

RNA, genterapi och klassiska småmolekyler – hur utnyttjas de i Lipigons projekt?

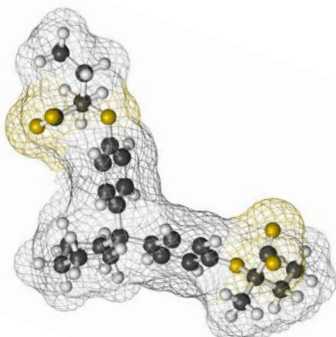


Lipigon står på en stabil grund av världsledande forskning och knyter till sig ledande experter inom olika terapeutiska teknologiområden. Bolaget driver fyra aktiva utvecklingsprojekt och arbetar både med klassiska småmolekyler, genterapi och RNA-läkemedel. ”Vi väljer den metod eller teknologi som passar våra målproteiner bäst och kan därmed tänka och jobba väldigt fritt”, berättar vd och grundare Stefan K. Nilsson och beskriver här de olika tillvägagångssätten närmare.

Stefan K. Nilsson disputerade inom området blodfetter och grundade därefter Lipigon tillsammans med sin forskningshandledare Gunilla Olivecrona.

Berätta först om hur Lipigon föddes.

När jag antogs som doktorand i Gunilla Olivecronas forskargrupp blev det snabbt tydligt för mig vilken stark forskningsgrund Gunilla och hennes make Thomas hade byggt upp under flera decennier.



På vetenskapliga möten runt om i världen nämndes deras namn med stor respekt och det fanns ett starkt intresse för vårt arbete kring LPL – ett enzym som är centralt för att kroppen ska kunna bryta ner fett i blodet. Det gjorde det enkelt för mig att knyta nya kontakter och påbörja samarbeten.

Vid den här tidpunkten fanns det ingen som utvecklade läkemedel med fokus på LPL. Varför, undrade vi? Det korta svaret var att det visat sig svårt. Men vår forskargrupp förfogade över en unik kunskapsbank samtidigt som vi och andra bättre började förstå hur LPL regleras av proteinfamiljen ANGPTL, så kallade angiopoietin-liknande proteiner. Det här blev startpunkten för Lipigon.

[Läs mer om blodfetsrelaterade sjukdomar och enzymet LPL.](#)

Lipigon är i dag ett projektportföljbolag – var det tanken från början?

Bolaget bildades kring idén att aktivera LPL men vi hade redan tidigt ambitionen att utveckla en bred pipeline av starka läkemedelsprojekt.

Vi brukar säga att vi är teknologiagnostiker eftersom vi inte är strategiskt bundna till att jobba med en viss läkemedelsteknologi. Vi väljer helt enkelt den metod eller teknologi som passar våra målproteiner bäst och kan därmed tänka och jobba väldigt fritt.

När vi identifierat ett bra målprotein för en viss sjukdom så ingår det i vår urvalsprocess att även matcha med rätt läkemedelsteknologi. Vi söker samarbete med bolag som kan erbjuda den expertkompetens vi behöver. Det gör att vi dels kan bedöma huruvida nya målproteiner är intressanta, dels utveckla och testa nya läkemedelssubstanser snabbt och kostnadseffektivt.

”Vi arbetar med antisens-RNA, DEL och genterapi i samarbete med olika teknologipartners.”

Lipigon har utvecklingsprojekt i olika läkemedelsklasser. Vad skiljer dem åt?

Det finns flera olika klasser av läkemedelsteknologier. Den vanligaste och traditionella teknologin är så kallade små organiska molekyler som binder in till ett visst målprotein och inducerar farmakologisk effekt. Den klassiska tabletten är det man ofta ser framför sig här.

Olika biologiska läkemedel såsom antikroppar och proteiner har också etablerat sig som vanliga sätt att bota och mildra sjukdomar. På senare år har olika former av genterapi och RNA-läkemedel gjort framsteg och flera exempel på godkända läkemedel finns inom dessa nya läkemedelsklasser.

I våra aktuella projekt arbetar vi med antisens-RNA, DEL och genterapi i samarbete med olika teknologipartners. Det är helt olika tillvägagångssätt med olika syften. Antisens innebär att man förhindrar målproteinet från att skapas.



DEL, som står för DNA Encoded Libraries, används för att screena fram små organiska molekyler och kräver att målproteinet finns där för att kunna påverkas, oavsett om det är en hämmande effekt eller stimulerande effekt som avses.

Genterapi skiljer sig från övriga teknologier genom att man tillför genetiskt material som sedan kroppens celler läser av. Lipigons samarbetsprojekt inom genterapi handlar om att låta kroppen själv tillverka ett målprotein.

”Det har visat sig att målproteinet ANGPTL4 också påverkar lungskada vid infektioner.”

Antisens-teknologi används både i huvudprojektet Lipisense och ARDS-projektet. Kan du beskriva närmare?

RNA-läkemedel av antisensstyp har som uppgift att förhindra att målproteinet tillverkas av kroppens celler. Cellernas DNA transkriberas till budbärare-RNA, så kallad mRNA (från engelskans messenger RNA), som kan sägas vara ritningen till våra proteiner. Genom att designa en RNA-sträng som binder in till mRNA så förhindras proteinet från att skapas.

