

NYA LÄKEMEDEL. Fjolårets Nobelpris i medicin till RNA-interferens (RNAi) befäste dess status som ett av de absolut hetaste medicinska forskningsområdena just nu. Men det är inte bara inom akademien som intresset är stort. Läkemedelsföretagen lägger stora resurser på att snabbt bygga upp kompetens inom fältet. Det RNAi-preparat som tagit sig längst i prövningarna riktas mot åldersrelaterad makuladegeneration.

TEXT: ANDERS HANSEN

RNA-interferens hett inom läkemedelsindustrin

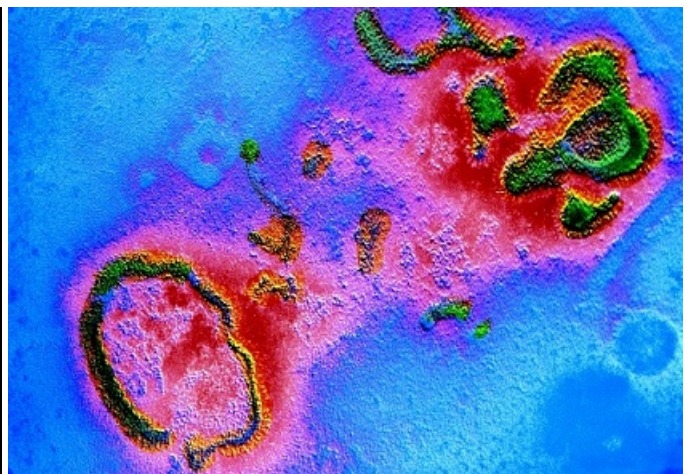
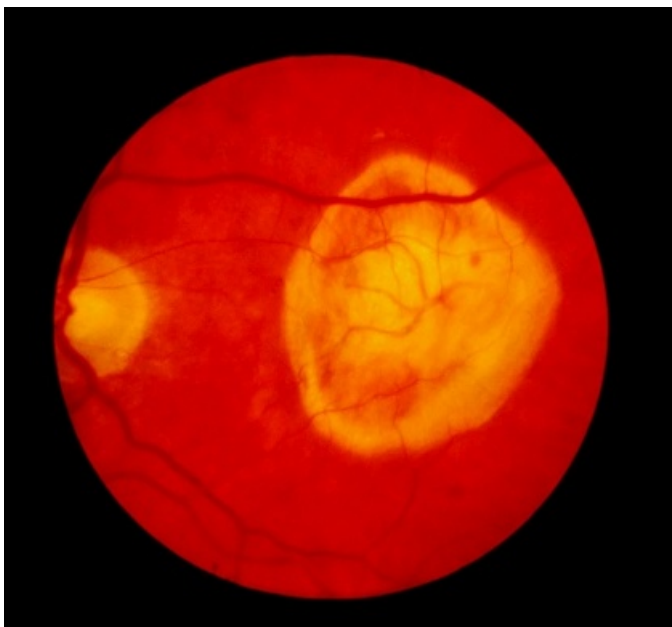
För insatta kom beskedet att amerikanerna Andrew Fire och Craig Mello tilldelats 2006 års Nobelpris i medicin och fysiologi för sin RNA-forskning knappast som någon överraskning. Det trots att det bara gått ett knappt decennium från det att forskningsframstegen gjordes till att de belönades av Nobelkommittén, en i sammanhanget ovanligt kort tidsperiod. Trots att RNAi som forskningsfält är mycket ungt har det varit rejält uppmärksammat under

en tid. Tidskriften Science utnämnde exempelvis området till årets upptäckt 2002. – Nobelpriset kom att bli den slutgiltiga valideringen för RNAi, men man ska ha klart för sig att det kommersiella intresset har varit mycket stort sedan ett par år tillbaka. Det är inte så att alla kastar sig på detta nu efter Nobelpriset, säger Stephan Herrera vid det amerikanska bioteknikföretaget Sirna, ett av de bolag som kommit längst inom utveckling av nya mediciner baserade på RNAi.

