



Hva kan vi lære av (feilet) legemiddelutvikling?

Forskningsforelesning 21. april 2023

Jon Våbenø – forsker, dr. scient.

Avdeling for fag, forskning og utdanning

Helgelandssykehuset

Velkommen til forskningsforelesning

Kjøreregler

NB: Forelesningen vil bli tatt opp og lagt ut på **YouTube** etterpå. Hvis du ikke ønsker å komme med på opptaket: skru av mikrofon og video, og ikke del skjermen din. Du kan også velge å forlate denne forelesningen nå.

Stille spørsmål?

Du kan når som helst bruke **Chat-feltet** til å stille spørsmål skriftlig. Du kan også **melde deg med navn** i feltet til å stille spørsmål muntlig, med påsatt lyd og evt. video.

Jeg følger ikke med på Chat-feltet underveis, men vil besvare spørsmål (skriftlige & muntlige) etter forelesningen.

Kort om meg

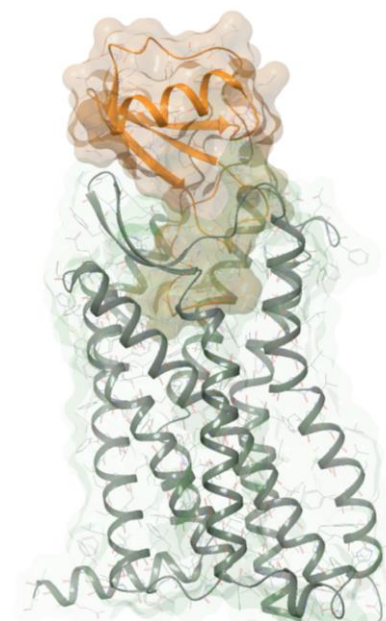
Utdannet farmasøyt (cand. pharm.) 1999

Doktorgrad i legemiddelkjemi (kjemi/farmakologi) 2004

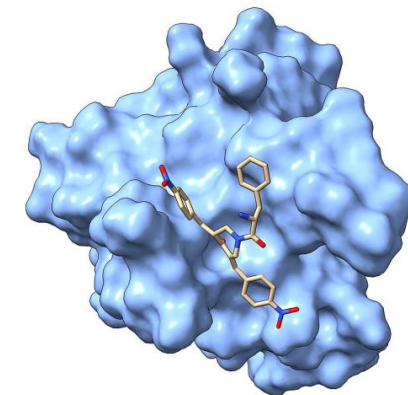
Ansatt som forsker/forskningsleder (50%) ved HSYK



- Egen forskning
 - Farmakologisk modulering av kjemokin-systemet
- Andre oppgaver
 - Praktisk forskerstøtte
 - Prosjektleder for PyXy.AI-prosjektet (avsluttet mars-23)



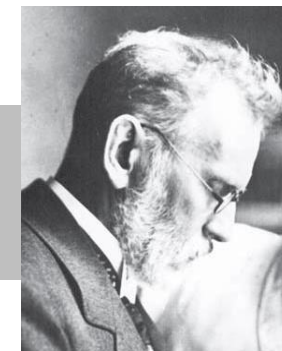
Hvordan virker legemidler?



De aller fleste legemidler virker ved å binde til makromolekyler på/i celler, og derved modulere deres funksjon.

Denne tanken ble først formulert i 1913:

corpora non agunt nisi fixata
(*drugs will not act unless they are bound*)



Paul Ehrlich (1854-1915)

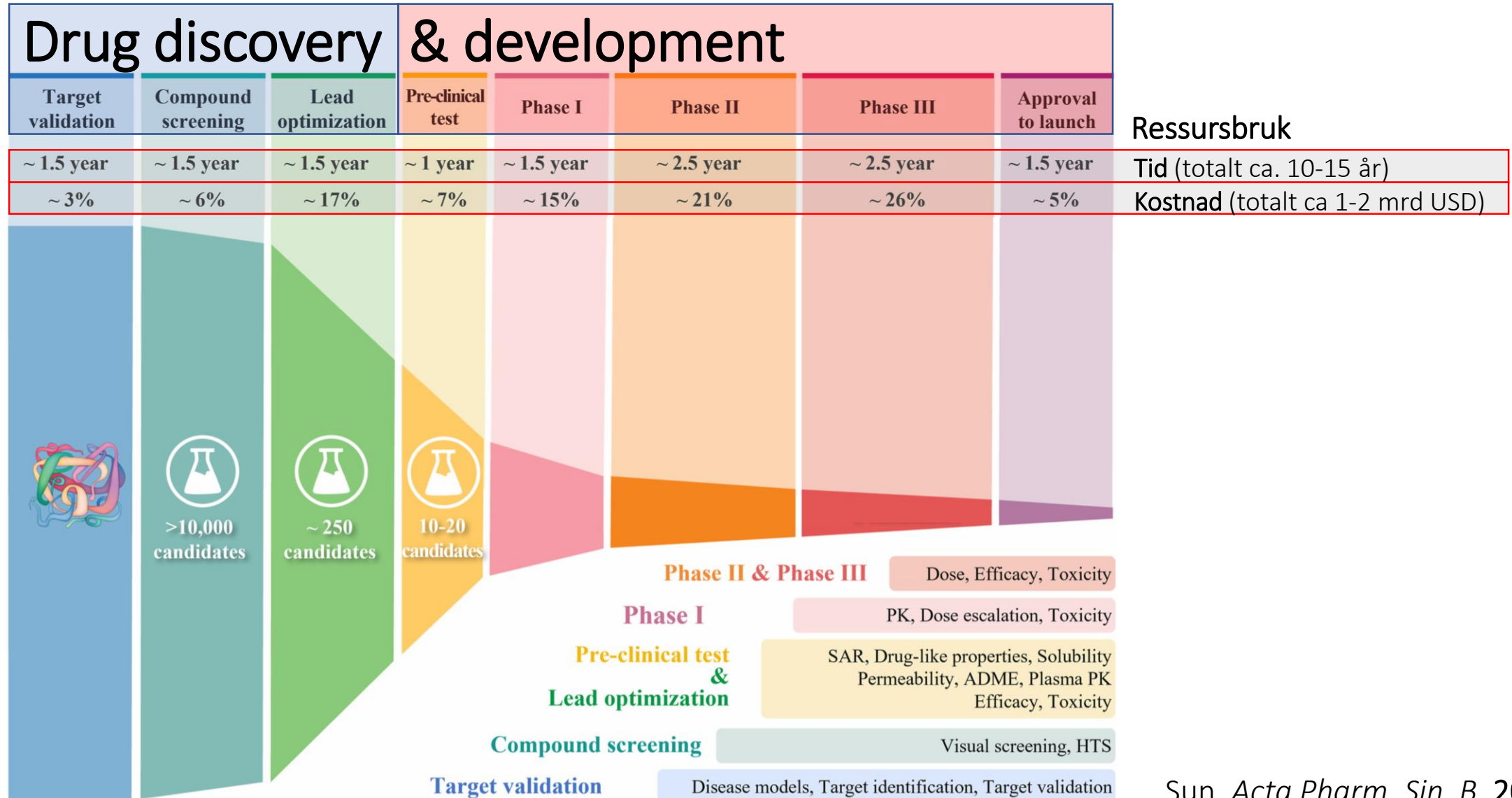
Disse makromolekylene omtales i dag som målmolekyler (*drug targets*), og ca 95 % av dem er proteiner:

- Reseptorer
- Enzymer
- Ionekanaler
- Transportere

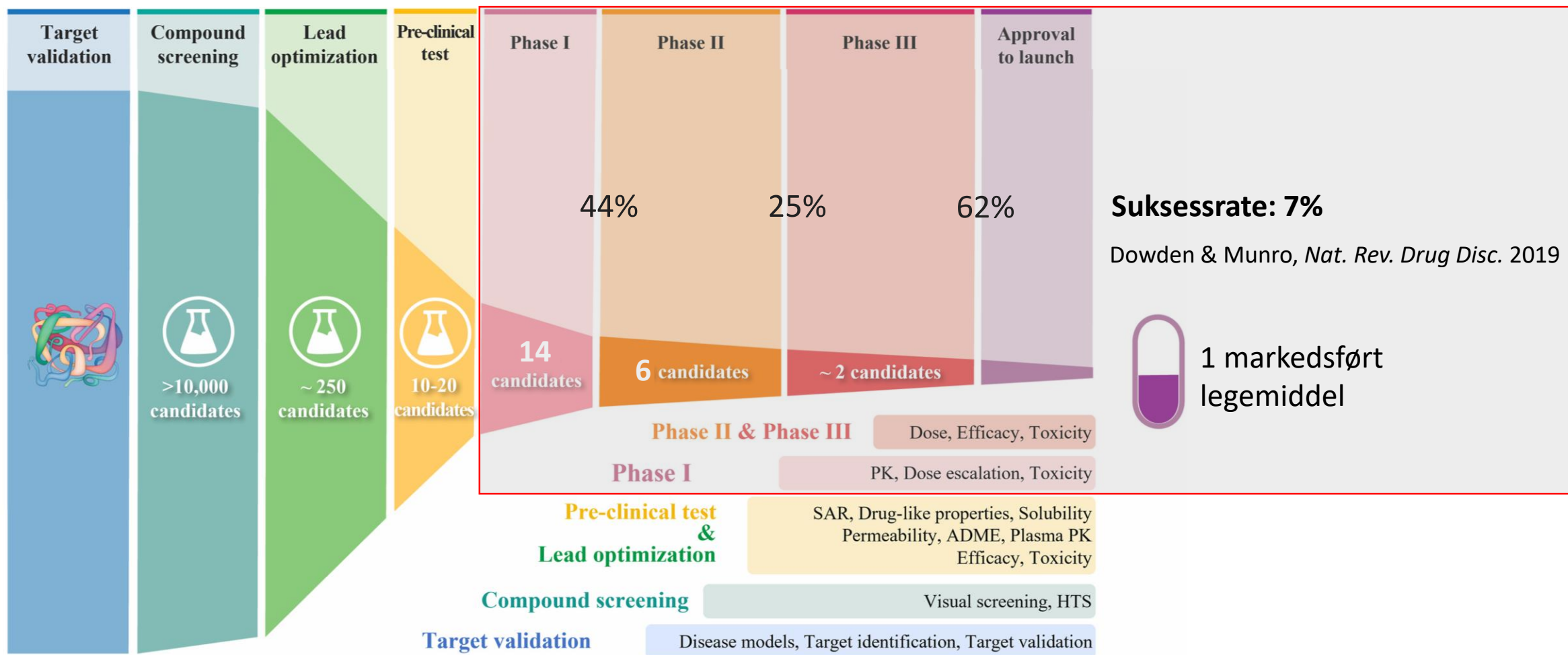
Finnes ca. 1600 legemidler (virkestoffer) på markedet; disse virker på ca. 900 targets (humane og patogener)

Santos et al. *Nat. Rev. Drug Disc.* 2017

Hvordan utvikles legemidler?



Suksessrate i kliniske utprøvinger



Hvorfor feiler kliniske utprøvinger?

13 av 14 utprøvinger mislykkes; dette skyldes:

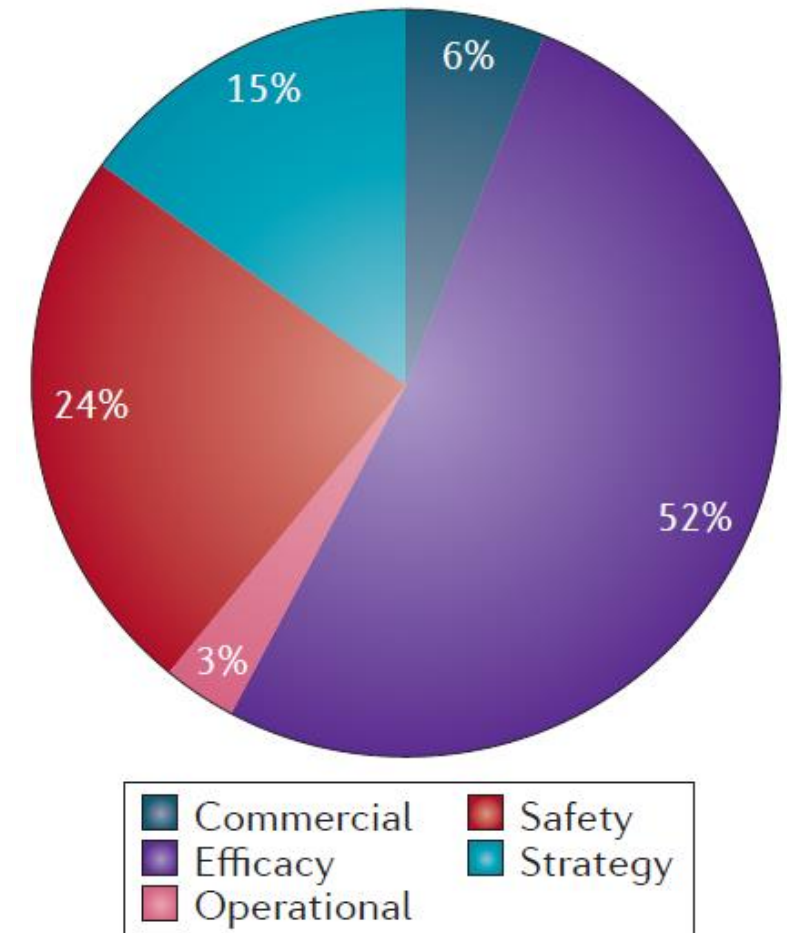
Vitenskapelige årsaker (ca $\frac{3}{4}$)

- Efficacy
 - Ikke tilstrekkelig terapeutisk effekt
- Safety
 - For omfattende bivirkninger og/eller toksiske effekter

Andre årsaker (ca $\frac{1}{4}$)

- Strategisk
- Kommersielt
- Operasjonelt/teknisk

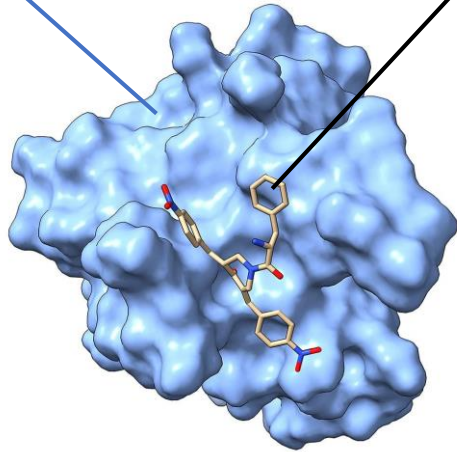
a Reason for failure 2013–2015



Hva ligger bak mangelfull *efficacy* og *safety*?

