



Vad är en **måltavla** för

”En forskargrupp har upptäckt att möss som saknar ett visst protein äter mer än normala möss. Forskarna tror att detta protein kan vara en bra måltavla för nya läkemedel mot fetma.” Detta citat är påhittat men det är inte svårt att finna liknande uttalanden av akademiska forskare i media. Tyvärr är det så att man sällan har någon egentlig insikt i vad en måltavla för läkemedel är, vilket ofta leder till att falska förhoppningar väcks exempelvis hos patientgrupper. **Anders Lehmann** reder här ut vad som definierar en måltavla för läkemedel.



” Väljer man fel måltavla kommer man däremot oundvikligen misslyckas eftersom biologin som sådan är ristad i sten.

nya läkemedel?

Valet av måltavla för ett nytt läkemedel är det enskilt viktigaste beslutet när nya projekt startas av läkemedelsbolag. Vägen mot introduktion av ett nytt läkemedel på marknaden kantas av en mängd kritiska beslut, men många av problemen man ställs inför under utvecklingen är av teknisk karaktär och kan ofta övervinnas. Väljer man fel måltavla kommer man däremot oundvikligen miss-

lyckas eftersom biologin som sådan är ristad i sten.

De forskare som uttalar sig i media om nya måltavlor har sällan någon kunskap om läkemedelsforskning, och de är ofta inte medvetna om att många av de molekyler de karakteriserar som måltavlor inte går att påverka farmakologiskt även om detta problem minskat i takt med utvecklingen av biologiska läkemedel. Deras största förbise-

ende är dock att de bara bedömer den potentiella effekten och inte risken för biverkningar. Dessutom spekuleras det ofta om terapeutisk effekt på väldigt lösa grunder såsom fynd gjorda i isolerade celler eller i genetiskt förändrade gnagare. Det är egentligen inte så svårt att finna nya kandidater för måltavlor om man bara ser till den potentiella terapeutiska effekten. Uttrycket "*Primum non nocere*" ("Först av allt, att

inte skada”) är lika aktuell i dag som det varit genom tiderna och det kan vara betydligt mer allvarligt att introducera ett läkemedel som skadar patienter än ett som inte har tillräckligt bra effekt. Den stora utmaningen består i att tidigt avgöra om den terapeutiska effekten kan uppnås utan begränsande biverkningar. Det är olyckligt att de forskare som verkligen förstår vad som definierar en ny måltavla – de som arbetar inom industrin – nästan aldrig hörs i media. Det är emellertid förstärkt eftersom man vill hålla information om nya måltavlor hemlig så länge som möjligt av patent- och konkurrensskäl.

Risker svåra att förutspå tidigt

Svårigheterna att på ett tidigt stadium förutspå biverkningsprofil är betydande. I bästa fall uttrycks måltavlan bara i de celler som är involverade i sjukdomsprocessen vilket minskar riskerna, men så är nästan aldrig fallet. Även om man finner ett specifikt uttrycksmönster för måltavlan är det definitivt ingen garanti för att biverkningar inte ska uppkomma. Man kan angripa denna frågeställning med genetiska metoder, exempelvis genom att selektivt ändra måltavlans uttryck i olika celler och vävnader. Ibland kan man ta fram så kallade ”tool compounds” för att se på effekt/biverkningsprofil i djur. Båda dessa metoder har dock en rad svagheter vad gäller tolkning av resultat och relevans för människa. Toxicitet och biverkningar – oavsett om de är relaterade till måltavlan eller ej – är ett mycket vanligt skäl till att läkemedelsprojekt misslyckas, men detta kommer inte att diskuteras mer i denna artikel.