Att reglera ned aktiviteten hos gener med hjälp av RNA är en biologisk mekanism som sker naturligt i cellen och som beskrevs för första gången på 1990-talet efter studier på masken *Caenorhabditis elegans*. Grundläggande biologiska läroböcker fick skrivas om då det visade sig att RNA faktiskt kunde påverka uttrycket av DNA.

En av fältets stora fördelar är att det är lättare att reglera ned en gens uttryck med RNA än att helt slå ut den, något

som på traditionellt amerikanskt manér beskrivits som »its' easier to knock a gene down than to knock it out«. Lite förenklat kan man säga att nedregleringen av genuttrycket, när man påverkar skeendet utifrån med mediciner, sker genom att en cell »bombarderas« med korta bitar av dubbelsträngat RNA från genen ifråga, runt 20 nukleotidpar långa. De korta RNA-strängarna påverkar mRNA (budbärar-RNA) inne i cellen, vilken i sin tur kontrollerar proteinproduktion och



RNAi-substans i klinisk fas prövas nu mot åldersrelaterad makuladegeneration (t v) och RS-virus (ovan). Det grundläggande problemet med RNAi-preparat är administration: att få RNA-molekylerna till rätt plats i kroppen, och att få dem att verka tillräckligt länge. Initialt är det därför mest troligt med användning inom områden som ögon och luftvägar, där administration kan ske lokalt. Foto: Science Photo Library/IBL

»Alla läkemedelsjättar tittar på det här området. Inom ett år tror jag i princip alla större läkemedelsbolag kommer att ha byggt upp egna forskningsavdelningar inom fältet eller köpt upp forskningsbolag.«

genuttryck. Resultatet blir att produktionen av proteinet minskar och den aktuella genens uttryck regleras ned.

RNAi har visat sig vara ett bra verktyg inom forskning där en viss gens funktion ska undersökas. Men än större potential finns inom läkemedelsutveckling. Att kunna reglera ned specifika gener skulle i förlängningen innebära enorma möjligheter att skapa nya behandlingsmetoder. Det kommersiella intresset har inte låtit vänta på sig. Vid sidan av det stora akademiska intresset finns nämligen ett snabbt växande antal kommersiella bolag verksamma inom fältet.

Till de större hör nämnda Sirna, baserat i San Francisco, som nyligen köptes av Merck för närmare 1,1 miljarder dollar (närmare 8 miljarder kronor), en summa som motsvarar det totala värdet av majoriteten av de börsnoterade svenska läkemedelsföretagen. Ett svindlande högt belopp med tanke på att Sirna bara har ett preparat i klinisk fas (på väg in i fas II) mot åldersrelaterad makuladegeneration (AMD).

Ett annat uppmärksammat bolag är Alnylam från Cambridge, med rötterna från Massachusetts Institute of Technology (MIT), som prövar en RNAi-substans i klinisk fas mot RS-virus och därtill har en stor preklinisk forskningsportfölj. Fler företag dyker nu upp, och den senaste tiden har bjudit på en kraftig aktivitet då forskningsföretag inom fältet gått samman eller köpts upp.

Men det är inte bara bioteknikbolag som är intresserade. Läkemedelsjättarna satsar stora resurser på att snabbt