TARGET-EGENSKAPER

- Kobling til sykdom
- *Druggability*



LIGAND-EGENSKAPER

Farmasøytiske egenskaper

Stabilitet (fysikalsk, kjemisk)
Løselighet (polaritet)

Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon (permeabilitet)
Distribusjon (vevs-selektivitet)
Metabolisme (biologisk stabilitet)
Ekskresjon (polaritet)

Farmakodynamiske egenskaper

Binding (affinitet)

On-target

Off-target

Endring av target-funksjon (modulering)

molekylært

(sub)cellulært

vev

organ(system)

FORMULERING

Intakt legemiddel når
frem til absorpsjonssted

HVA GJØR KROPPEN MED LM?

Intakt legemiddel når
frem til virkested

Eliminering av legemiddel

HVA GJØR LM MED KROPPEN?

spesifisitet/selektivitet

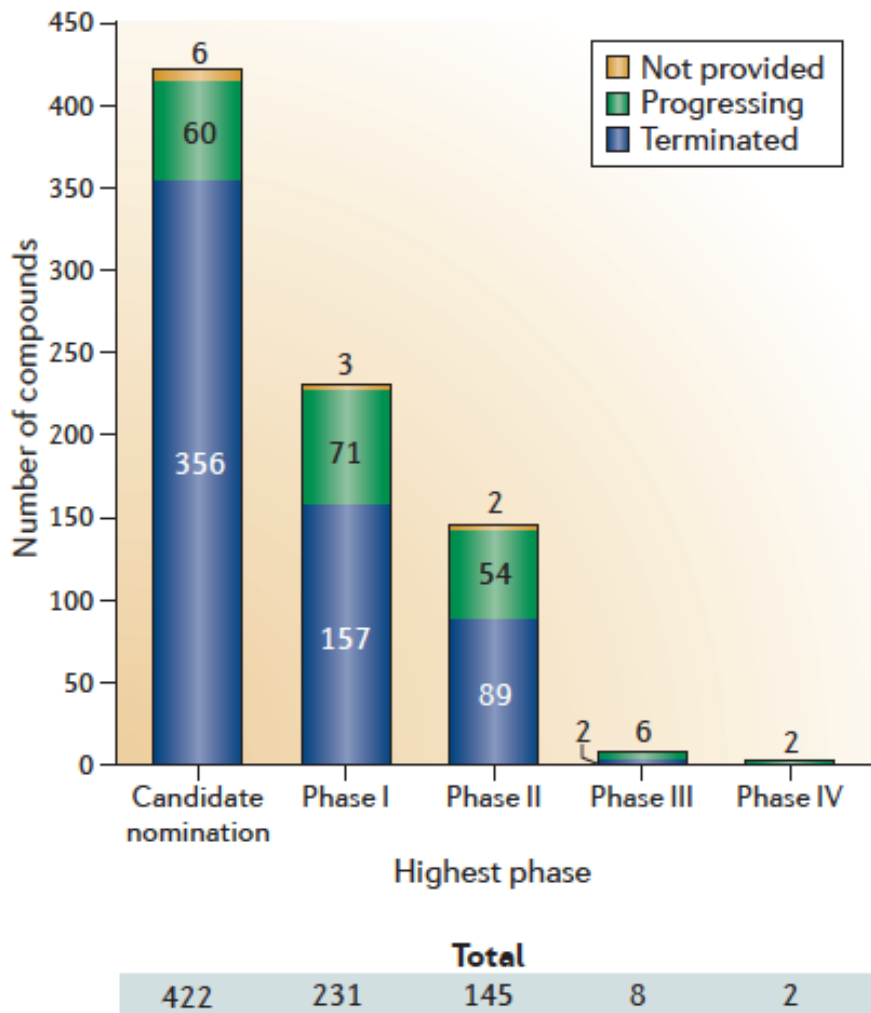
potens

Ønsket effekt: *efficacy*

Uønskede effekter: *safety* (bivirkninger, toksisitet)

Hvorfor feiler tidlig legemiddelutvikling?

812 oral small-molecule drug candidates from AstraZeneca, Eli Lilly and Company, GlaxoSmithKline and Pfizer (2000-2010)



Termination reason	Overall	Phase		
		Candidate nomination	Phase I	Phase II
Clinical safety	68 (11%)	5 (1%)	40 (25%)	22 (25%)
Commercial	40 (7%)	26 (7%)	10 (6%)	4 (4%)
Efficacy	55 (9%)	10 (3%)	14 (9%)	31 (35%)
Formulation	9 (1%)	8 (2%)	1 (0.6%)	0
Non-clinical toxicology	240 (40%)	211 (59%)	21 (13%)	7 (8%)
Patent issue	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Pharmacokinetics or bioavailability	29 (5%)	3 (0.8%)	25 (16%)	1 (1%)
Rationalization of company portfolio	124 (21%)	75 (21%)	29 (18%)	19 (21%)
Regulatory	2 (0.3%)	1 (0.3%)	1 (0.6%)	0
Scientific	33 (5%)	13 (4%)	15 (10%)	5 (6%)
Technical	3 (1%)	2 (0.6%)	1 (0.6%)	0
Other	1 (0.2%)	1 (0.3%)	0	0
Total	605	356	157	89

AstraZeneca: The 5R Framework

Right target

- Strong link between target and disease
- Differentiated efficacy
- Available and predictive biomarkers

Right tissue

- Adequate bioavailability and tissue exposure
- Definition of PD biomarkers
- Clear understanding of preclinical and clinical PK/PD
- Understanding of drug–drug interactions

Right safety

- Differentiated and clear safety margins
- Understanding of secondary pharmacology risk spesifisitet/selektivitet for target
- Understanding of reactive metabolites, genotoxicity and drug–drug interactions
- Understanding of target liability

Right patient

- Identification of the most responsive patient population
- Definition of risk–benefit for a given population

Right commercial potential

- Differentiated value proposition versus future standard of care
- Focus on market access, payer and provider
- Personalized health-care strategy, including diagnostics and biomarkers

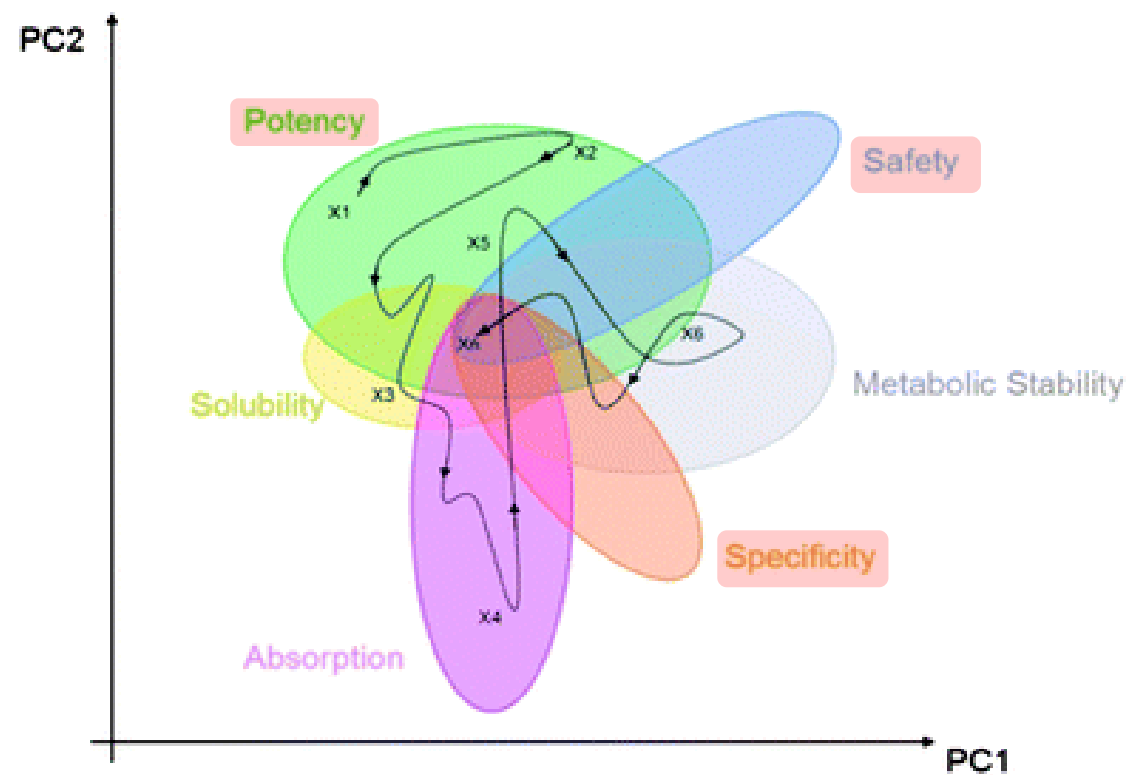
Impact of a five-dimensional framework on R&D productivity at AstraZeneca

