

Den magiske kugle

AF OLE G. MOURITSEN OG BENT NØRGAARD

Visionen om en magisk kugle, der selv opsøger sit mål og kun dræber det, den er bestemt for, findes både i naturvidenskaben og kunstens verden. Måske fik nobelpristageren Paul Ehrlich (1854-1915) ideen til at udvikle det perfekte lægemiddel med disse egenskaber under et besøg i operaen. Visionen lever stadig og bringer igen kunst og videnskab sammen. Den er samtidig et eksempel på, hvorledes dansk videnskab stadig inspireres af udenlandske forskeres arbejde og ideer.

Folklore og forskning

Begrebet »magiske kugler« har sine rødder i folkloren. Tyske folkeeventyr og spøgelseshistorier omhandler kugler, der rammer deres mål med overnaturlig præcision. Jægere erhverver sig disse kugler, hvis de indgår en pagt med djævelen. Under naturens skælven og samtidig med fremsigelsen af trylleformularer indstøbes de magiske kræfter i de dødbringende sølvkugler.

Inden for videnskaben er begrebet især knyttet til immunologiens fader Paul Ehrlichs vision om det perfekte lægemiddel, der udelukkende angriber de syge celler uden at skade de raske. Ehrlichs vel nok mest kendte »magiske kugle« var stoffet Salvarsan, som han brugte til at bekæmpe den dødbringende sygdom syfilis.



FIGUR 1. Aftapning af blod fra en hest på et seruminstitut til fremstilling af vacciner.

I dag har begrebet fået fornyet styrke, fordi det er blevet muligt at indkapsle lægemiddelstoffer i små kugleformede kapsler, liposomer, som består af et dobbeltlag af fedtstofmolekyler.

Liposomerne kan effektivt invadere kroppens immunsystem og bære lægemiddelstoffet frem til de syge celler uden at skade de raske. Ved at udnytte specielle biofysiske egenskaber af liposomerne på den ene side og særlige fysiologiske og biokemiske egenskaber af fx kræftceller på den anden side er det muligt på en intelligent måde at målrette liposomerne til de syge celler og med en særlig mekanisme åbne liposomerne netop dér og kun dér, hvor lægemidlet skal virke.

Når sygdommen rammer

Hvis vi pådrager os en infektion eller en sygdom, er det hyppigste forløb, at vi diagnosticeres på hospitalet eller hos lægen, der udskriver en recept på en medicin, vi henter på apoteket, og som vi ofte behandler os selv med. Det kunne være en behandling af halsbetændelse, mavesår eller forstoppelse. Medicinen er et kemisk stof, og apotekets hylder bugner med produkter, som er fremstillet på kemiske fabrikker. Vi tager næsten for givet, at mange mindre alvorlige og også en række meget alvorlige sygdomme kan helbredes ved hjælp af kemiske stoffer, altså ved *kemoterapi*.

Sådan har det ikke altid været. Hvis vi går blot hundrede år tilbage, var det kættersk at tale om at helbrede menneskets sygdomme med kemi. I stedet behandlede man forskellige infektionssygdomme med *serumterapi*, dvs. med ekstrakter fra blod. Blodet fik man fra store dyr, fx heste (figur 1), der var indpodet med den sygdom, man ønskede at behandle. Hesten udviklede så antistoffer i blodet, hvorfra stofferne kunne udvindes og anvendes til indsprøjtning i syge mennesker. Der var altså en forestilling om, at sygdomme skulle behandles med biologiens egne midler, nu til dags vil vi måske sige ved hjælp af mikrobiologien.

Der skød da også seruminstitutioner op mange steder i Europa omkring århundredeskiftet, og det danske Statens Seruminstitut blev indviet den 9. september 1902 og fremstillede i starten anti-difterisk serum.



FIGUR 2. Paul Ehrlich begravet i papirer og bøger i sit lille arbejdsrum ved siden af laboratoriet.

Paul Ehrlich: medicinalkemiens og immunologiens fader

Men ikke alle infektioner og sygdomme kan behandles med serumterapi. Det var Paul Ehrlich godt klar over, og han formulerede den vision, at sygdomme kunne behandles med kemiske stoffer (Mann 1999). Det blev kemikerens opgave at fremstille stoffer, så de er særligt virksomme over for bestemte sygdomme. Med denne vision kunne man sige, at Ehrlich (figur 2) lagde grunden til medicinalkemien, som i dag er hovedgrundlaget for lægemiddelfremstilling. Han var den første til at bruge betegnelsen *kemoterapi*.

Paul Ehrlich var tæt knyttet til den tyske farveindustri, og det var hans speciale at farvelægge mikroskopiprøver af væv og celler med henblik på at identificere mikroorganismer, som invaderer kroppen. Han havde observeret, at forskellige farvestoffer selektivt kunne farvelægge forskellige mikroorganismer, og han fik herfra den idé, at man må kunne målrette bestemte giftige kemiske stoffer mod bestemte mikroorganismer for derved at slå dem ihjel. Denne form for selektivitet i bindingen af et stof til et andet beskrev Ehrlich med sin sidekædet teori, og denne teori er den første spæde begyndelse til det, vi i dag kalder immunologien.

