

En osannolik historia om hur blev **kusiner**

Historien om Losecs tillkomst är en berättelse om envishet, vetenskaplig skicklighet och ett visst mått tur och är som sådan intressant läsning. Det finns dock en annan häpnadsväckande historia som föregick och möjliggjorde omeprazols upptäckt, men den är inte lika känd. Läs mer i denna artikel av **Anders Lehmann**, adjungerad professor vid Sahlgrenska Akademin.



” En dag 1965 gjorde kemisten James Schlatter en ny syntes och när han senare samma dag slickade på fingret för att vända blad i en labb-bok kände han att det smakade sött.

omeprazol och aspartam

Upptäckten och utvecklingen av omeprazol (Losec®) från slutet av 1960-talet fram till dess första lansering 1988 utgör ett av de absolut viktigaste svenska bidragen från svensk läkemedelsindustri genom tiderna. Förutom att omeprazol och dess efterföljare esomeprazol (Nexium®) totalt sett sålt för ofattbara 150 miljarder US-dollar (1,3 biljoner kronor; betydligt mer än den svenska statsbudgeten) innebar introduktionen av den första protonpumpshämmaren

ett paradigmskifte, framför allt vad gäller behandlingen av patienter med gastroesofageal refluxsjukdom.

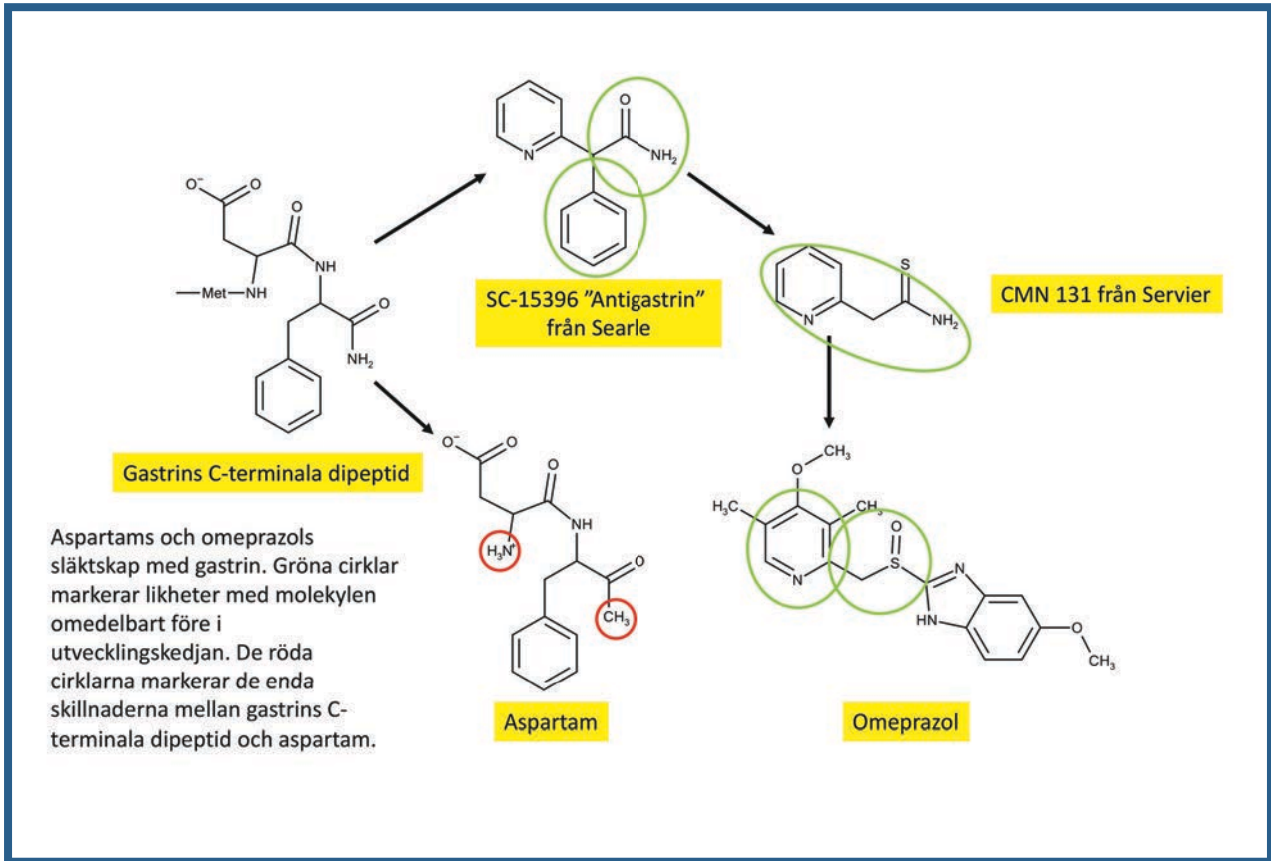
Från syrahämning till sötningsmedel

Att magsårssjukdomen beror på saltsyran som magsäckens parietalceller bildar etablerades i början av förra seklet då Karl Schwarz myntade begreppet "No acid, no ulcer". Under en lång tid behandlades denna sjukdom med diet, neutraliserande preparat samt kirurgi,

alla med inget eller otillfredsställande resultat. Introduktionen av antikolinergika innebar inte heller en väsentligt förbättrad terapi. Peptiskt ulcus var en kronisk sjukdom med långt lidande för patienten och stora kostnader för samhället. Blödande magsår ledde dessutom inte sällan till döden.

Gastrin var ett av de första hormonerna som identifierades i början av 1900-talet, men dess kemiska struktur avslöjades först 1964. Eftersom det var känt att gastrin är en potent stimule-