Paul Morgan, Dean G. Brown, Simon Lennard, Mark J. Anderton, J. Carl Barrett, Ulf Eriksson, Mark Fidock, Bengt Hamrén, Anthony Johnson, Ruth E. March, James Matcham, Jerome Mettetal, David J. Nicholls, Stefan Platz, Steve Rees, Michael A. Snowden and Menelas N. Pangalos **Nat. Rev. Drug Disc. 2018**

Så: Hvordan designe et legemiddel?



Legemiddeldesignerens hodepine



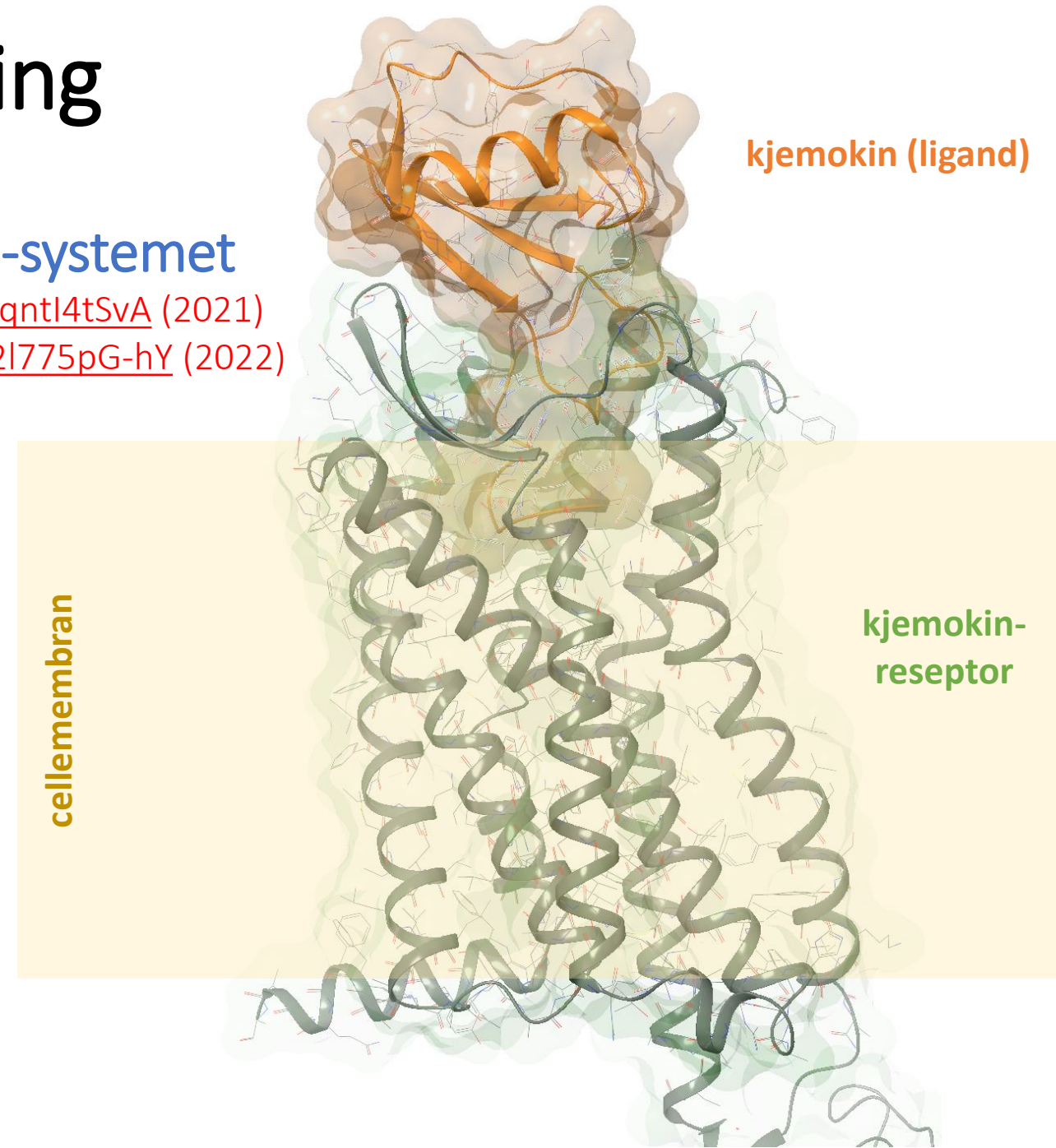
Relevans for egen forskning

FORSKNINGSPROSJEKT:

Farmakologisk modulering av kjemokin-systemet

Dekket i tidligere HSYK-forelesninger: <https://youtu.be/IRqntI4tSvA> (2021)
<https://youtu.be/E2l775pG-hY> (2022)