En mulig inspiration

En af de metaforer, Ehrlich bruger i sine afhandlinger til at beskrive, hvordan et kemisk stof kan binde til fx dødelige parasitter, er det tyske ord »Zauberku-gel«, som er synonymt med »Freiku-gel«. I anden sammenhæng bruger han ved en forelæsningsrække i England udtrykket »Magic Bullet«, som senere indgik i titlen på en Hollywood-produceret spillefilm om Ehrlich.

Ifølge Ehrlichs mangeårige sekretær Martha Marquardt holdt han meget af musik i den lette genre (Marquardt 1951). Han betalte gerne lirekassemanden for at komme forbi instituttet. Det er heller ikke helt utænkeligt, at han engang imellem er gået i operaen for at opleve *Der Freischütz* af Carl Maria von Weber. I hvert fald var denne opera særdeles populær på Ehrlichs tid. Hos von Weber forsøger jægeren Max at genvinde sin træfsikkerhed ved hjælp af magiske kugler, der helt som det perfekte lægemiddel selv finder vej til målet.

Grundhistorien er hentet fra en folkelig fortælling om en skarpskytte, der i pagt med djævelen støber et antal kugler, som rammer de mål, skytten ønsker at ramme. Denne folkelige fortælling indgår i øvrigt i en samling af tyske spøgelseshistorier fra begyndelsen af 1800-tallet. En af disse historier har inspireret Mary

Wollstonecraft Shelley til den berømte roman *Dr. Frankenstein*.

I modsætning til Ehrlichs systematiske afprøvning af kemisk fremstillede farvestoffer er det altså helt andre metoder, der benyttes i operaens verden. Her er det magi og overnaturlige kræfter, der tages i brug.

Hollywood og Nobelprisen

Netop den systematiske afprøvning af kemisk fremstillede farvestoffer indgår som et meget centralt element i John Hustons film om Paul Ehrlich. Filmen er fra 1940 og produceret af Warner Bros Studios. Den er på mange måder et mesterværk, når det gælder en kunstnerisk fremstilling af videnskabelige problemstillinger som Ehrlichs kamp for at blive accepteret af den herskende videnskabelige elite, der i begyndelsen havde meget lidt tiltro til hans ideer om at bekæmpe sygdomme med kemi.

Men modstanden blev vendt til anerkendelse, og den kæderygende Ehrlich kunne i 1908 rejse til Stockholm med kassen med de uundværlige cigarer for at modtage Nobelprisen i fysiologi og medicin for sit arbejde. Det var store dage for tysk fysiologi. To af Ehrlichs nære kontakter, Emil von Behring og Robert Koch, havde netop modtaget Nobelprisen i henholdsvis 1901 og 1905.

Ehrlich var godt klar over, at der er sygdomme, som vil blive vanskelige at behandle med kemoterapi. Det gælder især sygdomme, der ikke skyldes invasion af fremmede celler som bakterier, fx cancer, hvor der er gået noget galt med kroppens egne celler. Det var måske overskueligt at finde en magisk kugle, der kunne identificere noget specielt ved en celle som en bakterie, der er helt forskellig fra en menneskecelle. Meget vanskeligere ville det straks blive at finde en magisk kugle, som kunne dræbe de af kroppens egne celler, der var blevet syge, uden også at ramme de raske celler.

Kemoterapi, bivirkninger og en ny magisk kugle

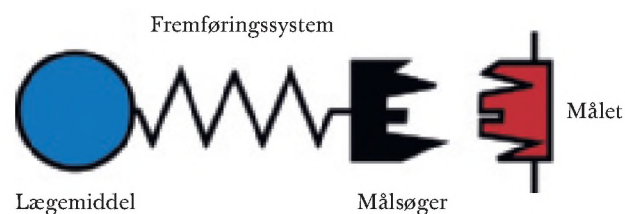
Denne problemstilling eksisterer den dag i dag og var et af omdrejningspunkterne i den videnskabsteaterforestilling, vi skabte sammen i det tidlige forår 2007, og som vi gav titlen *Den magiske kugle* (www.magiskekugle.sdu.dk). Men i modsætning til Hollywood-filmen *Dr. Ehrlichs Magic Bullet*, hvor det helt traditionelt var skuespillere, der medvirkede i filmen, var det membranfysikere, molekylærbiologer og medicinstuderende, der

stod på scenen. Sammen med folk fra forskellige kunstneriske discipliner blev der skabt en autentisk scenisk forestilling om forbindelserne mellem Ehrlichs vision og de hovedproblemer, der fortsat eksisterer inden for behandlingen af mange sygdomme. For selv om vi har mange, endda meget effektive lægemiddeltoffer mod forskellige livstruende sygdomme, fx cancer, er det stadig et problem, at stofferne også påvirker kroppens raske celler. Det giver bivirkninger, der ofte er årsagen til, at kroppen må give op over for behandlingen.

