods af, at jeg i denne periode blev boende i Odense - ja faktisk savner jeg nu på sin vis de tre timers togtur, der gav mig tid til at skrive en masse.

I 2000 valgte Jesper Wengel at sige ja tak til et professorat på SDU. Sammen med kollegaer fra SDU er han initiativtager til oprettelse af et center under Danmarks Grundforskningsfond, »Nucleic Acid Center«, hvor emnet er studier af nucleinsyrernes kemiske biologi.

Fremtidige muligheder

- Jeg tror, der er på store muligheder for at udnytte baseparring og strukturering med LNA og andre nucleinsyreanaloger inden for en række forskningsområder. Fremtidige anvendelsesmuligheder er som receptorer, katalysatorer, molekylære maskiner, selvansamlende arraysystemer, små elektriske molekylære ledninger - samt de ovenfor nævnte som prober på DNA-chips til en mere sikker diagnosticering af sygdomme og som antisense lægemidler. En af de helt store forcer er, at vi kan hybridisere (hybridisering er evnen til at danne duplex med den komplementære sekvens) meget effektivt og specifikt - der er ikke mange andre molekyler, der giver tilsvarende muligheder, siger Jesper Wengel.

Kommerciel udnyttelse af LNA

I kølvandet på opdagelsen af LNA er der opstået to danske

biotek-virksomheder Exiqon og Cureon. Exiqons arbejde er fokuseret på diagnostisk anvendelse af LNA til genanalyse, mutationsanalyse og som forskningsværktøj. Cureon arbejder med at udvikle LNA til lægemidler. Angående sidstnævnte er det indtil videre vist, at molekylerne virker i mus og rotter. Jesper Wengel har ikke involveret sig direkte i firmaerne. I stedet har han bevaret sin uafhængighed og frihed til at gøre, hvad han ønsker.

Bevar den frie forskning

Jesper Wengel er en mand med holdninger. Han er overbevist om, at den frie grundforskning giver flest brugbare resultater i det lange løb, også for samfundet generelt.

- Man bør ikke målrette forskningen på universiteterne. Forskningsministeriet skriver netop nu, at den planlagte fusionering af visse sektorforskningsinstitutioner med universiteter vil overføre store midler til fri forskning. Dette er helt misforstået og udtryk for en farlig tendens. Det er helt afgørende, at universiteterne ikke omdannes til halve eller hele sektorforskningsinstitutioner. Universiteterne er slet ikke gearret til at løse sektorforskningsopgaver, som forskerne hverken er forberedte på eller trænedet til.

Kemi har sejret

- Min karriere giver et meget godt billede af, at selv om den traditionelle kemi på flere fronter p.t. er under pres, så er molekylærbiologien, eller med andre ord den kemiske biologi, i en stærk position. Set i dette lys kan man sige, at kemi som fag har ekspanderet igennem de senere år, og at den molekylære forståelse inden for biologien bliver stadig større. Som kemikere må vi være åbne for at bevæge os hen, hvor mulighederne og de mere interessante problemstillinger er. Samtidigt er det også vigtigt, at det i bredere kredse erkendes, at molekylær videnskab og detaljeret kemisk viden er en forudsætning for innovativ forskning og udvikling inden for højaktuelle og samfundsrelevante områder som bl.a. lægemiddeludvikling, bioteknologi og nanoteknologi, slutter Jesper Wengel.