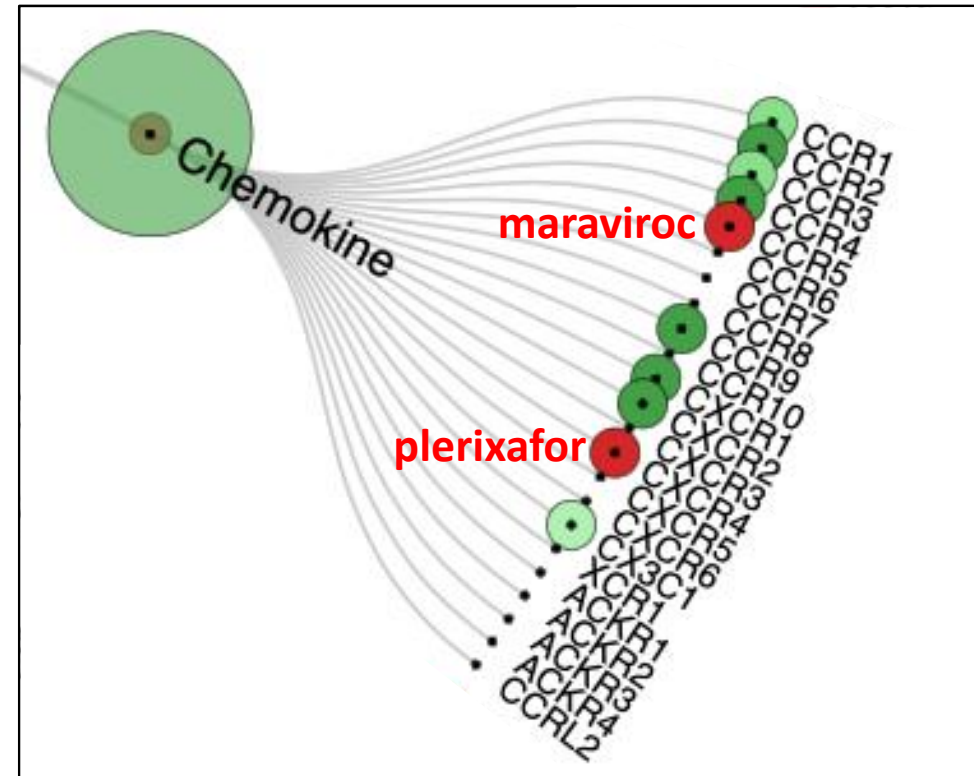
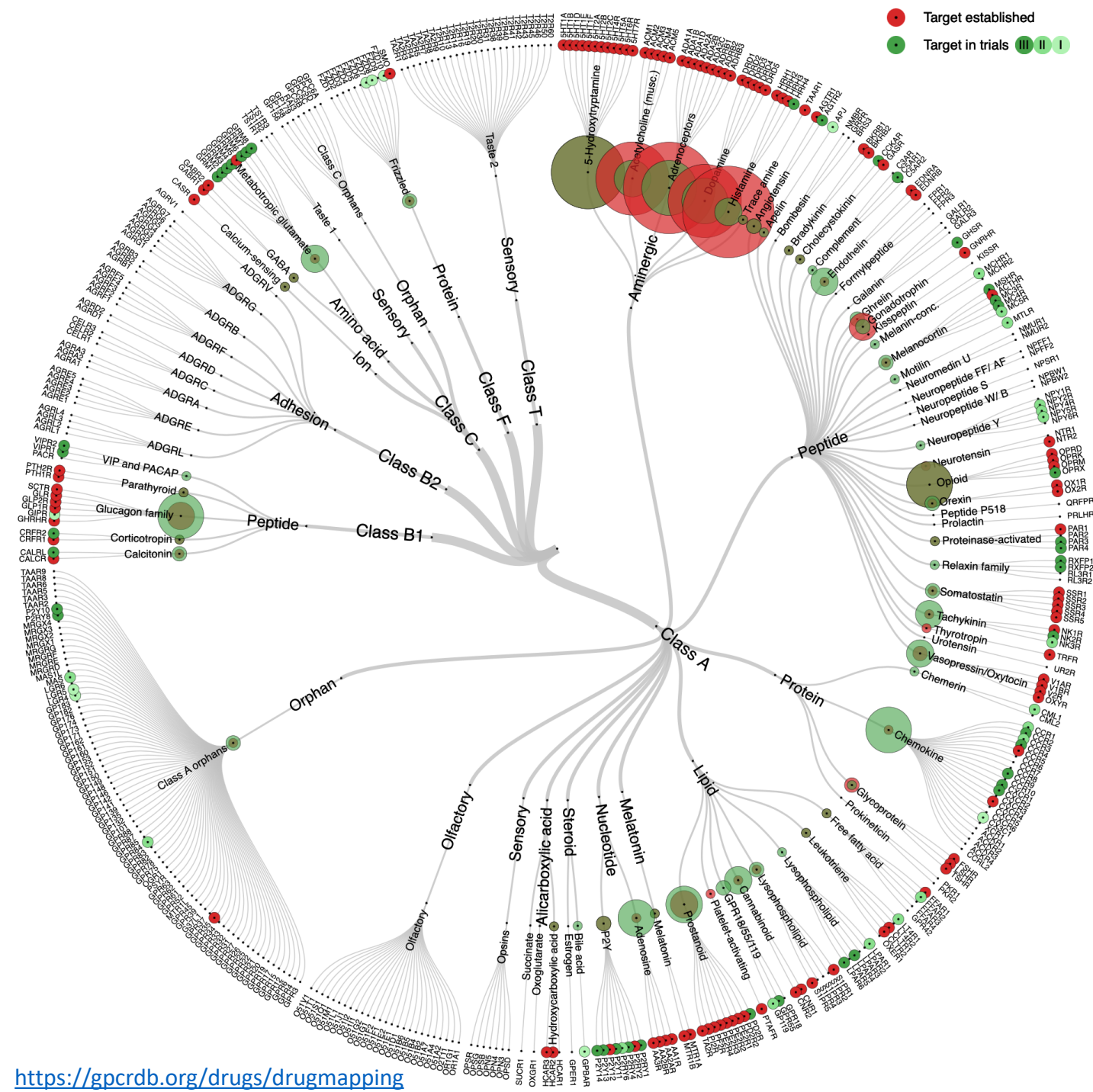
- Kjemokiner = **kjemotaktiske cytokiner**
- En proteinfamilie med ca 50 medlemmer; opprinnelig identifisert som mediatorer for retningsbestemt migrering (kjemotakse) av immunceller til inflammasjons-/skadested
- Binder til egne kjemokin-reseptorer på målceller; disse utgjør en underfamilie av G protein-koblede reseptorer (GPCRs)
- Relevante targets for:
 - Virusinfeksjoner (inkl. HIV)
 - Kreftsykdommer
 - Inflammatoriske/immunologiske sykdommer



GPCRs: En veletablert target-familie

Ca 1/3 av dagens legemidler virker på GPCRs

Men: kun to småmolekylære* legemidler virker på kjemokin-systemet:



*det tredje er et CCR4-antistoff (mogamulizumab)

