

G protein-koblede receptorer som strategi i kampen mod fibrose

– vejen(e) mod nye behandlinger

Af Katrine Schultz-Knudsen, Ph.d., Jan 2026

De fleste af os har prøvet at skære os i fingeren. Såret heler, og der dannes et ar. Det er kroppens måde at reparere sig selv på. Men hvad de færreste ved er, at den samme proces også foregår inde i vores krop. Hver dag bliver vores organer udsat for små skader fra sygdom, giftige stoffer og generel slitage, og disse skal repareres. Langt de fleste gange går det godt, men indimellem løber reparationen dog helt af sporet, og betændelse, arvævsdannelse og i sidste ende organsvigt kan opstå. Denne proces kaldes *fibrose*. Jeg undersøgte under min PhD, om nøje udvalgte lægemidler og molekyler kan stoppe dette fra at ske i laboratoriet, og jeg fandt frem til, at vi faktisk kan bremse den løbske helingsproces og standse arvævsdannelsen - potentielt på flere forskellige måder.

Når arvæv bliver farligt – hvorfor opstår fibrose, og hvorfor er det et problem?

Når kroppen danner arvæv på en ukontrolleret måde opstår fibrose. Fibrose er ikke én enkelt sygdom, men en fælles mekanisme bag mange alvorlige lidelser, herunder flere lungesygdomme, leversygdomme og kræft. Og konsekvenserne kan være voldsomme; faktisk er fibrose involveret i op imod 45% af alle dødsfald i den vestlige verden - et helt astronomisk højt tal. Alligevel er der meget få behandlingsmuligheder og ingen kur mod tilstanden. Det skyldes, at processen bag fibrose er kompleks og endnu ikke fuldt forstået. Netop derfor er der et stort behov for mere forskning i, hvorfor kroppens helingsproces nogle gange bliver til en livstruende sygdom.

Vi ved i dag, at især to cellegrupper spiller en afgørende rolle, når kroppens naturlige reparation løber løbsk: immunforsvaret og en gruppe celler kaldet *fibroblaster*. Under normal heling reagerer immunforsvaret på skader og betændelse og sender signaler til andre celler om, at noget er galt. Ligesom når en brandalarm går ved brand. Fibroblasterne fungerer som et reparationshold, der udbedrer skaden efter branden, ved at danne arvæv, der lukker såret. Når skaden er helet, slukkes signalerne igen, og arvævsdannelsen stopper. Hos nogle mennesker går denne fine balance imidlertid tabt. Kroppen bliver ved med at opfatte en skade, selv når den burde være helet, og resultatet er vedvarende betændelse og fortsat arvævsdannelse. Arvævet overtager gradvist pladsen fra de celler, der normalt udfører organets arbejde, og organets funktion forringes.

Konsekvenserne kan være alvorlige. I hjertet kan muskelceller blive erstattet af arvæv, som ikke kan trække sig sammen, og hjertet mister evnen til effektivt at pumpe blod rundt i kroppen. I leveren kan raske leverceller blive fortrængt af arvæv, så giftstoffer ikke længere fjernes fra blodet. Disse mekanismer ligger bag sygdomme, der rammer mange mennesker - for eksempel efter en blodprop i hjertet eller ved udvikling af fedtlever hos overvægtige patienter. Kroppens brandalarm bliver kort sagt defekt og ringer konstant og reparationsholdet kommer ud igen og

igen og bliver ved med at reparere - også steder hvor der ikke er brand og ikke er behov for reparationer.

Cellernes sensorer - nøglen til nye behandlinger mod fibrose?

Alle celler i vores krop er omgivet af en tynd membran. I denne sidder en lang række proteiner, som fungerer som cellens “sensorer”. De opfanger signaler fra omgivelserne og fortæller cellen, hvordan den skal reagere. Disse proteiner kaldes *receptorer*. En særlig vigtig gruppe kaldes *G protein-koblede receptorer*. De spiller en central rolle i mange af kroppens vigtigste funktioner, blandt andet immunrespons og betændelse (brandalarmen) og vævsreparation (reparationsholdet). De opfanger signaler fra brandalarmen og aktiverer cellens respons. Netop derfor er de også involverede i fibrose.