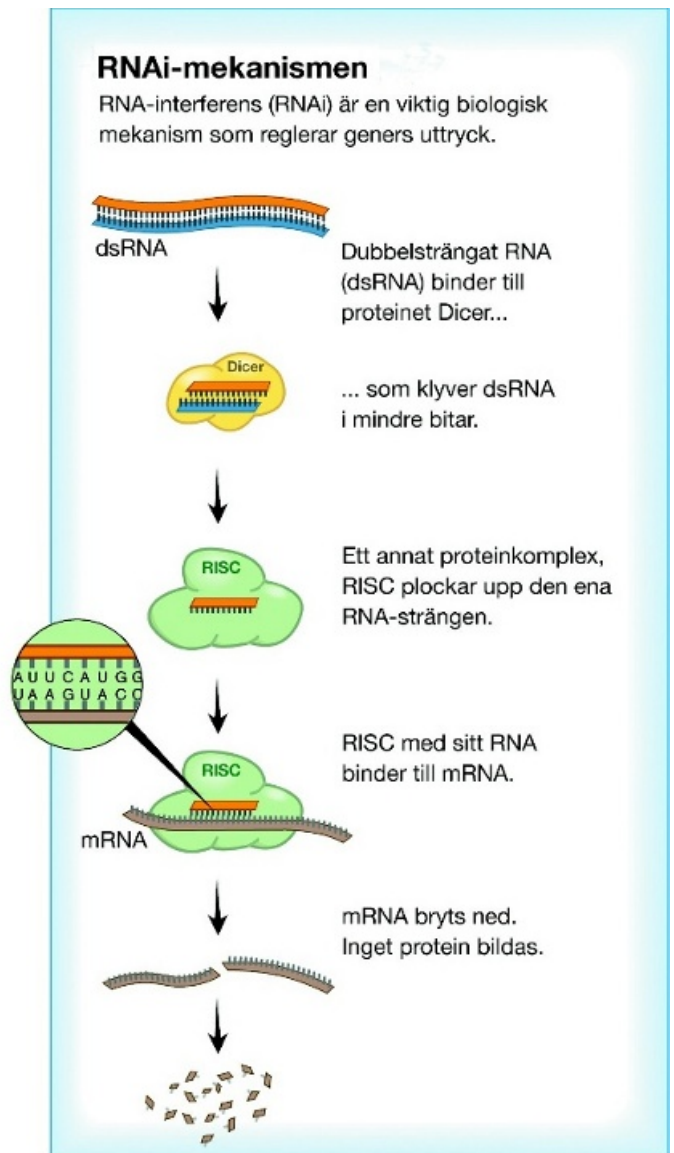
bygga upp kompetens inom RNAi. Dels genom samarbeten med och rekrytering av forskare från akademien, dels genom samarbeten och uppköp av bioteknikbolag. Mest uppmärksammat är Mercks köp av Sirna. Därtill har även Novartis ägnat fältet stort intresse och bolaget utvecklar flera RNAi-baserade läkemedelskandidater tillsammans med Alnylam.

– Alla läkemedelsjättar tittar på det här området. Inom ett år tror jag i princip alla större läkemedelsbolag kommer att ha byggt upp egna forskningsavdelningar inom fältet eller köpt upp forskningsbolag. Jag tror vi kommer att få se en kraftig uppköpsaktivitet den närmaste tiden, säger Stephan Herrera.

Det grundläggande problemet med RNAi-preparat är administration; dels att få RNA-molekylerna till rätt plats i kroppen, dels att få dem att verka tillräckligt länge. Preparaten består i princip av korta RNA-strängar, vilka paketeras i membran som bryts ned. Varje cell som ska påverkas måste »bombarderas« med RNA. Initialt är det därför mest troligt med användning inom områden som ögon och luftvägar, där administration kan ske lokalt genom exempelvis droppar eller i inhalationsform.

Sirnas preparat mot AMD är det RNAi-preparat som kommit längst. Kliniska försök har pågått sedan hösten 2004. Substansen, som går under namnet Sirna-027, verkar genom att reglera ned gener som producerar vaskulär endotelial tillväxtfaktor (VEGF), ett protein som inducerar kärltillväxt. Någon gång kring 2009 kan preparatet komma att godkännas på marknaden om det klarar alla kliniska försök.

Luftvägar är som nämnts ett annat uppenbart intressant fält då preparaten inhaleras. Alnylam har just påbörjat kliniska försök med preparat mot RS-virus och genomför prekliniska försök med ett



RNA interference (RNAi) är en naturlig biologisk process som reglerar ned en gen och som sker efter transkription (post-transcriptional gene silencing). Schemat ovan visar grundläggande mekanism.
Grafik: Annika Röhl

preparat mot pandemisk influensa. Det pågår även försök med preparat mot SARS-viruset.

