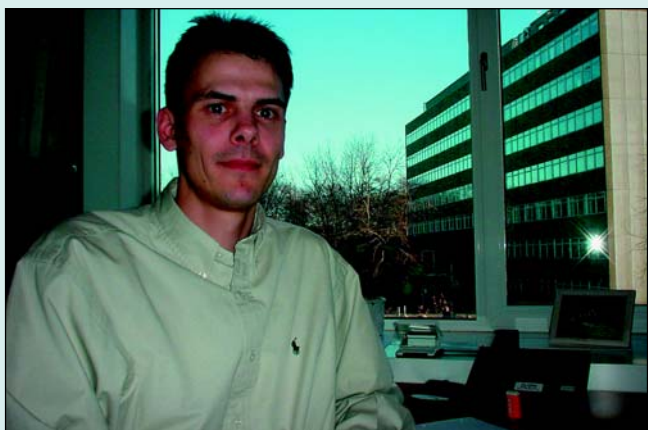


# Professor med fart på

**Hans Bräuner-Osborne er 34 år og har været professor på DFH i et halvt år. Han har allerede nået mange resultater i sin kun tiårige akademiske karriere. Han elsker læreprocessen forbundet med at forudsige modellægemedler, syntetisere dem og se om de har den ønskede effekt, og så er det vigtigt for ham selv at kunne bestemme**

Af *Katrine Meyn, km@techmedia.dk*



## Hans Bräuner-Osborne

- 2002: Professor, DFH
- 2000-01: Forskningslektor, DFH
- 1997-99: Forskningsadjunkt, DFH
- 2002: Forsvarer doktordisputats 27. maj, DFH
- 1996: Ph.d., DFH
- 1993: Cand.pharm., DFH
- 1996: Modtager Danmarks Naturvidenskabelige Akademis Ph.d. pris
- 1993: Modtager H.C. Ørsted prisen
- 2002-04: Modtager 1.050.000 kr. fra Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd
- 2002: Modtager forskningslegat på 162.000 kr. fra Novo Nordisk Fonden
- 2002: Modtager forskningslegat på 150.000 kr. fra Augustinus Fonden
- 2002: Modtager forskningslegat på 50.000 kr. fra Skibsreder Ib Henriksens Fond
- 2000-01: Modtager 600.000 kr. fra Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd
- 2000: Modtager forskningslegat på 150.000 kr. fra Novo Nordisk Fonden
- 1998-01: Modtager 1.650.000 kr. fra Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd
- 1997-99: Modtager post.doc. stipendium (1.500.000 kr.) fra H. Lundbeck A/S

Det stod ellers ikke skrevet i Hans Bräuner-Osbornes kort, at han skulle komme til at beskæftige sig med neuromedicinalkemi. For fra han var ti, var han overbevist om, at han skulle være elektroingeniør, og han startede da også på DTU i 1986. Men et koldt og kaotisk studiemiljø fik skræmt ham væk efter tre måneders studium. I stedet aftjente han sin værnepligt i civilforsvaret.

- I civilforsvaret vågnede min interesse for, hvordan kemiske kampstoffer, biologiske våben m.m. påvirker organismen. Jeg syntes, det var spændende, hvordan lægemidler virker i kroppen,

og min nysgerrighed, for hvordan man på grundlag af den viden kan udvikle nye lægemidler, blev vakt.

Jeg begyndte derfor at studere på farmaceutisk højskole i 1988 og blev med det samme glad for at gå der. I modsætning til på DTU optages der kun et par hundrede studerende om året, og da omkring halvdelen af studiet er baseret på klasseundervisning og øvelser, er her et virkelig godt sammenhold.

- Jeg blev aldrig fanget af den traditionelle farmaci (apoteksverdenen). Det var sammenhængen mellem struktur og lægemidlets specifikke virkning i kroppen og især i hjernen, der interesserede mig, og derfor besluttede jeg mig for at skrive speciale inden for dette område.

## Lidt af en jump-start

Hans Bräuner-Osborne fik en jump-start på sin akademiske karriere, da han som en af de ca. 3% pr. årgang fravalgte praktikperioden på apotek. I stedet tog han et år til University of Vermont, hvor Povl Krogsgaard-Larsen havde formidlet kontakten til professor Mark R. Brann, der arbejdede med at klonere receptorer. Med sig havde han ti stoffer, der havde en påvist effekt på muscarine acetylcholinreceptorer, og de skulle testes på fem klonede receptorer.