Problemet var allerede erkendt af en af renæssansens store læger, Paracelsus (1493-1541), som var klar over, at nogle stoffer i små mængder er uvirksomme mod sygdomme, men virksomme i større mængder; og hvis de administreres i for store mængder, virker de som gift. I moderne sprog taler vi om et terapeutisk vindue, et koncentrationsområde, hvor lægemiddeltstoffet har sin optimale virkning i en given behandlingssituation.

Udfordringen til moderne lægemiddelforskning er at fastlægge og udvide det terapeutiske vindue for de virksomme stoffer. Men det er ikke gjort alene med at optimere den kemiske struktur af lægemiddeltstoffet. Det hjælper nemlig ikke at have et aktivt stof, hvis det ikke kan føres frem i kroppen til det syge sted uden at gå i stykker undervejs eller gøre skade andre steder. Vi taler om behovet for formulering og systemer til at fremføre lægemidler ('drug delivery'). Disse opgaver hører hjemme i farmacien.

I en moderne udgave kunne vi forestille os, at en magisk kugle skal bestå af et lægemiddeltstof, et fremføringssystem og en målsøger, som selektivt kan finde og påvirke målet (figur 3). For at kunne bevæge sig inde i kroppen, fx i blodkredsløbet, skal en sådan kugle være meget lille, meget mindre end en celle, men noget større end et enkelt molekyle. Det er derfor helt oplagt at benytte nanoteknologiske principper ved konstruktionen af den magiske kugle. Det er også oplagt af den grund, at levende systemer fra naturens



FIGUR 3. En skematisk illustration af en magisk kugle til målrettet fremføring af lægemidler. 'Kuglen' består af et lægemiddeltstof, et fremføringssystem og en målsøger, som selektivt kan finde og påvirke målet.

side er designet til at fungere netop på en skala fra nogle få nanometer til nogle få hundrede nanometer. Det er i dette område, alle vigtige cellulære funktioner udspringer sig.

Spørgsmålet er nu, hvorledes kuglen konstrueres, så lægemidlet ikke slipper ud, hvor det ikke skal. Løsningen herpå kunne være at indkapsle stoffet i en lille kugle af fedtstoffer, som set fra kroppens side er harmløse.

Fedtstoffer, selvorganisering og liposomer

Man kan hente inspiration til indkapsling af lægemidler ved at studere naturens egne foretrukne indkapslingsteknologier. På cellulært niveau er alting indkapslet i membraner, det gælder både selve cellen og dens indre dele (Mouritsen 2005). Desuden benytter cellen sig af både intra- og intercellulære transportsystemer i form af små lukkede kapsler, såkaldte vesikler, som er dannet af fedtstoffer eller lipider. Eksempelvis kommunikerer nervecellerne med hinanden ved at sende små vesikler med nervesignalstoffer fra den ene celle til den anden.

Det mest vidunderlige er nu, at den særlige slags lipider, som cellen selv benytter til at danne membraner og transportvesikler, helt af sig selv kan danne vesikler af forskellig størrelse, hvis man blander dem med vand (figur 4). Store vesikler kaldes liposomer. Liposomerne blev ved en tilfældighed opdaget af den engelske blodforsker Alec Bangham (figur 5) i begyndelsen af 1960'erne. Lige fra starten blev liposomet betragtet som en oplagt kandidat til at skabe en magisk kugle til indkapsling af lægemiddelstoffer.

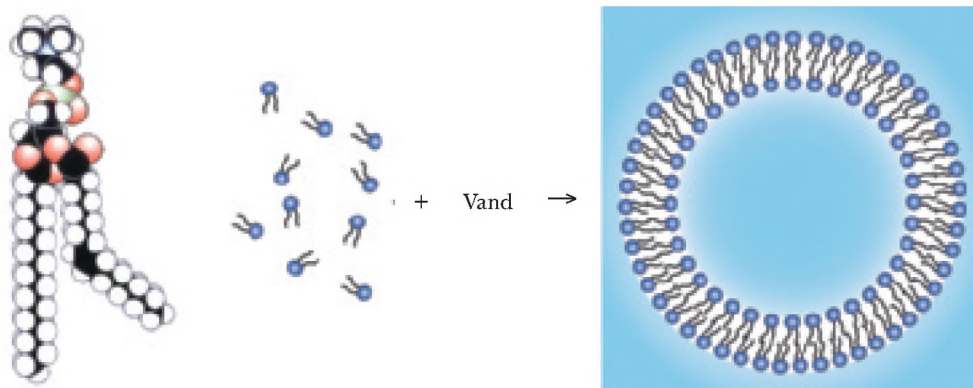
Det bemærkelsesværdige er, at selv store liposomer er stabile i vand, selvom de består af en væg, der kun er to molekyler tyk, en såkaldt dobbeltlagsmembran. Den særlige stabilitet skyldes det fundamentale princip, som ligger bag dobbeltlagets spontane dannelse i vand. Princippet kaldes den hydrofobe effekt,

