

Medicin *on-demand* skal give kontrollen tilbage til de kronisk syge

Ph.d. afhandling: Phospholipase A2-responsive cubosomes for drug delivery in inflammatory skin disease

Af Luna Gade

Når jeg kigger i min kalender, er den fyldt op med ting, jeg har planlagt. Jeg skal ses med en ven på tirsdag, til svømning på torsdag og i weekenden skal min nye kjole og jeg til fest. Ufortrødent suser jeg rundt til de ting, jeg har planlagt. Det er da livet!

For nogen.

For andre, der lever med en kronisk sygdom, hvor uforudsigelige udbrud pludselig kan opstå, er hverdagen lidt mere kompleks og knap så ubekymret. 4-5 % af den danske befolkning lider af psoriasis - en sygdom, der kommer til udtryk som hævede, røde pletter på huden ledsaget af hvide, skællende flager. Huden bliver øm og klør og er til stor irritation for patienten. Symptomerne er ovenikøbet ofte synlige for resten af omverdenen, og patienterne oplever stigmatisering. I svære tilfælde, hvor pletterne dækker store dele af kroppen, kan det være svært at gå i skole eller varetage et arbejde.

Sygdomsmekanismen for psoriasis er meget kompleks og man ved ikke præcist, hvad der udløser et udbrud. Det betyder, at patienterne må leve på sygdommens præmisser og planlægning af hverdagen altid må ske med forbehold for næste udbrud. Derfor handlede mit ph.d.-projekt om, hvordan vi gendesigner psoriasismedicin så patienterne bedre kan kontrollere deres sygdom.

Den nuværende behandling af psoriasis er ikke tilfredsstillende

I dag behandles psoriasis normalvis med salver eller cremer, hvilket som udgangspunkt er en skånsom metode, der bekæmper de ømme, røde pletter. Ulempen her er timing, da behandlingen først starter, når udbruddet allerede er i gang. Patienten er altså altid et skridt bagud i forhold til sin sygdom.

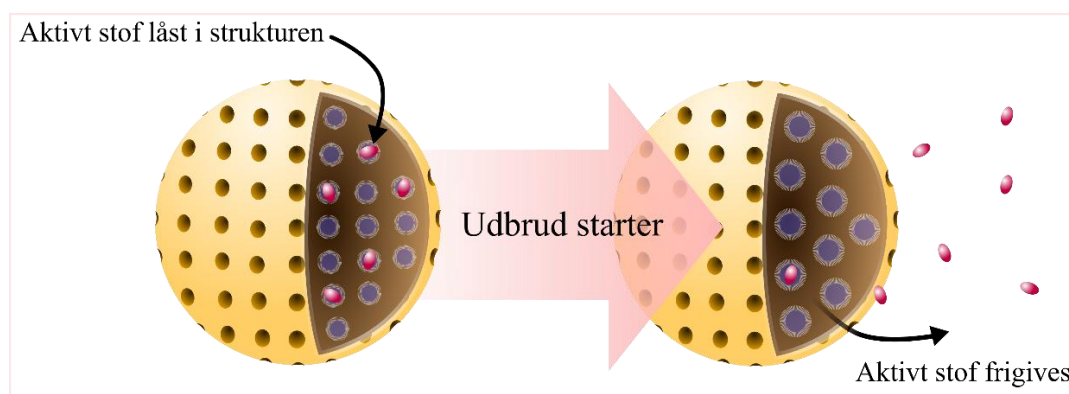
Derudover kræver den her slags behandling daglige påsmøringer, hvilket er tidskrævende for patienten og efterlader en konstant fedtet hinde på huden til gene for hverdagslivet. Prøv selv at tænke på følelsen af at tage tøj på, efter du har smurt dig ind i solcreme. Hver dag. Dette betyder, at patienterne bruger mindre creme eller helt undlader at bruge den og derfor kommer i underbehandling.

I de svære sygdomstilfælde beror behandlingen i stedet på medicin der tages som tabletter eller injektioner. Dette letter umiddelbart patientens hverdag, men bagsiden af medaljen er her, at disse præparater ofte er forbundet med seriøse bivirkninger.

Målrettet medicin

Medicin, som vi kender det, hvad enten det er en hovedpinetablet, insulin til injektion i maveskindet eller en psoriasiscreme, består af en lang række stoffer. Det vigtigste stof i blandingen er det aktive stof, som er det eller de molekyler, der giver medicinen sin behandlende effekt ved at binde til bestemte receptorer i kroppen. Uheldigvis kan det aktive stof også binde til andre receptorer, der udløser uønskede effekter, hvilket er det, vi kender som bivirkninger. Derfor findes der en hel gren inde for farmaciens verden, der handler om, hvordan man modificerer de aktive stoffer eller pakker dem ind i molekulære depoter. Dette gør man for at forsinke deres virkning, indtil de er ankommet til det rette sted og på det rette tidspunkt.