- Imidlertid kom fokus til at ligge et helt andet sted, idet professor Brann ønskede at udvikle et nyt og bedre receptortestsystem. Jeg blev sat på opgaven og brugte et år til at udvikle det. Det viste sig at blive en stor succes. Systemet fik navnet Receptor Selection and Application Technology (R-SAT).

- R-SAT blev patenteret, og professor Mark R. Brann startede på den baggrund biotekfirmaet ACADIA Pharmaceuticals Inc. (det har et dansk datterselskab i Glostrup). Det er baseret på testsystemet - et high throughput screening assay - der er ekstremt effektivt. Firmaet har udviklet sig fra kun at være et screeningsfirma til - som NeuroSearch - at køre hele processen igennem op til de indledende kliniske faser og så sælge produktet fra. Der er i dag 130 ansatte, fortæller Hans Bräuner-Osborne.

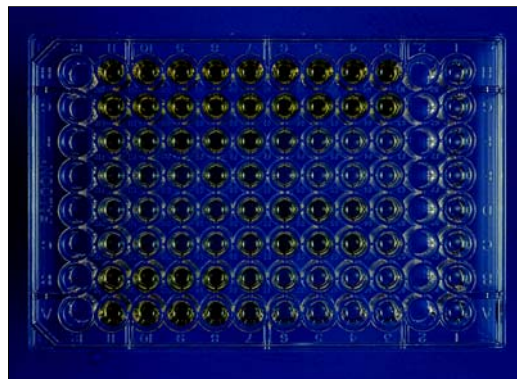
## Princippet i R-SAT

- Princippet er simpelt, hvilket også gør det så tiltalende. Det er et cellebaseret assaysystem, der kan måle lægemidlers evne til at aktivere/inhibere en bred række receptorer. Det kan bestemme den funktionelle relevans af potentielle targets og forudsige lægemidlers aktivitet. Normalt stopper celler med at gro, når de rører hinanden. Tilsættes et onkogen (gener der f.eks. giver kræft) mister de evnen til at hæmme vækst, og begynder som en kræftcelle at gro uhæmmet. Det ses tydeligt på cellerne, der begynder at gro både i højden og siderne, så de til sidst kan ses som mm-store kolonier. Samme vækst-effekt ses af en lang række receptorer, når de stimuleres med agonist. Når cellerne gror, producerer de et enzym, og væksten måles i praksis ved at tilsætte et farveløst substrat for enzymet. Substratet omdannes til

et gult produkt, og ved at måle mængden af gul farve fås et direkte mål for væksten.

- Efter at have testet princippet skulle processen optimeres. Det blev bl.a. afprøvet på velkendte receptorer for at se, hvor bredt det virkede. I dag har ACADIA flere hundrede receptorer af mange forskellige klasser. I princippet tror jeg, at man kan få stort set alle receptorer til at virke, man skal bare lægge et stykke arbejde i det.

- Det var en fuldstændig uventet gave at få lov til at arbejde på så spændende et projekt, siger han.



*Resultat fra screening af muscarine agonister med R-SAT. Et farveløst substrat tilsættes, og i de brønde hvor der har været agonist til stede ses en tydelig gul farve som mål for den agoniststimulerede cellevækst.*

### Start en molekylær farmakologisk afdeling!

Hans Bräuner-Osborne fortæller videre:

- Da jeg i 1993 vendte hjem til Danmark, var min mentor Krogsgaard-Larsen stadig interesseret i at få testet de omtalte stoffer, og det gjorde jeg som ph.d.-studerende. Det viste sig, at ingen af de ti stoffer var selektive nok, så det projekt er mere eller mindre dødt nu.

- Samtidig fik jeg af Krogsgaard-Larsen til opgave at starte en molekylærfarmakologisk enhed. Det var dejligt med den store tillid, og jeg tog med glæde imod udfordringen. Enheden skulle startes fra bunden - både i materiel og faglig henseende. I starten var det ret omtumlet. Jeg startede med at arbejde på Panum, derefter Institut for Farmakologi, videre til et »kosteskab« på Institut for Medicinalkemi for endelig at få de gode forhold her for et par år siden, da instituttets nye bygning var færdigbygget. Nu har vi alt samlet på et sted. Det betyder utrolig meget i det daglige arbejde, at vi er integreret med kemikerne.