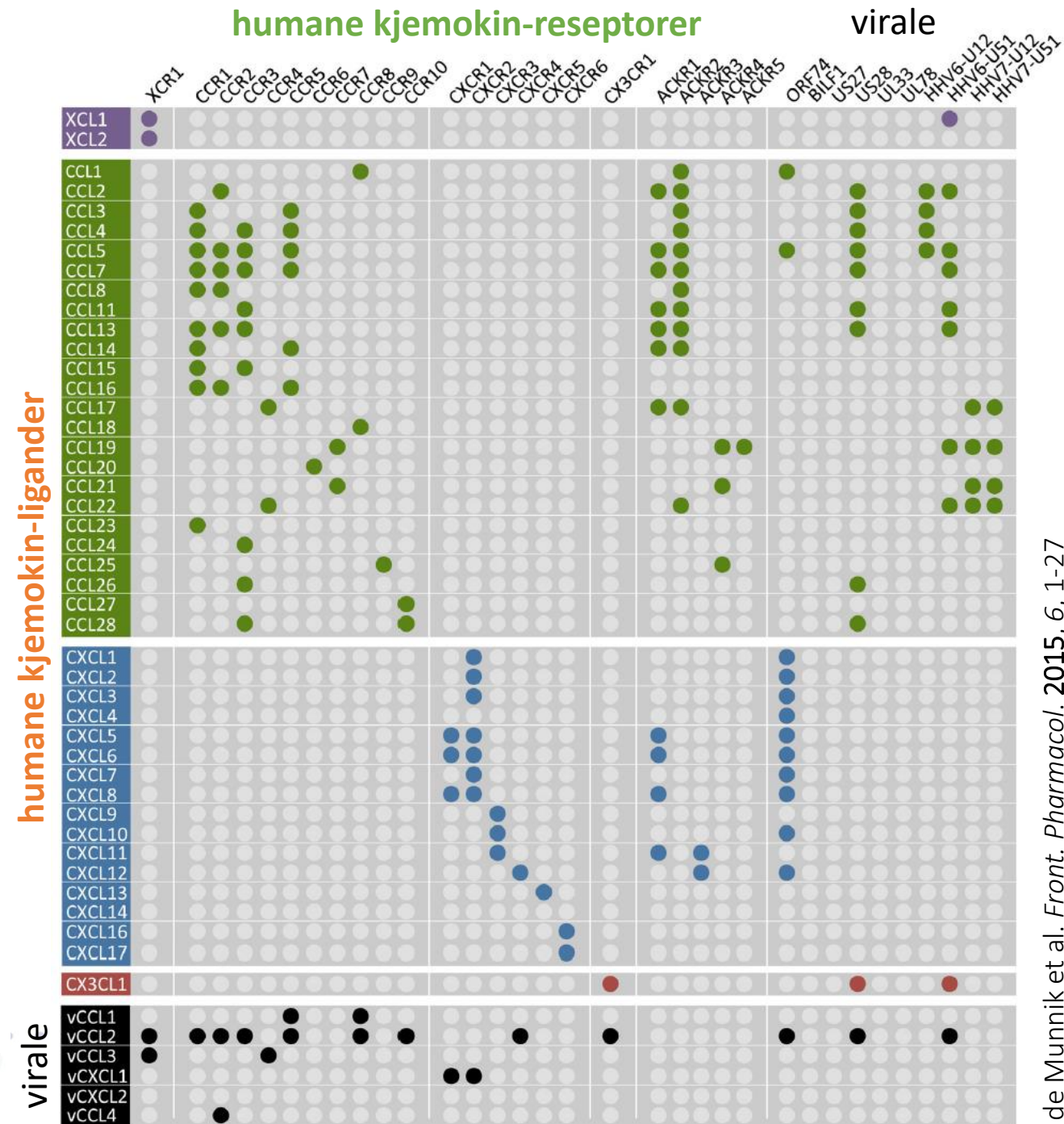
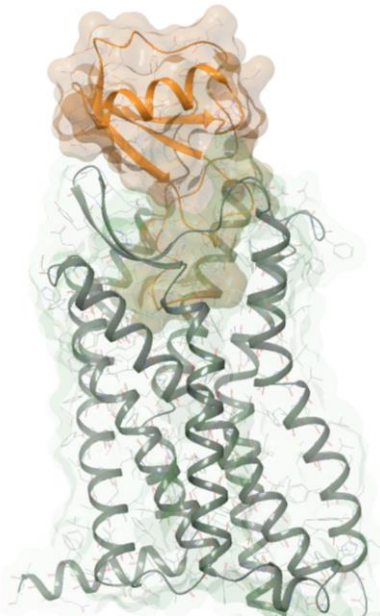
Kjemokin-systemet: Generelle utfordringer

Kompleks biologi

- 33+ reseptorer x 50+ ligander
= **1650+** mulige kombinasjoner
- Selv om aktiveringsmønsteret er kartlagt, er det fremdeles ikke forstått

Store/komplekse ligander

- Bindingsinteraksjoner
- Aktiveringsmekanismer



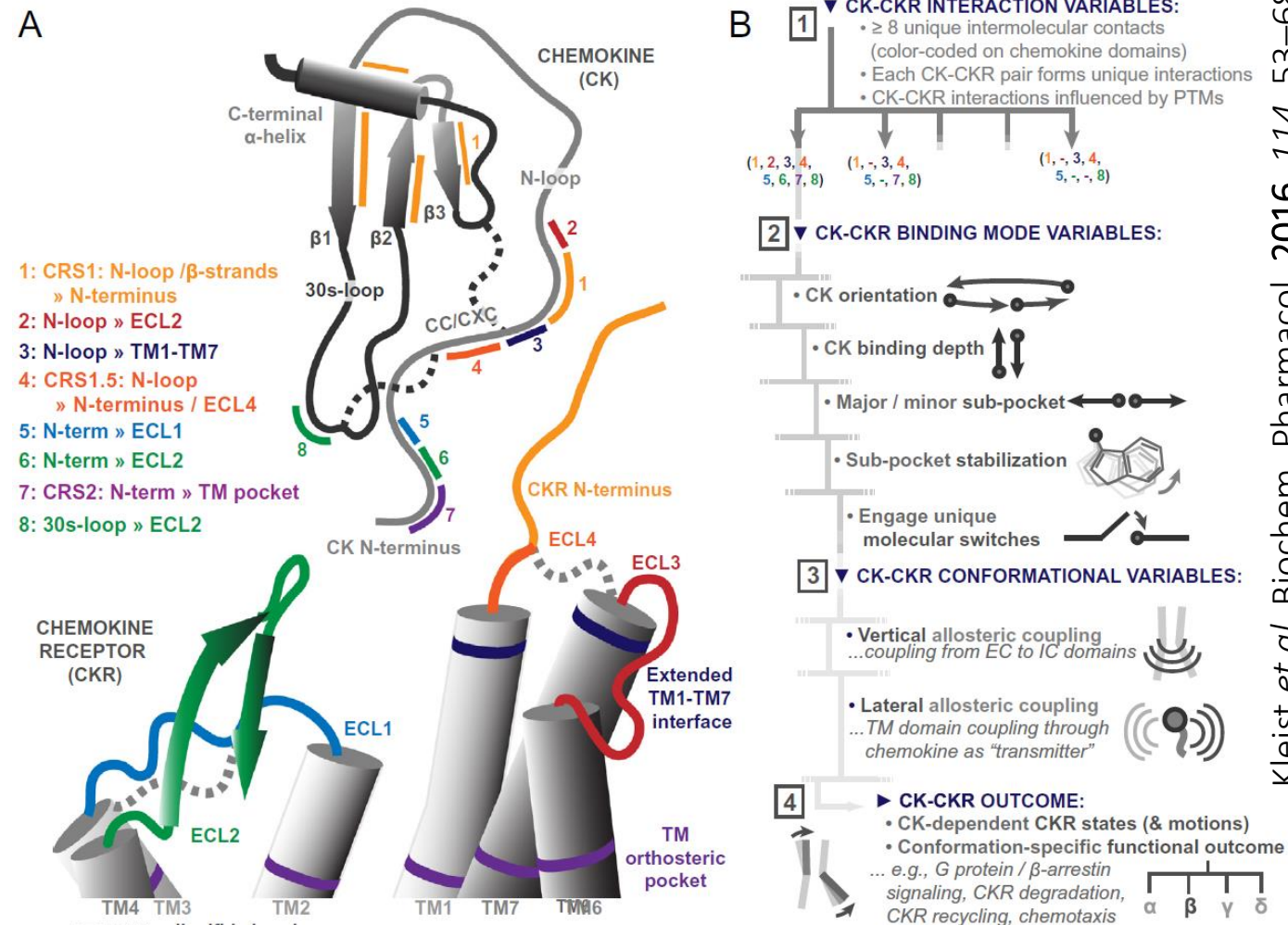
Målsetning for kjemokin-prosjektet

1) Forstå/forklare aktiveringsmønsteret på molekylært nivå:

- Kjemokin-spesifisitet
- Bindingsinteraksjoner
- Aktiveringsmekanismer

2) Utnytte dette til å utvikle:

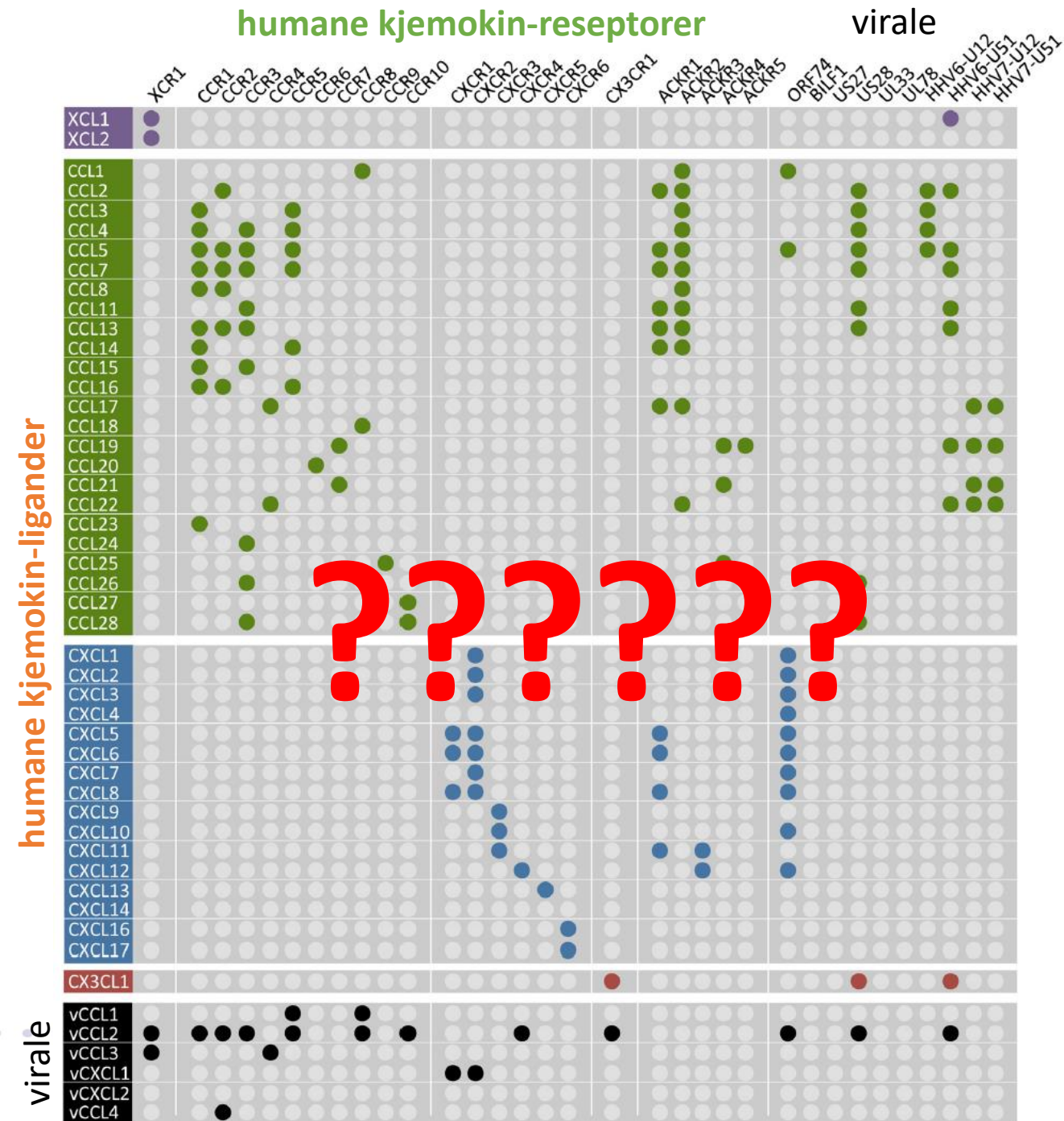
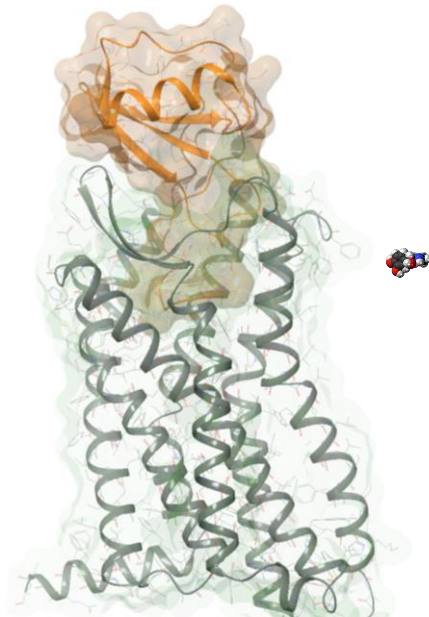
- Bedre forståelse av sykdomsprosesser
- Spesifikke/selektive legemidler



Kjemokin-systemet: Spesielle farmakologiske utfordringer

Sekundær farmakologi (safety)

- Utvikle små molekyler som er spesifikke (eller svært selektive) for én reseptor



Kjemokin-systemet: Kliniske utprøvinger

Table 1 (utdrag)

Chemokine receptor drugs launched, in clinical trials or terminated.

Therapeutic indication	Drug target	Drug name	Company	Clinical phase	Activity
HIV infection	CCR5	Maraviroc	Pfizer	Approved	Launched
Hematopoietic stem cell mobilization	CXCR4	Plerixafor (Mozobil/ AMD3100)	Genzyme	Approved	Launched
T-cell lymphoma (and allergic diseases)	CCR4	Mogamulizumab (KW-0761)	Amgen/Kyowa- Hakko	Approved	Launched
HIV infection	CCR5	Vicriviroc	Schering-Plough	III	Terminated
Cröhn's disease, celiac disease	CCR9	CCX282 (Traficet)	Chemocentryx	III	Ongoing
Asthma	CCR3 (and IL-3/IL- 5/GMCSF)	ASM8	Pharmaxis	II	Ongoing
Asthma and allergic rhinitis	CCR3	GSK766994	GSK	II	Terminated
Asthma	CCR3	GSK766904	GSK	II	Terminated
Allergic rhinitis	CCR3	AZD3778	Astra Zeneca	II	Terminated
Transplant rejection, reperfusion injury	CXCR1/2	Reparixin	Dompe	II	Terminated
COPD	CXCR2	SCH 527123	Schering-Plough	II	Terminated
COPD, asthma, psoriasis	CXCR2	SCH-527123	Pharmacoepia	II	Terminated
HIV infection	CXCR4	AMD-070	AnorMed	II	Terminated
Rheumatoid arthritis	CCR1	MLN-3897	Millennium Pharmaceuticals	II	Terminated
COPD	CCR1	AZD4818	AstraZeneca	II	Terminated
Multiple sclerosis	CCR2	INCB3284	Incyte	II	Terminated
Neuropathic pain, insulin resistance	CCR2	BMS-741672	Bristol-Meyers Squibb	II	Terminated
Pain, liver disease	CCR2	PF-4136309	Incyte	II	Terminated
Allergic rhinitis	CCR2	JNJ-17166864	Johnson & Johnson	II	Terminated
Multiple sclerosis	CCR2	MK0812	Merck and Co.	II	Terminated
Rheumatoid arthritis	CCR5	AZD-5672	AstraZeneca	II	Terminated
HIV infection	CCR5	PF-232798	Pfizer	II	Terminated