I mit projekt arbejdede jeg på at designe sådanne depoter, der kan rumme de aktive stoffer, der bruges til behandling af psoriasis og afgive dem igen – *on-demand*.



Depotet er designet som partikler, der hver især er perforerede af en masse smalle kanaler, hvor de aktive stoffer kan sidde i spænd. I dvaletilstand er de aktive stoffer låst i partiklernes struktur - men når et udbrud er under opsejling, udvider kanalerne sig, og de aktive stoffer kan frit diffundere ud i det omkringliggende væv og udføre deres virkning. Derved vil patienten opnå lindring af sine symptomer, allerede inden de opstår.

Partiklerne er opbygget af lipider - en slags fleksible byggesten, der kan samle sig som små magneter. På grund af byggestenenes geometriske form, kan de pakkes tæt og danner den overordnede struktur med det karakteristiske netværk af kanaler. Den magnet-agtige binding mellem byggestenene gør, at de let kan flyttes rundt eller udskiftes. Dette gør depotets struktur dynamisk, hvilket er en essentiel faktor for at kanalerne kan udvides.

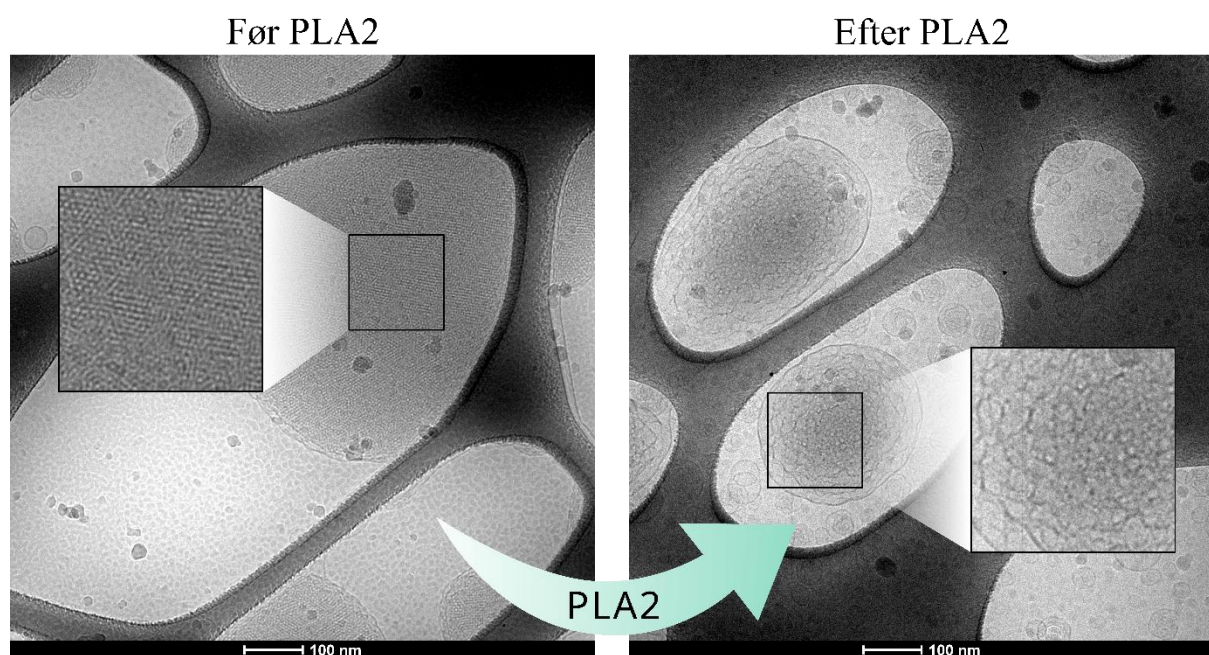
... men hvordan ved partiklerne hvornår de skal åbne sig?

Enzym skal aktivere udløsning af det aktive stof

I jagten på en smart måde at åbne depotet på må vi for en stund vende tilbage til sygdomsmekanismen for psoriasis. Selvom vi ikke kender alle processer til fulde, er det blevet vist, at der er en forøgelse af et bestemt enzym i huden i forbindelse med et

psoriasisudbrud. Enzymer virker som små maskiner i kroppen, der kan klippe og sætte molekyler sammen, og det nævnte enzym, som kaldes phospholipase A2 – eller bare PLA2 – spiller altså en væsentlig rolle i ændringen af hudens struktur. PLA2's funktion i kroppen er at kløve en bestemt type byggesten – kaldet phospholipider. Derfor byttede vi nogle af de oprindelige byggesten i partiklerne ud med phospholipider med målet om at lave et PLA2-sensitivt depot.