### Vigtigt at tænke langsigtet

- Fra kun at studere farmakologien begyndte vi i midten af 1990'erne at arbejde med receptorernes struktur, dvs. hvordan de fungerer på molekylært niveau. Jo bedre vi kender vores target, jo bedre kan vi designe stoffer, der påvirker det target. I øjeblikket er de fleste af vores projekter koncentreret omkring en familie af receptorer - metabotrope glutamatreceptorer. Kort sagt så ved vi, at glutaminsyre er et af hjernens vigtigste signalstoffer, som aktiverer nervecellerne ved at binde sig til receptorer. Der findes to hovedtyper receptorer - de ionotrope og de metabotrope. De ionotrope er meget effektive og kraftfulde, og når vi tidligere har forsøgt at hæmme dem, har det haft alvorlige bivirkninger, idet stofferne har blokeret for effektivt. Det ser ud til, at vi kan undgå den type problemer ved at blokere de metabotrope receptorer, idet de kun påvirker nervecellens indhold af sekundære signalstoffer. Derved har vi fundet en mildere måde at påvirke glutaminsyresystemet på.

- Begge typer receptorer er opdelt i tre undergrupper, som igen er opdelt i undertyper, her har undertyperne mGluR1 og mGluR5 vist sig at være interessante for de metabotrope receptorer. Det er ↵

## Mettler-Toledo - Unikke løsninger til Laboratoriet, Processen og Produktionen

### Kvalitet • Innovation • Præcision

pH-metre	Termoanalyse	Procesudstyr (pH, ilt, kond.)
Titratører	Laboratorierobotter	Industrivægte
Tørstofmålere	Synteseudstyr	Softwareløsninger
Densitetsmålere	Massekomperatorer	Checkvejere
Refraktometre	Mikrovægte	Lodder
Pipetter	Analysevægte	Akkrediteret prøvning
Reometre	Præcisionsvægte	Service

**METTLER TOLEDO**

**Mettler-Toledo A/S**  
 Naverland 8 • 2600 Glostrup  
 Tlf. 43 27 08 00 • Fax 43 27 08 28  
 www.mt.com • info.mtdk@mt.com

vores mål at udvikle lægemidler, der kun påvirker de rigtige receptorer, så man helt undgår bivirkninger, siger Hans Bräuner-Osborne og fortsætter:

- At finde de interessante receptorer er en cirkulær proces, der bider sig selv i halen. At bestemme de relevante receptorer for en given sygdom kræver selektive stoffer, og for at syntetisere de selektive stoffer skal man vide, hvad de skal ramme. Man har f.eks. en ide om, at mGluR5 er interessant i forbindelse med epilepsi, men før man har de selektive stoffer, kan det ikke eftervises. Kemikerne syntetiserer stofferne, vi tester dem, og computerkemikerne forsøger at komme med nye ideer til, hvordan man kan fremstille selektive stoffer.

- Vha. røntgenkrystallografi er det lykkedes at bestemme strukturen af receptor mGluR1. Ud fra den er der lavet modeller af alle receptorerne.

Lundbeck tester *in vivo* i det metabotrope projekt, hvilket vi ikke selv har mulighed for. Det har vist sig, at analoger af homoibotensyre (HIBO), se i øvrigt artikel side 34, bl.a. kan hæmme den metabotrope receptor mGluR5. Men der er forskellige problemer forbundet med HIBO-analogerne. Det er ikke potent nok og kan kun passere blod-hjerne-barrieren ved direkte indsprøjtning i hjernen.

Man kan bruge to strategier for at komme videre med et sådant problem:

- arbejde videre med samme molekyle og forsøge at fremstille et mere potent stof ved at fremstille nye analoger. Det er en langvarig proces.

- screene med mGluR5 og fremstille nye strukturer. Det er typisk den måde, industrien vil tackle det på.

I dette tilfælde er strukturen en hydrofil aminosyre med tre ladede grupper, hvilket højst sandsynligt er grunden til, at det ikke kan trænge over blod-hjerne-barrieren. For at komme ind i hjernen skal det være lipofilt. Dvs. aminosyren er alt for ladet. Hvis man screener, kan man finde stoffer, der slet ikke er ladede, men som stadigvæk har samme virkning.

- Industrien har typisk nogle meget kortere tidsrammer end vi. Stoffer må ikke tage for lang tid at lave. Ud af ti foreslåede stoffer fremstiller de f.eks. de tre, der er nemmest at syntetisere. Vi ser derimod også på, hvad der er interessant at syntetisere rent kemisk. Vi er her ikke for at fremstille lægemidler, men for at teste nye ideer og den arbejdsproces kan jeg godt lide. Det er stimulerende og spændende at have mulighed for at arbejde så langsigtet. Det giver mulighed for at lave strategier, der ikke nødvendigvis giver resultater her og nu, siger Hans Bräuner-Osborne.