og den kommer i spil, fordi lipidmolekylerne karakteriseres af to modsatrettede tendenser. I den ene ende, hovedet, er de tiltrukket af vand; denne ende er hydrofil. I den anden ende, der består af to fedtsyrekæder, frastødes de af vand på samme måde som olie; denne ende er hydrofob. Molekylet har altså blandede fornemmelser i forhold til vand: lipider er amfifile molekyler. Lipider, som blandes med vand, får derfor en konflikt, som de bedst løser ved at klumpe sig sammen og danne aggregater, fx en dobbeltlagsmembran. Hermed holdes de olieagtige haler væk fra vandet. For at der ingen ender skal være, lukker dobbeltlaget omkring sig selv i en kugleskal. »It's back to water«, som Alec Bangham gentager i flere interviews om sine opdagelser. Netop den replik fik en central behandling i forestillingen *Den magiske kugle*, hvor komponisten Hans Sydow og sangerinden Tina Louise Kortermand brugte den til at beskrive den hydrofobe effekt, som betyder, at kuglen nu har vand både indeni og udenpå. Den er som en lille celle, hvor der er en barriere mellem det indre og det ydre.

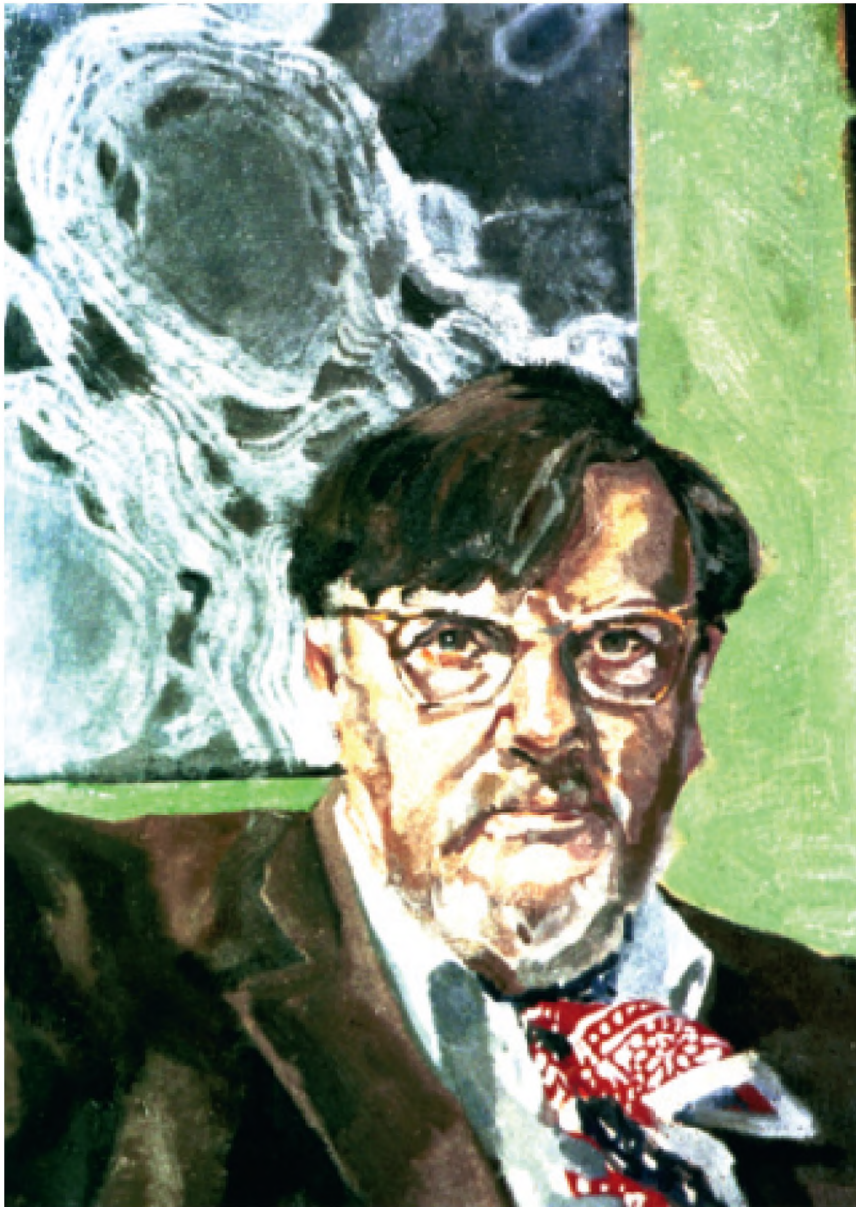
Grunden til denne opførsel og den hydrofobe effekt ligger i vandets særlige evne til at danne såkaldte brintbindinger og til at optimere den entropi, der ligger i det dynamiske netværk af brintbindinger mellem mange vandmolekyler. Olie kan ikke danne brintbindinger og bliver derfor frastødt af vandet, fuldstændig på samme måde, som når olie skiller fra vineddike i en salatdressing. Den hydrofobe effekt er derfor ikke-lokal, og den refererer til entropien i hele blandingen. Den hydrofobe effekt svarer til en stærk kraft, og derfor er liposomet stabilt, selv om de enkelte lipidmolekyler ikke er bundet sammen af stærke kemiske (kovalente) bindinger.