Derefter lavede vi forsøg i laboratoriet, hvor vi tilsatte PLA2 til depoterne. Vi så, at de partikler, der indeholdt phospholipider som byggesten, undergik en væsentlig ændring i deres indre struktur. Tilsætningen af PLA2 gjorde, at kanalnetværket arrangerede sig anderledes, og endnu vigtigere; deres diameter udvidede sig betragteligt!



Billeder af partikler, der indeholder phospholipider, før og efter tilsætning af PLA2 (henholdsvis venstre og højre). Billederne er taget med elektronmikroskop og størrelsesindikatoren i bunden svarer til 100 nm (som kan omregnes til 0,0001 mm). Et zoom-in på den indre struktur er præsenteret på begge billeder for at vise ændringen i kanalernes størrelse.

Denne overordnede strukturændring kan forklares ud fra de individuelle byggesten og ændringen af deres geometriske figur i processen. Når PLA2 interagerer med en phospholipid-byggesten, bliver den kløvet i to dele - der opstår altså to nye byggesten. Formen på de nye byggesten er markant anderledes end den, de kommer fra, og de kan derfor ikke pakke sig lige så tæt som før. Dette skaber et løsere netværk, der medfører større kanaler, som er gunstigt for en hurtig og effektiv afgivelse af de aktive stoffer, der måtte være inkorporerede i strukturen.

Herefter gik vi i gang med et større optimeringsarbejde, hvor vi testede forskellige kombinationer af byggesten i partiklerne. Vi fandt ud af, at jo flere phospholipid-byggesten partiklerne indeholdt, jo større effekt så vi af PLA2. Derudover kunne vi tune

både strukturændringen og kanalernes størrelse i dvaletilstanden ved at bruge phospholipider med forskellige former, hvilket giver mulighed for at styre afgivelsen af de aktive stoffer mere præcist.

Et skridt i den rigtige retning mod bedre behandling af kroniske sygdomme

Med denne opdagelse er vi altså et skridt nærmere at lave et depot, der kan afgive lægemiddelstoffer, i det øjeblik behovet opstår. Et sådant depot, der kan virke forebyggende, ville forbedre hverdagen for folk med psoriasis, da de ville opleve færre og mildere udbrud, mens de slipper for de irriterende cremer og får færre bivirkninger. Derudover ville behandlingsstrategien muligvis kunne udvides til andre sygdomme, eftersom der ligeledes er set en opregulering af PLA2 i andre inflammatoriske sygdomme og visse former for kræft.

Ja, potentialet er stort, men der er stadig lang vej til et præparat, der står på hylden nede hos apotekeren. I laboratoriet har vi lavet indledende forsøg, hvor vi har testet partiklernes evne til at fastholde molekyler, der ligner de aktive stoffer, og frigive dem igen, når vi tilsætter PLA2. Selvom forsøgene ser lovende ud, skal metoderne optimeres og modelstofferne skal erstattes med relevante aktive lægemiddelstoffer. Dernæst er der stor forskel på, om man tester ting i et laboratorium eller i biologiske systemer. For hvordan ser strukturen af partiklerne egentlig ud, når de bliver sprøjtet ind i kroppen? Og kan vi sikre os, at den øgede aktivitet af PLA2 i forbindelse med sygdom er den samme på tværs af forskellige personer?

Fremtidens medicin

Udvikling af lægemidler fra idé til færdigt præparat er altså en årelang proces, hvor mit projekt tilhører den tidlige del af udviklingsfasen. Omdrejningspunktet i mit projekt har været psoriasis - men der findes flere kroniske sygdomme, hvor der ses et lignende mønster; patienterne oplever symptomer, der uforudsigeligt blusser op og i større eller mindre grad sætter en stopper for deres ønskede hverdagsliv. Fra forkølelsessår og gigtanfald til migræne og epilepsi. At udvikle nye løsninger er komplekst og kræver samarbejde mellem mange forskellige faggrupper. I det store billede kan opdagelserne, vi har gjort i mit projekt, derfor synes små. Men håbet er at idéerne kan være med til at bane vejen for fremtidens medicin, så vi kan give de patienter, der lever i konstant beredskab, kontrollen tilbage.