G protein-koblede receptorer er særligt interessante, når man vil udvikle nye lægemidler. For det første regulerer de mange grundlæggende processer i kroppen. For det andet ligner de hinanden i opbygning, hvilket gør dem lettere at ramme med medicin. Og for det tredje sidder de på ydersiden af cellen, så lægemidler ikke behøver at trænge ind i cellen for at virke. Faktisk virker omkring 1/3 af alle eksisterende lægemidler på denne type receptorer. Disse receptorer findes også på overfladen af både immunceller og fibroblaster, altså de celler som spiller en afgørende rolle i udviklingen af fibrose. Derfor opstod idéen bag mit projekt: Kan vi påvirke fibrose ved at styre immunceller og fibroblaster gennem deres G protein-koblede receptorer? Kan vi, kort sagt, ved at påvirke cellernes sensorer, hæmme signalet fra brandalarmen eller stoppe reparationsholdet og dermed mindske arvævsdannelsen?

I mit PhD-projekt undersøgte jeg udvalgte G protein-koblede receptorer på udvalgte celler og så på, hvordan både nye og kendte lægemidler og molekyler påvirker receptornes og dermed cellernes aktivitet. Målet var at forstå, hvordan lægemidlerne påvirker receptorerne, cellen selv og deres kommunikation med omkringliggende væv, og om de måske kan bremse den skadelige arvævsdannelse.

Tape på brandalarmen: at dæmpe immunforsvarets overreaktion

Til at starte med undersøgte jeg, om vi kunne dæmpe den overreaktion, vi ser fra immunforsvaret under fibrose, ved at påvirke immuncellernes G protein-koblede receptorer med nye molekyler - som hvis man satte tape (molekylet) over brandalarmens sensorer (receptorerne), så de ikke længere registrerer røg.

Vi havde tidligere udviklet en række helt nye molekyler. Disse molekyler binder til og hæmmer en særlig G protein-koblet receptor kaldet *GPR84* - *G protein-koblet receptor 84*. Denne receptor findes i store mængder på mange typer immunceller og fungerer normalt som en “tændknap”, der aktiverer immuncellerne og gør dem mere aggressive i deres respons. Vores hypotese var, at hvis vi kunne blokere denne receptor, ville immuncellerne blive mindre aktive og stoppe med konstant at signalere til resten af kroppen, at “noget er galt”.

Vi testede denne idé ved at dyrke to forskellige typer menneskelige immunceller i laboratoriet. Først aktiverede vi immuncellerne kunstigt, så de opførte sig som ved betændelse. Derefter behandlede vi dem med vores molekyler og undersøgte, hvordan det påvirkede de signalstoffer, immuncellerne sendte ud. Resultatet var lovende. De aktiverede immunceller begyndte at udsende markant færre faresignaler og kom til at ligne helt normale, ikke-aktiverede immunceller.

Kort sagt viste vores resultater, at de GPR84-hæmmende molekyler fungerede præcis som den tape, man kan sætte over brandalarmens sensorer. De forhindrede alarmen i at gå i gang og stoppede den unødvendige videreformidling af faresignaler til resten af kroppen. Disse immundæmpende molekyler kan derfor være et vigtigt første skridt mod nye behandlinger, der kan dæmpe skadelig betændelse, og dermed bane vejen for mere målrettede behandlinger af fibrose.

Fibroblasthæmmende molekyler - et bud på behandling af fibrose

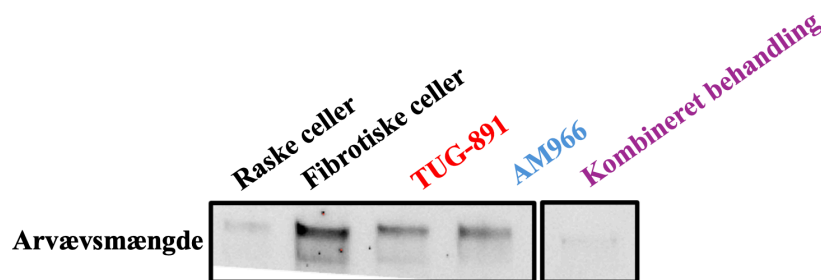
Som det næste undersøgte vi, hvilke receptorer der er særligt aktive på de arvævsproducerende fibroblaster - de "reparationsfolk", der forsøger at fikse skadet væv, men som i fibrose kan overdrive arbejdet. Vi udvalgte to særligt interessante receptorer, kaldet *FFAR4* – *free fatty acid receptor 4* og *LPA1* – *lysophosphatidic acid receptor 1*. Vores hypotese var, at det måske kunne give mening at påvirke disse receptorer til at stoppe overdreven arvævsproduktion. Derfor kiggede vi på allerede kendte molekyler, som kan binde til receptorerne og afbryde signalet om, at fibroblasterne skal producere arvæv. Her udvalgte vi molekylerne *TUG-891* og *AM966*.