Bløde materialer til nanoteknologi

Stoffer, der er dannet af komplekse molekyler som lipider og polymerer og er bundet sammen af fysiske



FIGUR 4. Lipider og selvorganisering af liposomer ud fra lipidmolekyler, som blandes med vand. Et lipidmolekyle består af et hydrofilt (vandelskende) hovede og en hydrofob (vandhadende) hale af to fedtsyrekæder. Lipider er amfifile molekyler.



FIGUR 5. Oliemaleri af den engelske hæmatolog Alec Bangham, som i begyndelsen af 1960'erne opdagede liposomet. Bag Bangham ses et billede af de multilagsstrukturer af liposomer, som han observerede i et elektronmikroskop, når lipider blev blandet med vand.

kræfter, fx i form af liposomer, kaldes bløde materialer. De er bløde, fordi de nemt kan deformeres uden at gå i stykker. De er fleksible og plastiske og tilpasser sig nemt til omgivelserne. De kan derfor også let fremstilles i forskellige størrelser, fx kan man lave små liposomer, der kun er 20 nm i diameter, eller kæmpestore liposomer, som er helt op til 100 μm i diameter, dvs. meget større end en celle. Det særegne ved liposomerne er, at lipiderne i dobbeltlaget bevæger sig rundt mellem hinanden som i en væske.

Fordi de er dannet ved hjælp af et selvorganiseringsprincip, har liposomer også en helt særlig og bemærkelsesværdig egenskab: de er selvhelende og kan reparere sig selv. Hvis der fx går hul på et liposom, vil

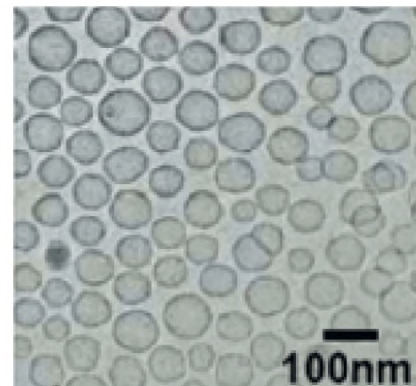
hullet straks af sig selv blive lappet, fordi lipidmolekyler flyder ind og lukker hullet. Denne egenskab er meget anderledes, end hvad vi kender fra hverdagens hårde materialer som beton, metaller og halvledere. Tænk, hvis vores computer kunne reparere sig selv, når den går i stykker! Bløde materialer kan faktisk reparere sig selv inden for visse rammer, og alle naturens levende systemer benytter sig af denne egenskab. De er robuste.

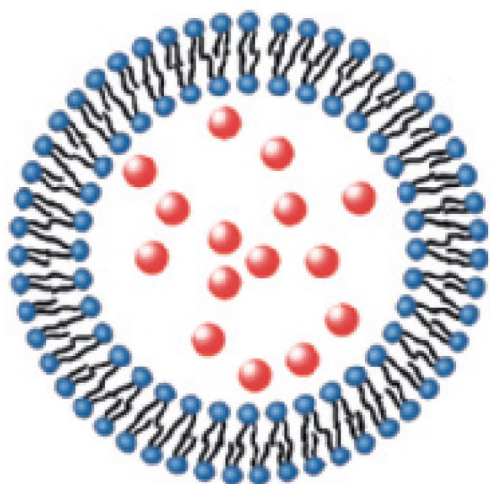
Liposomer har en anden fordel. De kan fremstilles af mange forskellige slags lipider, som har forskellige egenskaber med hensyn til stabilitet, barriereegenskaber, fleksibilitet og evne til at binde proteiner på deres overflade. Fx kan man bruge kolesterol til at gøre liposomerne mere stabile og stive, og man kan benytte lipider med hovedgrupper, som har elektrisk ladning, hvis man ønsker at binde ladede molekyler til deres overflade.

Liposomer som magiske kugler

Liposomer synes altså som skabt til at indkapsle lægemiddelstoffer, der skal fremføres via blodkredsløbet. De er bløde, stabile og fleksible, og de kan laves så små, at de kan trænge ud i kroppens mindste blodårer (figur 6). De kan laves tætte og dermed indkapsle giftige lægemiddelstoffer. Da de er fremstillet af amfifile molekyler, kan de bære forskellige stoffer, hvad enten disse er hydrofile, hydrofobe eller amfifile. Desuden er liposomerne fremstillet af kroppens egne fedtstoffer og lipider, og derfor er de, hvad man kalder biokompatible. Endelig er de selvhelende, så hvis der skulle gå hul på dem på deres vej mod sygdommen, kan de reparere sig selv.