Traditionellt har man letat efter nya måltavlor genom att studera djurmodeller eller isolerade celler. Detta tillvägagångssätt används fortfarande i viss mån men det finns alltför många exempel på att man hamnat fel i val av måltavla utgående från sådana modeller. I vissa fall har man alltför sent insett att förenklade system, såsom cellkulturer, inte tillräckligt väl avspeglar komplexiteten i den levande organismen, och i andra fall har man funnit att en djurmodell inte är relevant för den humana sjukdomen ifråga. En aspekt på val av måltavla som lyfts fram de senaste åren är ”human måltavlevali-

Nivå	Bevis
1	Läkemedel som slår på måltavlan finns på marknaden.
2	Läkemedel under utveckling som binder till måltavlan har önskade effekter i patientpopulationen.
3	Läkemedel som påverkar annan måltavla som ligger i samma signaleringsväg som måltavlan av intresse har önskade effekter i patientpopulationen.
4	Läkemedel eller läkemedel under utveckling som binder till måltavlan eller till en annan måltavla som ligger i samma signaleringsväg som måltavlan av intresse har önskade effekter i friska personer eller patienter med annan diagnos.
5	Data som påvisar koppling mellan genen för måltavlan och fenotypen för sjukdomen.
6	Förändring i uttryck eller funktion hos måltavlan vid provokation som påverkar eller simulerar en process av betydelse för sjukdomen.
7	Måltavlan är del av en fysiologisk process relevant för sjukdomen.
8	Måltavlan eller dess signaleringsvägar skiljer sig mellan friska och sjuka.
9	Måltavlan är uttryckt i celler eller vävnader med koppling till sjukdomen.
10	Inga av ovanstående data föreligger.

dering” (human target validation), det vill säga att så tidigt som möjligt ta fram data som stöder att måltavlan av intresse faktiskt påverkar sjukdomsprocessen i patienter. Man stöter ofta på olika uppfattningar om vad som karakteriserar en validerad måltavla men egentligen är det rätt enkelt: En måltavla är helt validerad först när en molekyl som slår på denna måltavla har godkänts av myndigheterna för marknadsintroduktion. För att starta ett nytt projekt kring en redan fullt validerad måltavla krävs att man har idéer om hur man väsentligt kan förbättra egenskaperna hos den nya molekyl jämfört med de(t) preparat som redan finns på marknaden; tiden för ”me too”-läkemedel är sedan länge förbi.

Bedömning av valideringsgrad

Typiskt för forskning och utveckling av nya innovativa läkemedel är att validering av måltavlan sker parallellt med den övriga utvecklingsprocessen. Samtidigt som arbetet pågår med att finna molekyler (småmolekyler, peptider, proteiner, antikroppar eller olika typer av nukleinsyror) som påverkar måltavlan i önskvärd riktning söker man bevis för att måltavlan verkligen är viktig för sjukdomen hos människa. Dessa bevis kan återfinnas i olika typer av databaser eller annan publik in-

formation. Ofta behöver man komplettera dessa data med egna studier, eller studier i samarbete med akademien. De kan exempelvis inbegripa analys av vävnader från patienter, studier över genetisk koppling eller interventionella studier i friska individer eller patienter.

Det finns ett visst mått av godtycklighet och subjektivitet i bedömningen av valideringsgrad, men ett konstruktivt förslag till gradering publicerades nyligen.¹ Detta sammanfattas i tabellen ovan där stigande nivå motsvarar minskande valideringsgrad.

Denna typ av gradering må vara ny, men de bakomliggande tankarna är definitivt inte nya för dem som arbetat länge med läkemedelsforskning. Fördelen med algoritmen är att den ger en gemensam struktur och samsyn samt att den kan användas som ett av flera redskap i prioriteringen av tidiga läkemedelsprojekt. Man måste dock vara medveten om att i de fall denna modell ges stor betydelse i prioriteringen av projekt, kan det ske på bekostnad av innovationshöjd. Måltavlor med hög grad av human validering är ofta kända av konkurrenterna och ges de alltför stor tyngd minskar sannolikheten att man kommer vara ensam om riktigt stora genombrott baserade på större risktagande.