rare av syrasekretion startade amerikanska G.D. Searle ett ulcusprojekt med avsikt att blockera gastrinets effekter. Man visste att de fyra sista aminosyrorerna i gastrin (den C-terminala tetrapeptiden) var nödvändiga för receptoraktivering och därför syntetiserade man bland annat analoger till den C-terminala dipeptiden bestående av asparaginsyra bundet till fenylalanin för att finna gastrinblockerare. En dag 1965 gjorde kemisten James Schlatter en ny syntes och när han senare samma dag slickade på fingret för att vända blad i en labb-bok kände han att det smakade sött. Han misstänkte att detta berodde på att han fått litet av det ämne han just syntetiserat på fingret och bekräftade detta genom att smaka på kemikalien. Detta var aspartam, alltså en struktur-analog till den C-terminala dipeptiden i gastrin. Det är oklart vilka säkerhetsföreskrifter som gällde för laboratoriearbete på Searle vid denna tid, men i den mån Schlatter bröt mot dessa förlät säkert hans arbetsgivare honom snabbt. Om Searle avsiktligt hade letat efter sötningsmedel skulle de säkert haft gnagare som försöksdjur. Då hade man ald-

” Ett långt och mödosamt arbete vidtog, kantat av besvikelser och hot om nedläggning från ledningen av Astra som ägde Hässle.

rig upptäckt aspartam eftersom man numera vet att gnagare inte känner den söta smaken hos denna molekyl.

Aspartam förutsågs bli en sådan kommersiell succé att Searle avknopade ett bolag som bara var baserat på aspartam, the NutraSweet Company. Marknadsintroduktionen försenades av en mängd kontroverser om aspartams säkerhet och dåvarande VD:n för Searle, Donald Rumsfeld, före detta försvarsminister under George W. Bush, har anklagats för att ha utövat påtryckning på FDA innan aspartam slutligen godkändes i början av 1980-talet. Searles antigastrinprojekt misslyckades, men upptäckten av aspartam kompenserade rent vinstmässigt mer än väl för detta. Redan 1985 sålde aspartam för motsvarande 1,5 miljarder

dollar i dagens penningvärde och det är än i dag ett av de dominerande artificiella sötningsmedlen. Det spår som Searle funnit men lämnat, beträddes emellertid av det franska bolaget Servier som startade ett ulcusprojekt baserat på Searles gastrinanaloger. Man fann en lovande förening som hämmade syrasekretion, CMN131, men denna visade sig skada levern och projektet lades ner.