FIGUR 6. En vandig opløsning af små liposomer, der er 100nm i diameter. Liposomer af denne størrelse benyttes til indkapsling og fremføring af for eksempel anticancermedicin.





FIGUR 7. Et simpelt liposom med et indkapslet lægemiddelstof, der er vist som røde kugler.

For at et liposom som en magisk kugle skal kunne trænge ud i de fine blodkar, er en størrelse på omkring 100 nm passende (figur 7). Liposomer af denne størrelse dannes nemt ved at presse større liposomer gennem filtre, som har en passende porestørrelse. Den næste opgave er så at få indkapslet lægemiddelstoffet. Der findes forskellige metoder for forskellige lægemidler. Enten kan man lade liposomerne danne sig omkring et allerede opløst lægemiddelstof, eller man kan trække stoffet ind i liposomerne ved passende kemiske gradienter, fx i surhedsgrad.

Liposomerne er nu klar til at blive indsprøjet i blodet. Men så nemt går det ikke, og det vidste allerede Alec Bangham. Han var blodforsker og var bekendt med, at i blodet findes kroppens fremskudte forsvar mod invasion af fremmede stoffer: det medfødte immunforsvar. Immunforsvaret vil straks identificere liposomet som fremmed og binde bestemte dødsmærker på dets overflade. Disse dødsmærker er

bl.a. specielle proteiner, som opfanges af særlige celler, de såkaldte makrofager, der bestandig cirkulerer rundt i blodet som en slags renovationsvæsen. Makrofagerne vil opsluge liposomet og nedbryde det, hvorefter lægemiddelstoffet vil slippe ud, hvor det ikke skal. Det vil føre til alvorlige bivirkninger og give ringe effekt på de syge celler, som liposomet var konstrueret til at opsøge og dræbe.

At snyde immunforsvaret

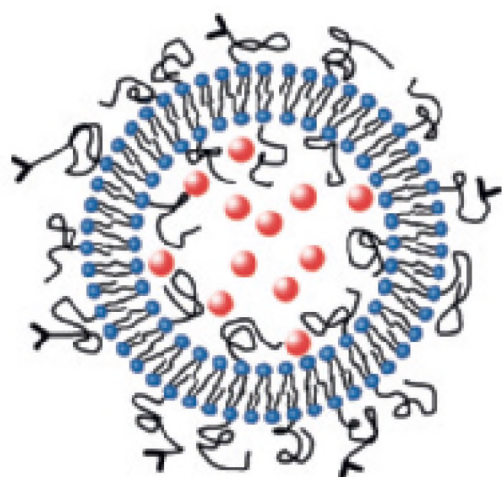
Løsningen på dette problem blev fundet i begyndelsen af 1990'erne, hvor man fandt på at maskere liposomet, så det i princippet ikke opdages af immunforsvaret. Løsningen består i at dække overfladen med et lag af langkædede molekyler, såkaldte polymerer, af en særlig art, som er meget vandopløselig. I den ene ende forankres polymererne på lipidernes hoveder, og i den anden ende stikker de ud i vandet og forsøger at binde så mange vandmolekyler til sig som muligt (figur 8). Set udefra er liposomet nu som en stor klump vand. Vand er ikke fremmed for immunforsvaret, og liposomet er »usynligt«.

Liposomer, som på denne måde er usynlige for kroppens radar, immunforsvaret, kaldes *stealth*-liposomer, fordi de har den samme egenskab som *stealth*-jageren, der er usynlig for radarsystemer og derfor kan flyve ind over fjendens forsvarslinjer.

Vi er nu klar til at sende det maskerede liposom ind i blodbanen med sin last af lægemiddelstoffer.

Hvordan finder liposomet frem?

Liposomer med polymerer på overfladen kan cirkulere i blodet i timevis uden at lække lægemidlet og uden at blive nedbrudt af immunforsvaret i nævneværdig grad. De vil udforske hele blodkredsløbet, og



FIGUR 8. Et liposom, som er maskeret af en overflade, der er dækket af en kappe af polymerer, et såkaldt *stealth*-liposom. Polymerene binder vand. Liposomet kan dermed invadere immunforsvaret, på samme måde som *stealth*-jagerflyet er usynligt for radarsystemer. Det er muligt at målrette et sådant liposom til visse celletyper ved at binde særlige kemiske stoffer, fx antistoffer, til polymererne.



de kan trænge ud i de tyndeste blodårer. De har en særlig evne til at trænge ud i tumorer, som ofte er karakteriseret ved at have et forgrenet og temmelig åbent netværk af blodkar. Tumoren er på en måde som en porøs svamp, der suger liposomerne ind. Samtidig er drænet af lymfe reduceret i tumoren, så det system, der kunne føre liposomerne bort fra tumoren, er svækket. Nettoeffekten er derfor, at liposomerne helt af sig selv ophobes i cancervævet. Det kan man vise ved at indsprøjte liposomer, som er mærket med særlige fluorescerende molekyler, i halen på en kræftsyg mus. Efter nogen tid samles liposomerne i musens tumor, som derved lyser op af fluorescens.