## Ny professor - nyt arbejdsfokus

- En af de helt store udfordringer for mig de næste år bliver at omlægge mit faglige fokus. Tidligere har jeg været næsten 100% beskæftiget med forskning. Men allerede få måneder efter at jeg blev ansat som professor, blev mit arbejdsområde mere varieret (professoratet løber over fem år med mulighed for forlængelse til otte).

- Jeg bruger nu ca. tre gange så meget tid på undervisning. Bl.a. er jeg ved at starte et helt nyt ph.d.-kursus i molekylærfarmakologi, og der er endnu ikke skrevet en linje. Det er utrolig spændende, og jeg glæder mig meget, men der er ikke nogen tvivl om, at det kommer til at tage meget af min tid. Mine kollegaer kommer fremover til at stå for den praktiske forskning, og jeg vil primært fungere som mentor.

- Jeg ser det som min vigtigste opgave at hjælpe andre i gang, som jeg selv er blevet hjulpet af Povl Krogsgaard-Larsen gennem de sidste ti år. Det er mit fornemmeste job at motivere folk og give dem de nødvendige rammer, som de så selvfølgelig selv skal fylde ud, slutter Hans Bräuner-Osborne.

Vi har modtaget dette sjove indlæg om en læsers første møde med støkiometrien i praksis. Har du en sjov kemi-relateret historie at fortælle, er du meget velkommen til at sende eller maile den til redaktionen.

Red.

## Den første støkiometri

Jeg har altid været interesseret i kemi, og et af de mere spektakulære områder i kemien er pyroteknikken, læren om fyrværkeri. Da jeg var 14, blev jeg interesseret i dette specielle område, men desværre, almindeligt sortkrudt kræver både kaliumnitrat, svovl og kul. Hverken svovl eller kaliumnitrat var tilgængelige for mig, da man ikke må sælge kemikalier egnede til fyrværkerifremstilling til unge under 18 år. Hvad gør man så, når ens forældre er imod disse eksperimenter, og ens storebror får stof til at yde afpresning, hvis han skulle købe det? Man laver det selvfølgelig selv. I en kemibog (»Sjov Kemi« af Leonard Ford) havde jeg læst, hvordan blynitrat og kaliumiodid blev til blyiodid, som er gult. Det er oplagt, at det andet produkt må være kaliumnitrat. Så hvis man nu blandede kalksalpeter med potaske, så burde calciumcarbonat fældes, og det andet produkt må være kaliumnitrat, som let skulle kunne isoleres.

Så jeg købte noget kalksalpeter i en planteforretning og noget potaske i Matas, blandede tingene sammen med noget vand, og voila, hvidt bundfald. Efter frafiltrering af bundfaldet inddampede jeg opløsningen og blandede produktet med lige dele sukker efter volumen. En tændstik til, og en heftig reaktion indtrådte. Der *var* tale om kaliumnitrat!

Stærkt opmuntret af dette resultat gik jeg i gang med at lave større portioner efter at have opstillet reaktionsskemaet. Imidlertid gav disse forsøg en sirupsagtig farveløs masse, som ikke kunne bruges til noget. Efter 5-6 fejlslagne forsøg fik jeg mistanke om, at de der koefficienter foran stofferne i reaktionsskemaet ikke betød teskefulde, men derimod noget mystisk, der kaldtes mol. Aha, tænkte jeg og slog op i Gads Kemileksikon og fik følgende definition: »Stofmængden af et system, der indeholder lige så mange elementære dele, som der er atomer i 0,012 kg carbon-12«. Elementære dele? Hvad ville det sige? Heldigvis stod der bagefter: »Tidligere blev et mol defineret som et grammolekyle af et stof«. Aha, det var jo meget bedre; »Det antal gram af stoffet, som molekylvægten angiver«. Molekylvægten var jo nem nok at finde, så jeg fortsatte mine forsøg, denne gang med korrekte mængder kalksalpeter og potaske (kalksalpeter er i øvrigt et dobbeltsalt af ammonium- og calciumnitrat). Forsøgene faldt nu gunstigt ud, og jeg begyndte at producere kilovis af kalisalpeter.

Senere kastede jeg mig over fremstillingen af kaliumchlorat, som er nødvendigt for at kunne lave farvesatser.

NB. Blander man kalksalpeter og potaske med en passende mængde vand (ikke for meget), bliver det til en stiv grød, og man kan vende bunden opad på glasset, uden at det løber nogle steder. Men, som ved et trylleslag, fra det ene sekund til det andet, bliver væsken tyndflydende igen. Muligt demonstrationsforsøg?

**Michael Dyrsting Nielsen**