Magsårsvorsökning med bakslag

I slutet av 1960-talet påbörjade dåvarande Hässle i Mölndal (numera AstraZeneca Gothenburg) ett antigastrinprojekt. Man arbetade med detta några år utan större framgång och letade därför efter nya kemiska startpunkter. I samband med detta fann man

uppgifter om CMN131:s hämmande effekter på syrasekretion och utgick från denna molekyl för att starta om projektet. Ett långt och mödosamt arbete vidtog, kantat av besvikelser och hot om nedläggning från ledningen av Astra som ägde Hässle. De utmaningar man ställdes inför var huvudsakligen av toxikologisk natur och innefattade toxiska effekter på sköldkörtelfunktion i råttan hos en föregångare till omeprazol och blodkärlsinflammation i hund hos en annan omeprazol-föregångare. Båda dessa problem löstes, men under de kliniska studierna upptäcktes endokrina tumörer i magsäcken hos råttan som behandlats livslångt med omeprazol. Tack vare effektiv och skicklig forskning löste man slutligen även detta problem. Ytterligare hot mot omeprazol kom senare i form av anklagelser rörande säkerhet från såväl en konkurrent som från en europeisk läkemedelsmyndighet, men även dessa kunde avfärdas genom vetenskapligt underbyggd argumentation.

I dag finns flera olika protonpumpshämmare på marknaden och yngre läkare kan nog inte förstå vilken revolution omeprazol utgjorde vid behandlingen av refluxsjukdom. Trots att dessa medel ofta refereras till som "magsårsmediciner" ligger deras hu-

vudsakliga värde i effekten på reflux. Redan innan omeprazol introducerades fanns histamin H2-blockerare som fungerar bra mot magsår, men inte speciellt bra vid reflux. Att magsår och sår i tolvfingertarmen senare visade sig bero huvudsakligen på *Helicobacter pylori*-infektion som lätt kan behandlas ledde dessutom till att ulcusmarknaden krympte avsevärt.

Slumpen en viktig faktor i forskning

Det mest häpnadsväckande med denna historia är inte de svindlande kommersiella framgångar både aspartam och omeprazol medförde. Snarare är det att ett misslyckat magsårsprojekt – vars target (måltavla) var definierad på förväg – två decennier senare ledde till ett nytt läkemedel mot magsår från ett annat bolag som under en lång tid inte hade en aning om vilken target dess blivande läkemedel slog på. Protonpumpen har inga som helst strukturella eller funktionella likheter med gastrinreceptorn, så detta kan inte betecknas som något annat än ren och extremt osannolik slump. Dessutom har gastrinreceptorn inga likheter med den smakreceptor aspartam binder till även om båda tillhör den stora familjen G-proteinkopplade receptorer.

Förutom det rena underhållningsvärdet tjänar denna historia som en påminnelse för alla som arbetar med läkemedelsforskning och -utveckling om att slumpen och snilleblixarna ("serendipity") är viktiga faktorer att ta hänsyn till. Vi vill så gärna tro att all den kunskap vi tillägnat oss genom de stora tekniska och vetenskapliga landvinningarna de senaste decennierna är våra enda hjälpmedel i den svåra jakten på nya läkemedel. Tyvärr har denna syn helt dominerat arbetet i framför allt stora läkemedelsbolag, och utrymmet för snilleblixar i form av undersökning av sidospår och oväntade fynd har beskrivits kraftigt. Detta till trots kommer uttrycket "Chance favours the prepared mind" vara en sanning som står tidens tand.



ANDERS LEHMANN

Adjungerad professor, Institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska Akademin
Vice President, Stayble Therapeutics AB
Chief Operating Officer, Oncorena AB



” Vi vill så gärna tro att all den kunskap vi tillägnat oss genom de stora tekniska och vetenskapliga landvinningarna de senaste decennierna är våra enda hjälpmedel i den svåra jakten på nya läkemedel.”