– **RS-virus är ett** särskilt intressant fält för RNAi-preparat då infektionen bara påverkar de yttersta cellagren i det respiratoriska epitelet. Det underlättar administrationen och gör att medicinen kan nå målcellerna genom inhalation. Det finns ett stort behov av nya preparat mot RS-virus, och jag tror att RS kan bli ett av de första fälten där man lyckas visa att RNAi-baserade

mediciner verkligen fungerar, säger John DeVincenzo, specialist i pediatrik och infektionssjukdomar vid University of Tennessee och fortsätter: – De riktigt tidiga faserna av läkemedelsutveckling går mycket snabbt med RNAi. Man utvecklar den genetiska sekvens man behöver i en dator och syntetiserar den sedan. Det gör att RNAi kan vara en lämplig metod vid epidemier som SARS när man på kort tid behöver få fram ett läkemedel.

Till andra lovande antivirala användningsområden hör

Hepatit C och HIV. Försök på möss vid Stanforduniversitetet i Kalifornien gav goda resultat mot hepatit C då RNA-strängar injicerades i vena portae. Liknande administration blir dock svår att genomföra hos människor, därtill spås effekten bli alltför kortvarig.

Ett annat intressant område är HIV-infektion, där RNAi-substanser riktade mot ett stort antal gener i HIV-viruset är under utveckling. Logiken är att, i likhet med antiviral medicinering, attackera på flera fronter. Det handlar om att reglera ned viktiga strukturella gener i viruset för att på så sätt hindra det från att reproduceras. RNAi används även för att reglera ned ytproteiner på kroppens CD4+-celler, som HIV-viruset binder till, så att viruset inte ska kunna »ankra« vid cellen. Försök mot HIV har påbörjats på rhesusapa, men än så länge är det en bit till kliniska försök.

Andra sjukdomar som lämpar sig väl för RNAi-baserade läkemedel är sådana där den genetiska bakgrunden är välkänd, men där det råder brist på mediciner. Vid sidan av makuladegeneration och RS-virus hör exempelvis cystisk fibros och Huntingtons sjukdom till den gruppen. I fallet Huntington har RNAi väckt förhoppningar efter lovande djurstudier. Grundidén är att reglera ned Huntington-genen, den gen med för många repeterande sekvenser av baspar som skapar proteiner som aggregerar och orsakar Huntingtons sjukdom. Problemet har hittills varit att RNAi-preparaten även har resulterat i att den »friska« ge-

»Det återstår fortfarande att visa att RNAi-baserade preparat verkligen har effekt på människor.«

nen (Huntingtonsjukan har båda den normala genen och den felaktiga genen) regleras ned.

Trots svårigheterna med systemisk administration görs ansträngningar för att skapa metoder för detta. Ett antal företag utvecklar olika typer av mekanismer för att RNA-preparaten ska hitta till rätt celler hos patienten. Det är ett brett spektrum av modeller som prövas och de flesta experter verkar överens om att det framgent inte kommer att finnas en universell metod för systemisk administrering, utan flera olika beroende på användningsområde.

Till exempel kan RNA-molekyler konjugeras till andra molekyler som peptider eller kolesterol. Det amerikanska bioteknikbolaget Protiva Biotherapeutics utvecklar ett slags lipidbaserade nanopartiklar som är tänkta att bära RNA-molekyler. På California Institute of Technology utvecklas en teknik baserad på cyklodextrinbaserade polymerer.

En helt annan angreppspunkt utgör vad som kallas »expressed RNA«, där man drar nytta av cellens eget genetiska maskineri. Här utgår man från exempelvis ett virus som bär på en bit DNA. Cellen använder detta DNA för att skapa RNAi-strängar, vilka i sin tur alltså interagerar med mRNA och reglerar ned proteinproduktionen. RNAi-molekylerna skapas alltså genom en naturlig process i cellen i stället

för att tillföras utifrån.

Men trots ansträngningarna lär det dröja innan systemiska preparat börjar prövas på människor.