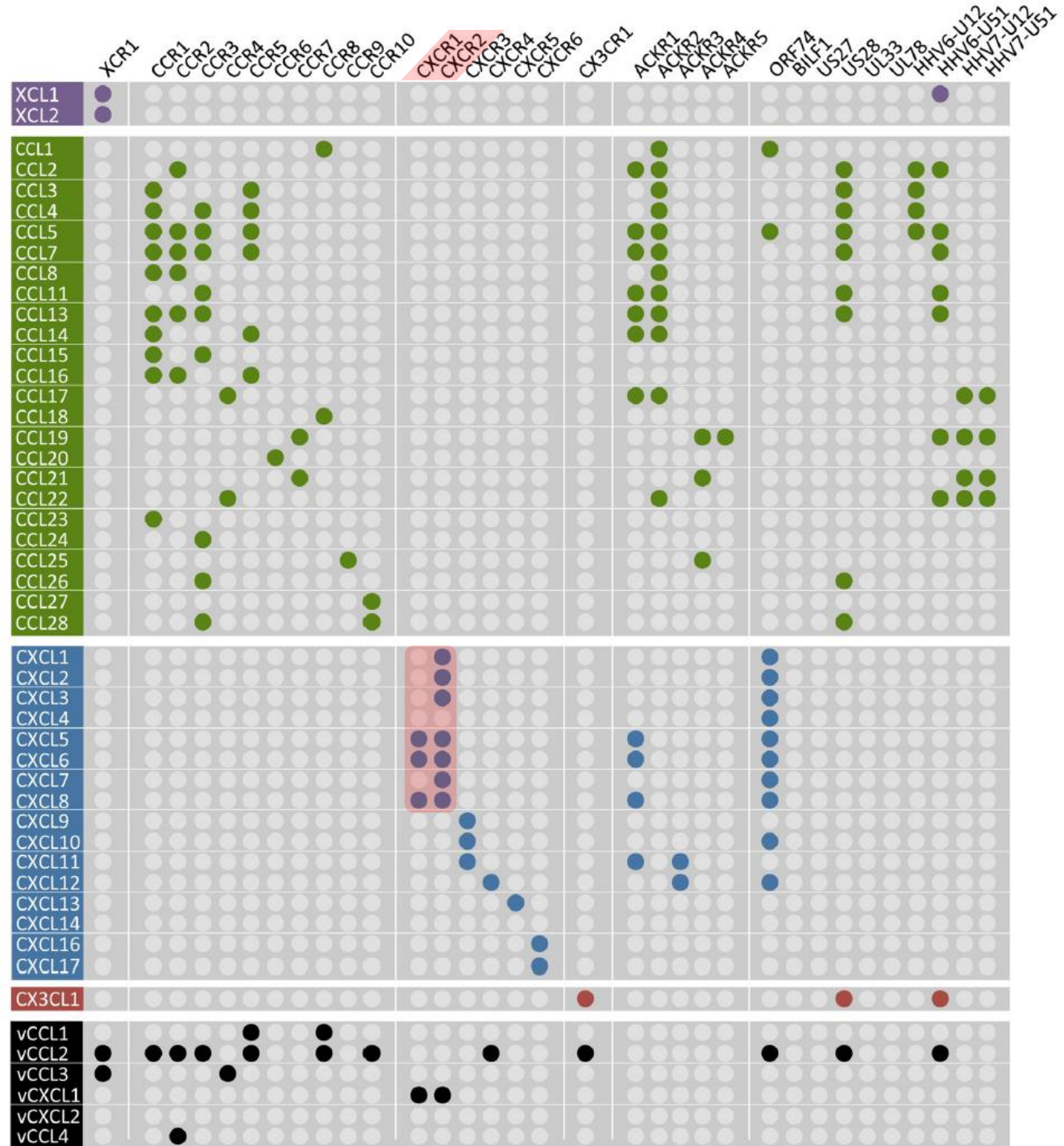
Reparixin: antagonist for CXCR1/2 (CXCR1-selektiv)

SCH 527123: antagonist for CXCR2/1 (CXCR2-selektiv)

CXCR1 og CXCR2

- Både CXCR1 og CXCR2 er interessante drug targets.
- Flere feilede kliniske utprøvinger utført på antagonister for CXCR1/2
- CXCR1 og CXCR2 har svært like aminosyre-sekvenser (77%), og delvis overlappende kjemokin-profil
- Reseptor-spesifisitet er en av utfordringene

Kan identifisering av funksjonelle forskjeller mellom CXCR1 og CXCR2 bidra til utvikling av mer spesifikke ligander?



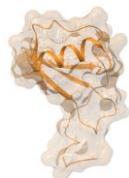
Tilnærming

Kombinerer eksperimenter (*in vitro*) og 3D-modellering (*in silico*)

Samarbeid med Prof. Mette Rosenkilde ved Københavns Universitet

Ligander

- Kjemokiner
 - wild-type
 - modifiserte
- Småmolekylære 
 - legemidler
 - eksp. forbindelser

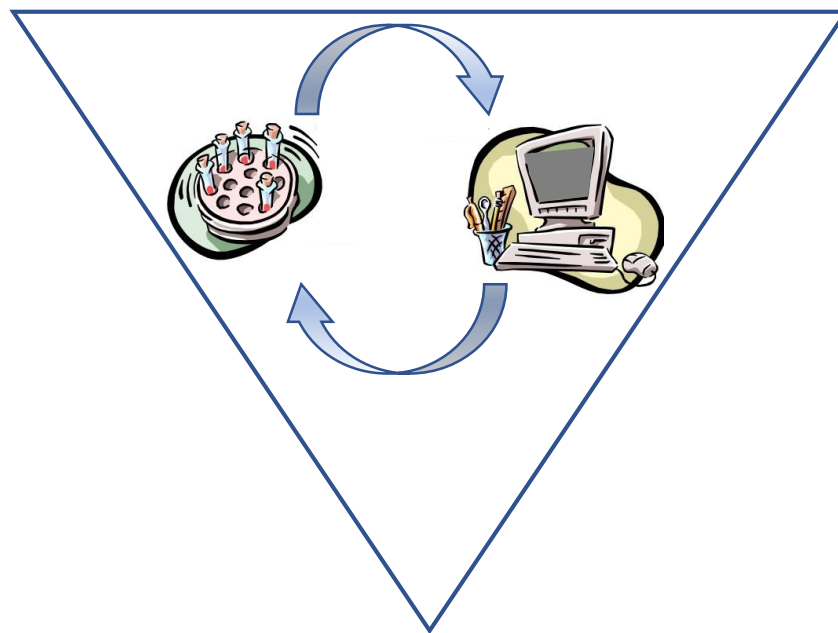


Kjemokiner

- CXCL8(6-77)
- CXCL8(1-77)

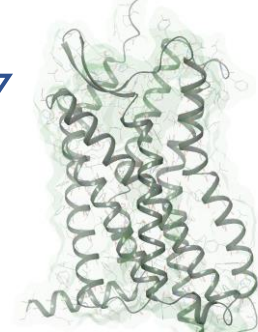
Småmolekylære antagonist

- Reparixin: CXCR1-selektiv CXCR1/2 antagonist
- SCH 527123: CXCR2-selektiv CXCR1/2 antagonist



Reseptorer

- wild-type
- modifiserte (muterte)



CXCR1: WT + 16 mutanter

CXCR2: WT + 6 mutanter

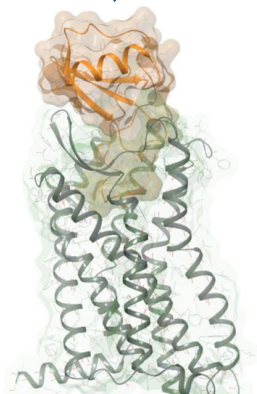
Ligand:reseptor komplekser

- binding
- funksjon
- signalveier (bias)

Protein Data Bank (PDB)

CXCR2: CXCL8(6-77)

CXCR4



Basert på dette har vi nå identifisert forskjeller i aktiverings-mekanismen mellom CXCR1 og CXCR2 (manuskript innsendt)



Takk for oppmerksomheten!