Først testede vi, at molekylerne rent faktisk binder til de receptorer, vi forventede. Bagefter testede vi deres effekt både på cellelinjer (altså "udødeligtgjorte" celler, som er nemme at arbejde med) og på fibroblaster isolerede fra menneskelunger. Vi aktiverede først fibroblasterne og målte derefter, om molekylerne kunne fjerne den aktivitet, de udviste. I vores forsøg fandt vi, at begge molekyler hver især kan reducere arvævsdannelsen i cellerne. Molekylerne virkede på begge typer celler, hvilket viser, at de G protein-koblet receptor-bindende molekyler *TUG-891* og *AM966* hver især kan mindske fibroblast-aktivering og dermed potentielt bremse fibrose. Ved at ramme særlige sensorer på reparationscellernes overflade kan vi altså stoppe den overdrevne reparation, der finder sted under fibrose.

Er ét lægemiddel nok? Et nyt perspektiv på lægemiddeludvikling

Lægemiddelindustrien har i lang tid arbejdet ud fra paradigmet: "et lægemiddel, et mål", hvilket refererer til ideen om, at vi skaber de bedste behandlinger med færrest bivirkninger ved at bruge ét lægemiddel til at ramme én process i kroppen. Igennem de seneste år, har vi set mange eksempler på, at denne type lægemidler ikke har tilstrækkelig kraftig effekt for svære sygdomme. Derfor besluttede vi at prøve at ramme flere mål samtidigt. Denne idé støttedes af at mange kræftformer, bakterielle og virale infektioner og endda fedme i dag behandles ved at kombinere to eller flere lægemidler og give dem samlet.

For at bekræfte, om dette kunne være en god ide, startede vi med at behandle fibroblasterne - de er nemlig nemmere at arbejde med i laboratoriet. Vi tilføjede TUG-891 og AM966, to forskellige molekyler, som vi tidligere havde vist virker på to forskellige G protein-koblede receptorer og hver især hæmmer arvævsdannelse. Til slut tilføjede vi dem også samtidigt. Og resultatet var lovende: selvom de hver især reducerede fibroblasternes arvævsdannelse var effekten, når vi kombinerede dem, endnu bedre. Måske kan to molekyler, der stopper signalet til reparationsarbejdet, altså virke bedre end ét enkelt?



Mængden af arvæv, der dannes når fibroblasterne (reparationsarbejderne) aktiveres sammenlignet med mængden der dannes, når de samme celler behandles med to forskellige molekyler (Her TUG-891 og AM966), enten alene eller i kombination. Ved kombinationen er arvævet helt væk mens det kun er reduceret, når der behandles med hvert molekyle alene.

Nye veje mod fibrosebehandling: Flere lægemidler i ét

Vejen til effektive behandlinger mod fibrose er stadig lang, men perspektiverne ser lovende ud. Et oplagt næste skridt er at undersøge, om det giver mening at hæmme flere celletyper på samme tid - både de celler, der fungerer som “brandalarmer” og starter betændelsesreaktionen, og de celler, der fungerer som “reparationsfolk” og forsøger at fikse vævet. Det er en udfordring, fordi det er svært at arbejde med mange celletyper samtidig, men det kan føre til mere præcise og effektive behandlinger.

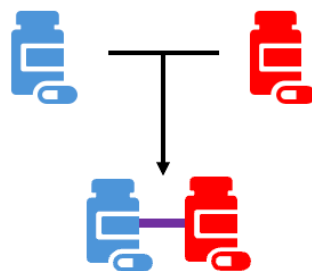


Illustration af, hvordan vi kan samle flere eksisterende lægemidler til et samlet molekyle ved kemisk at linke dem sammen.

Samtidig arbejder vi på idéen om at kemisk samle flere eksisterende lægemidler i ét enkelt molekyle. Fordelen ved ét stort molekyle fremfor mange små er, at det ofte giver færre bivirkninger og mindre risiko for medicinresistens. Vores fremtidige studier vil fokusere på både dyreforsøg og udviklingen af disse kombinationsmolekyler med håbet om at bringe næste generation af fibrosebehandling tættere på patienterne.