

Populärvetenskaplig sammanfattning

Antikropps-läkemedel är idag den snabbast växande typen av läkemedel och används framgångsrikt för behandling av en mängd olika sjukdomar, inklusive cancer. Dessa läkemedel är baserade på antikroppar som är en del av kroppens eget immunförsvar som skydd mot infektioner, där antikroppens uppgift är att identifiera kroppsfrämmande målstrukturer som kan finnas på tex bakterier och parasiter. Genom att binda till en specifik målstruktur på tex en cell kan antikroppen eliminera denna cell. Detta kan ske på olika sätt, antingen genom att antikroppen påverkar cellen direkt och signalerar till cellen att begå självmord, eller genom att antikroppen aktiverar andra celler i immunförsvaret som då hjälper till att oskadliggöra den infekterade cellen. I antikropps-läkemedel kan de här inbyggda egenskaperna hos antikroppar utnyttjas för att t.ex. döda en tumörcell genom att en antikropp binder till en målstruktur på ytan av en cancercell.

På ytan av alla celler finns hundratals olika receptorer, proteiner, som är viktiga för att cellen ska fungera och kunna kommunicera med andra celler. Vilka receptorer som finns på ytan av olika typer av celler varierar och alla receptorer som skiljer mellan en sjuk och en frisk cell kan potentiellt användas som målstrukturer för antikropps-baserade läkemedel. Det är dock svårt att på förhand veta vilka målstrukturer som passar för antikropps-utveckling. Idag utvecklas det därför många antikropps-läkemedel parallellt mot några få målstrukturer som man vet är lämpliga för antikropps-utveckling. Detta är ett problem eftersom få nya typer av antikropps-läkemedel på så sätt upptäcks.

En metod för att ta fram antikroppar till den här typen av läkemedel är genom fagdisplay. En fag är ett virus som kan infektera bakterier och i fagdisplay av antikroppar använder man fager som en slags ”behållare” för olika antikropps-gener (beskrivningen för att tillverka antikroppen) där själva antikroppen sitter fast på utsidan av ”behållaren”. På så sätt skapas en länk mellan antikroppens funktion och dess utseende. För att hitta en antikropp mot en speciell målstruktur kan man leta i en blandning av miljarder olika sådana behållare där varje behållare har en unik antikropp på sin utsida. För att hitta rätt antikropp använder man en metod som kallas selektion. I selektionen används en vald målstruktur som bete och genom att blanda betet med alla behållarna kan de för tillfället intressanta antikropparna, de som känner igen just detta bete, binda fast till betet och när sedan betet fiskas upp ur blandningen igen följer de bindande antikropparna fastsatta på utsidan av behållarna med. Detta fiske upprepas oftast i flera omgångar för att anrika en samling av de mest intressanta antikropparna.

Så tillbaka till exemplet med tumörcellen. Kan man hitta fler målstrukturer än de få som används idag för att ta fram antikropps-läkemedel? Syftet med denna avhandling är just att hitta metoder för att underlätta upptäckten av nya målstrukturer som kan användas för att utveckla nya antikropps-baserade läkemedel.

Ett sätt att identifiera både antikroppar och målstrukturer som kan användas för behandling av sjukdomar är en strategi där man förutsättningslöst testar antikropparnas funktion; kan den analyserade antikroppen tex döda en tumörcell? Efter identifiering av funktionellt intressanta antikroppar bestämmer man genom olika försök vilken målstruktur som dessa binder till. Genom att använda detta tillvägagångssätt hittades antikroppar som binder till cancerceller men inte till normala celler från friska individer. Antikropparnas förmåga att döda tumörceller testades och jag hittade antikroppar som är bättre än den antikropp som vanligtvis används för behandling idag. En antikropp riktad mot en av de målstrukturer som hittades testas redan idag på människor för behandling av cancer.

Det går (i teorin) att hitta antikroppar som binder till alla receptorer som finns på en cellyta. Om man då använder en hel cell, tex en cancercell, som bete i en selektion kan man fiska ut många olika antikroppar samtidigt, som binder till olika målstrukturer. Hur många olika antikroppar man får mot de olika målstrukturerna påverkas av flera olika faktorer och därför kommer blandningen av antikroppar att innehålla några få antikroppar som finns i många identiska kopior men mängder av antikroppar som endast finns i få kopior. I en traditionell antikropps-utvecklingsprocess testas normalt några

slumpvis utvalda antikroppar från denna blandning och därför hittas mestadels de vanligaste antikropparna, de som finns i många kopior. För att hitta ytterligare antikroppar och målstrukturer behövs tekniker som gräver djupare bland alla antikroppar. Jag har genom att gräva djupare i en blandning av antikroppar visat att nya, tidigare ej hittade, antikroppar och målstrukturer kan upptäckas.

Antikroppar som utvecklas i laboratoriet kan ha många olika utseenden. I denna avhandling har jag utvecklat en ny sorts antikroppar. Detta antikroppsformat kan binda flera olika målstrukturer samtidigt istället för bara en som en vanlig antikropp gör. Detta kan användas för att förbättra antikropparnas bindningsegenskaper och funktion.

De metoder som beskrivs här kommer att vara viktiga för utvecklingen av framtida antikropps-läkemedel eftersom de möjliggör upptäckten av nya antikroppar, och deras målstrukturer, vilka kan användas för behandling av många olika sjukdomar.