Disse liposomers målsøgning bygger altså på et passivt princip. Det er også muligt at tilføje en aktiv målsøgningsmekanisme ved at binde specielle kemiske grupper til liposomet overflade. Disse stoffer kan indrettes, så de binder sig til en speciel slags celler, fx leverceller. Det aktive princip er kraftfuldt, men langt mindre robust end den simple passive målsøgningsmekanisme. I alle tilfælde er det værd at bemærke, at liposomerne automatisk og helt af sig selv finder canceren. Man behøver ikke at vide på forhånd, hvor tumoren er, i modsætning til situationen ved kirurgiske indgreb eller ved direkte indsprøjtning af et lægemiddelstof i en tumor. Automatikken giver forhåbning om, at liposomer også kunne være virksomme mod metastaser, som er så små, at de ikke kan lokaliseres ved de sædvanlige skanningsmetoder.

Der er endnu et problem

Desværre går det ikke så nemt. Det viser sig nu, at liposomet ikke afgiver sin last. Det er blevet for stabilt. Bivirkningerne er reduceret, liposomerne har fundet frem til tumoren, men deres virkning er ikke optimal, fordi de har svært ved at afgive lægemiddelstoffet. Det terapeutiske vindue er blevet for snævert. Det er på en måde paradoksalt: Der er gjort alverdens anstrengelser for at stabilisere liposomet med det resultat, at det er blevet for stabilt. Det var situationen indtil omkring år 2000.

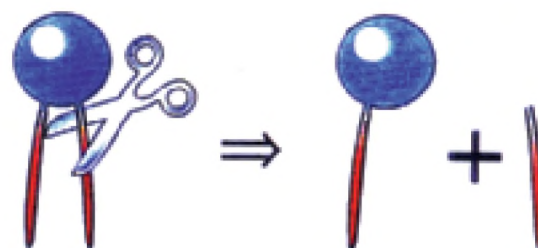
Problemet ser nu ud til at have fundet en løsning. Der er fundet en nøgle til at åbne det stabile liposom i det syge væv, dér og kun dér (Jørgensen mfl. 2002, Andresen mfl. 2005). Nøglen ligger i et særligt protein, et enzym, som er stærkt opkoncentreret i en lang række cancerformer. Enzymet har den egenskab, at det kan nedbryde lipider og dermed nedbryde liposomet, så lægemiddelstoffet kan komme ud. Dette enzym kaldes en fosfolipase.

Lipasen er nøglen

Kroppen har et helt arsenal af særlige enzymer, som kan nedbryde fedtstoffer. Disse enzymer kaldes lipaser. Der er mange forskellige slags, og de virker hver for sig specifikt på bestemte lipider og under bestemte omstændigheder (figur 9). Vi har dem i mundhulen, i maven og i tarmen til at nedbryde madens fedtstoffer, så næringsstofferne kan transporteres ind over tarmvæggen. Vi har dem i øjet, så de kan nedbryde celler på mikroorganismer, som bestandig bombarderer vores slimhinder. Vi har dem også i kroppens celler, hvor de nedbryder lipider, der spiller forskellige roller, fx som budbringere inden i og mellem cellerne. Og så viser det sig, at en særlig type lipaser, de såkaldte fosfolipaser, findes i meget store mængder i cancervæv. Det vides ikke med sikkerhed, hvorfor de er netop dér.

Men vi kan benytte fosfolipaserne i tumoren til at åbne liposomerne. Her skal det bemærkes, at det jo er os, som konstruerer liposomerne, og vi kan benytte deres store variationsmuligheder til at sammensætte dem netop på en måde, så de er ultrafølsomme over for lipaserne i tumoren. På den måde kan enzymet bruges til aktivt og selektivt at åbne liposomerne dér og kun dér. Nøglen til at åbne liposomerne ligger så at sige netop dér, hvor den skal bruges.

Liposomer, som er gjort særligt følsomme over for nedbrydning af fosfolipaser under de omstændigheder, som hersker i en tumor, er blevet kaldt *liplasomer*. Liplasomerne har meget af den magi i sig, som Paul Ehrlich forestillede sig med sin magiske kugle. Ganske som de magiske sølvkugler, der kendes fra de tyske folkesagn, og som blev skabt under naturens skælv, finder liplasomerne på næsten magisk vis selv vej til sygdommen. De holder det giftige lægemiddelstof indkapslet, indtil de når det syge væv. Bivirkningerne



FIGUR 9. At klippe i fedt. En særlig type af enzymer, fosfolipaser, kan klippe lipidmolekyler i stykker. Derved dannes lysolipider og frie fedtsyrer. Fosfolipaser kan dermed åbne op for et liposom, så det indkapslede lægemiddelstof trænger ud.

ved medicinen er derfor begrænsede, og der er minimale skader på de raske celler. Men her hører ligheden også op, både med historien fra folkesagnene, von Webers romantiske opera og Ehrlichs vision. Et nyt element knytter sig nemlig til kuglen, endnu et element, som videnskaben har lært at beherske ved at aflure naturens eget design, den magiske nøgle, som alene findes ved målet.