Fenotypisk eller integrativ screening

De flesta av dagens läkemedelsbolag arbetar efter principen "En måltavla för varje nytt läkemedel". Det finns givetvis mycket stöd för denna tanke i form av existerande läkemedel men den är också behäftad med risker och tillkortakommanden som ofta förbises. Det största problemet är kanske att många av de sjukdomar industrin arbetar med i dag är oerhört komplexa eller har karaktären av syndrom varför sannolikheten är låg att erhålla en tillräckligt bra effekt genom att endast påverka en måltavla. De bästa exemplen på detta är läkemedel för psykiatriska sjukdomar. Många av dessa anses användbara just därför att de påverkar flera måltavlor. Det har därför utvecklats metoder för att hitta nya läkemedel som överhuvudtaget inte utgår från en specifik måltavla. Dessa metoder har olika benämningar som fenotypisk el-

ler integrativ screening.² De bygger på avancerad statistisk analys av en stor mängd *in vivo*-data vilka kan omfatta såväl önskade effekter som biverkningar och förändringar i biomarkörer. Olika typer av resultat från människa kan också användas. Tanken att en viss måltavla är av stor betydelse för en viss sjukdom möjliggör ett strömlinjeformat arbetssätt som de större läkemedelsbolagen är duktiga på och som de känner sig komfortabla med. Problemet är bara att om utgångspunkten är felaktig – det vill säga att måltavlan är essentiell för sjukdomen när den inte är det – så kommer projektet gå i kvav. Valideringsalgoritmer för humana måltavlor i all ära men man kommer ändå misslyckas i många fall och kanske är det nu tid att komplettera måltavlebaserad läkemedelsforskning med tekniker som bygger på fenotypisk screening. Det faktum att fenotypisk screening har visat sig vara mer framgångsrik

än måltavlebaserad screening³ för att ta fram nya läkemedel talar starkt för att industrin bör ta till sig detta arbetssätt i högre grad än vad som är fallet i dag.



ANDERS LEHMANN

Vice President Development, Stayble Therapeutics i Göteborg, Adjungerad professor i neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska Akademien

REFERENSER

1. J Pharmacol Exp Ther 2018; Nov 27 [Epub ahead of print].
2. ACS Chem Neurosci 2017; 8:785-797.
3. Nat Rev Drug Discovery 2011; 10:507-519.

Läs mer på LIFe-time.se

Regioner ges fullt ansvar för läkemedel

Det nya systemet för finansiering, subvention och prissättning av läkemedel blir inte enklare, men däremot tydligare. Det säger utredaren Toivo Heinsoo, som nu överlämnat sitt slutbetänkande till regeringen, i en intervju för LIFe-time.se.

FRAMTIDENS MEDICIN

Krönika

Ska Sverige förbli en kunskapsnation med högkvalificerade jobb måste vi ge läkemedelsföretagen förutsättningar att konkurrera och vilja investera i Sverige och Europa. Då kan inte patenträtten urholkas så som nu föreslås i EU-parlamentet.



Christoffer Ejlener,
Europaparlamentariker (M)

Ledare

"Vi måste inse att allt hänger ihop. En hälso- och sjukvård med högsta vårdkvalitet som drivs av kunskap och innovationslust är en förutsättning för att Sverige ska kunna växa inom Life Science. Omvänt är sjukvårdens kvalitet beroende av nära samverkan med, och medverkan av, företag inom Life Science och akademisk forskning."



Anders Blanck, vd LIF

 **LIFe-time.se**
Nyheter och perspektiv om vården

LIFe-time.se är en mediekanal för nyheter, fördjupning och omvärldsbevakning inom läkemedelsrelaterade hälso- och sjukvårdsfrågor. Varje dag utkommer webbtidningen med nya artiklar och notiser som håller dig uppdaterad på nyheter, fakta och perspektiv. Du kan även välja att kostnadsfritt prenumrera på vårt nyhetsbrev eller läsa vårt magasin som utkommer några gånger per år.

Vad du tycker att vi ska skriva om på LIFe-time.se?

Tipsa oss på info@life-time.se!



LIFe-time.se ges ut av LIF – de forskande läkemedelsföretagen.