– Att skapa preparat som ger systemisk effekt är svårt, och ska man generalisera tror jag att RNAi-baserade preparat med systemisk effekt kommer att dröja ett par år, säger Stephan Herrera.

Alla stämmer dock inte in i hyllningskören. Det finns forskare som tror att RNAi-preparat aldrig kommer leda till färdiga mediciner då problemen med administration är oöverstigliga. Att nya forskningsfält kan leda till överdrivna förväntningar och besvikelse, vilket i sin tur kan göra så att investerare flyr fältet och lämnar kommersiell forskning utan medel, är heller inget nytt; områden som genterapi vittnar om det.

– Det återstår fortfarande att visa att RNAi-baserade preparat verkligen har effekt på människor. Men de data vi har från laboratoriet och från djurförsök är så starka att jag ändå bedömer att risken för en »hype« är liten, säger John DeVincenzo.

Även Stephan Herrera tror att risken för överdrivna förhoppningar finns men tonar ned den:

– RNAi har varit intressant så pass länge nu, det är inte så att det seglat upp från ingestans i och med Nobelpriset. De flesta vet vilken potential fältet rymmer, så jag tror inte risken för en »hype« är så stor. Men det är alltid viktigt att komma ihåg att läkemedelsutveckling tar längre tid än vad de flesta tror, säger Stephan Herrera. ■

Bantad Fass i år

Årets utgåva av Fass kommer i två versioner, en längre och en kortare. Orsaken är det allt större omfånget, enligt Läkemiddelsindustriföreningen.

Högskolestudenterna får den längre versionen. Läkarna får den kortare. I den korta versionen kommer följande att saknas: Dubbelinformation mellan identiska preparat samt avsnitten pre-klinik, farmakodynamik och farmakokinetik.

Läkemiddelsindustriföreningen väntar sig negativa reaktioner från läkare som är vana vid den mer utförliga utgåvan, men påpekar att den fullständiga Fass finns på nätet.

Där finns också de senaste prisändringarna, nya varningar samt miljöklassificeringen.

Årets Fass har 2 197 sidor, 650 sidor färre än förra årets. ■



Alla läkare får skriva vårdintyg

Alla legitimerade läkare ska få skriva vårdintyg. Därmed blir det ingen ändring av de nuvarande reglerna i Lagen om psykiatrisk tvångsvård. Det var för d vårdminister Ylva Johansson som ifrågasatte allmänläkarnas rätt att skriva ut vårdintyg och tillsatte en utredning. Socialstyrelsen skulle undersöka möjligheterna till skärpta krav så att endast specialister ska kunna skriva vårdintyg.

Efter att myndigheten undersökt samtliga 500 vårdintyg, som skrevs under två veckor hösten 2006, kom den fram till att det inte hade någon större betydelse vilken formell kompetens den intygsskrivande läkaren har för om personen får tvångsvård eller ej. Dessutom menar myndigheten att en lagändring tillsammans med den ojämna tillgången på psykiatrer över landet skulle kunna leda till att personer får vänta alltför länge på vård. ■

Värdighetsgaranti i äldreomsorg utreds

Regeringen har tillsatt en utredning om en värdighetsgaranti i äldreomsorgen. Den ska tydliggöra vad äldreomsorgen ska erbjuda och vad de äldre och deras anhöriga kan förvänta sig, med särskild hänsyn till de mest utsatta individerna.

Utredare är Thorbjörn Larsson, direktor vid Ersta diakoni. ■

TABELL I. Preparat i klinisk och preklinisk fas (urval).

Preparat	Fas	Indikation	Bolag
Sirna-027	Fas I/II	Åldersrelaterad makuladegeneration	Sirna
ALN-RSV01	Fas I	RS-virus	Alnylam
Sirna-034	Preklin	Hepatit C	Sirna
Inget namn uppgett	Preklin	Pandemisk influensa	Alnylam
Inget namn uppgett	Preklin	Hyperkolesterolemi	Alnylam
Inget namn uppgett	Preklin	Huntingtons sjukdom	Alnylam
Ato-027	Preklin	Pankreas cancer	Atugen