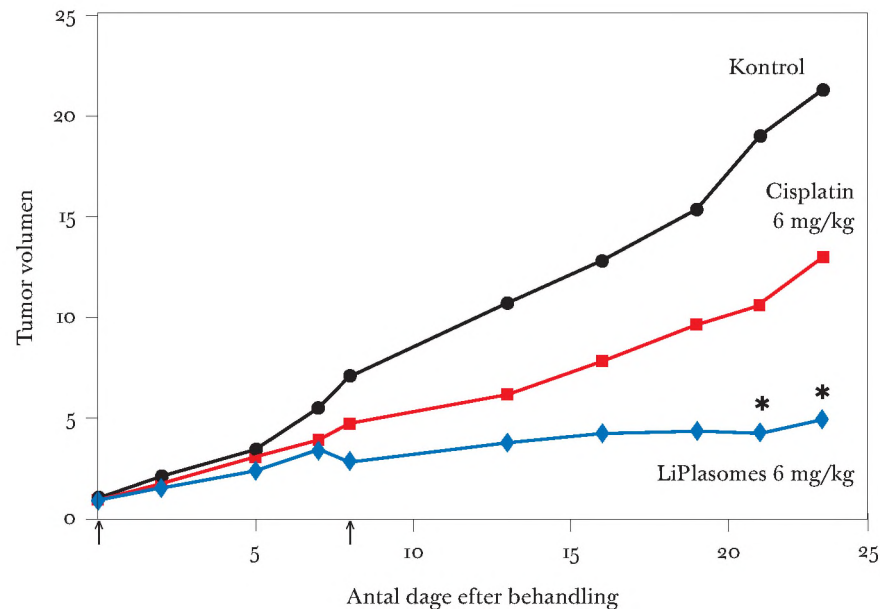
Hvor godt virker liplasomerne?

Et lille dansk firma, LiPlasome Pharma A/S, er i færd med at udvikle forskellige liposomale formuleringer af anticancerstoffer ved hjælp af de principper, som er omtalt i denne artikel. Formuleringerne er afprøvet på cellekulturer og på mus (figur 10). Resultaterne er meget lovende, og det ser ud til, at det terapeutiske vindue er blevet udvidet. Inden for de kommende år vil liplasomerne blive afprøvet på kræftsyge mennesker, og det vil blive afklaret, om forventningerne kan indfries, så der kan tilbydes kræftpatienter en ny type behandling med liplasomer som magiske kugler.

Forskningen fortsætter, og vi bygger videre på Paul Ehrlichs vision ved at indbygge nye hemmeligheder i liposomerne. I øjeblikket arbejdes der på at fremstille liposomer af en særlig slags lipider (såkaldte prodrugs), som i sig selv ikke er aktive lægemiddelseoffer, men ved lipasernes indvirkning i tumoren kan omformes til at være potente lægemidler netop der, hvor de skal bruges (Pedersen mfl. 2009).

Litteratur

- Andresen mfl. 2005: T. L. Andresen, S. S. Jensen og K. Jørgensen: »Advanced strategies in liposomal cancer therapy: problems and prospects of active and tumor specific drug release«, i: *Prog. Lip. Res.* 44, s. 68-97.
- Jørgensen mfl. 2002: K. Jørgensen, J. Davidsen og O. G. Mouritsen: »Biophysical mechanisms of phospholipase A2 activation and their use in liposome-based drug delivery«, i: *FEBS Lett.* 531, s. 23-27.



FIGUR 10. Bekæmpelse af en human brystcancer i en musemodel ved hjælp af særlige liposomer, de såkaldte liplasomer, hvori der er indkapslet anticancerstoffet cisplatin. Liposomerne er konstrueret, så de er overfølsomme over for nedbrydning af en speciel fosfolipase, som findes i høj koncentration i tumoren. Figuren viser, at mus, som er behandlet med disse liplasomer, klarer sig meget bedre end mus i kontrolgruppen og de mus, som har fået en traditionel behandling med cisplatin.

- Mann 1999: J. Mann: *The Elusive Magic Bullet: The Search for the Perfect Drug*. Oxford University Press, New York.
- Marquard 1951: M. Marquard: *Paul Ehrlich*. Henry Schuman, New York.
- Mouritsen 2005: O. G. Mouritsen: *Life - As a Matter of Fat*. Springer, Heidelberg.
- Pedersen mfl. 2009: P. J. Pedersen, M. S. Christensen, T. Ruyschaert, L. Linderoth, T. L. Andresen, F. Melander, O. G. Mouritsen, R. Madsen og M. H. Clausen: »Synthesis and biophysical characterization of chlorambucil anticancer ether lipid prodrugs«, i: *J. Med. Chem.* 52, s. 3408-3415.