Antisens-RNA har fördelen att kunna förhindra tillverkningen av ett visst protein. Detta lämpar sig särskilt väl för proteiner som traditionella små organiska molekyler inte kan påverka.

I Lipisense-projektet, som riktar sig mot kraftigt förhöjda blodfetter, använder vi antisens-teknologi i syfte att slå ut tillverkningen av målproteinet ANGPTL4. Vi gör det specifikt i levern för att undvika de biverkningar som en allmän inaktivering i kroppen associeras med.

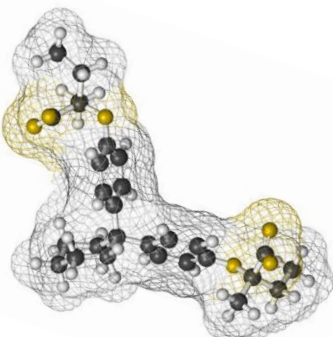
[Läs mer om målproteinet i Lipisense.](#)

ARDS-projektet baseras på samma molekyler och teknologi som Lipisense. ARDS står för Acute Respiratory Distress Syndrome, det vill säga akut andnödssyndrom och är ett mycket allvarligt tillstånd. Det har visat sig att målproteinet ANGPTL4 också påverkar lungskada vid infektioner och genom att hämma dess produktion i lungorna kan utsikten för allvarliga lunginflammationer förbättras.

”DEL är en typ av screening av små organiska molekyler där man testar hundratals miljarder substanser.”

I projektet för allmänna blodfettssrubbnings (dyslipidemi) används så kallad DEL-teknologi. Vad innebär DEL?

Vårt projekt för allmänna blodfettssrubbnings, så kallad dyslipidemi, syftar till att utveckla ett ”klassiskt” läkemedel av småmolekylstyp. I samarbete med HitGen nyttjar vi här avancerad DEL-teknologi för att identifiera startmolekyler.



DEL (DNA Encoded Libraries) är en ny typ av läkemedelsscreening som slagit igenom stort på senare år. Det är en typ av screening av små organiska molekyler där man testar hundratals miljarder substanser jämfört med traditionell screening som på sin höjd testar några miljoner substanser.

Det som möjliggör den enorma skillnaden i mängden testsubstanser men som också underlättar screeningsprocessen är att man under tillverkningen av biblioteket märker substanserna med en unik DNA-sträng. Denna avläses senare för att identifiera de substanser som screenas fram.

De identifierade substanserna utgör sedan startpunkter för den läkemedelsutveckling som man vill påbörja.

Genom att testa så många fler substanser och dessutom göra det på bråkdelen av den tid en vanlig screening tar sparar man både tid och ökar sina chanser att få fram riktigt bra startpunkter. Små molekyler är billiga att tillverka och kan oftast ges som en tablett. Detta gör att medicinen är lätt att administrera och att man kan ge medicinen i förebyggande syfte till många patienter utan stora kostnader.

Lipigon driver även ett genterapiprojekt för den ovanliga sjukdomen lipodystrofi. Varför har ni valt genterapi för det projektet?

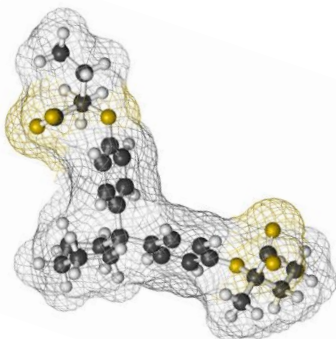
Tillsammans med Combigene AB utvecklar vi en behandling för personer med den ovanliga genetiska sjukdomen lipodystrofi. Sjukdomen innebär att man saknar fettvävnad och får till följd att fett istället ackumuleras i levern, vilket får allvarliga konsekvenser för ämnesomsättningen. Projektet baseras på genterapi med målet att stimulera fettförbränningen i levern.

Genterapibehandling syftar till att ersätta ett målprotein som saknas eller som inte tillverkas i tillräcklig mängd eller rätt form. Detta görs genom att låta kroppens celler tillverka målproteinet. Det finns olika teknologier tillgängliga men oftast designar man tomma viruspartiklar med arvs massa (ritningar) för målproteinet, dessa partiklar tas upp av kroppens celler som sedan tillverkar målproteinet.

Genterapi riktas mest mot behandling av genetiska defekter som manifesteras genom allvarliga och ovanliga sjukdomar, men som behandlingsmetod har genterapi potentialen att användas för bredare sjukdomsområden också om utvecklingen går åt rätt håll.

Med genterapi säger man åt kroppens celler att tillverka mer av ett protein som annars görs i låga mängder, i "fel form" eller kanske inte tillverkas alls. Fördelen är att vi stimulerar precis det protein som vi vill och att detta sker i en begränsad del av kroppen.

*"Man kan beskriva proteinet ANGPTL4
som en sjörövare som attackerar
viktiga enzymtransporter."*



Om Stefan K. Nilsson

- Född 1979.
- Medgrundare och vd i Lipigon Pharmaceuticals sedan 2016.
- Medicine doktor inom området blodfetter. Civilingenjör inom bioteknik, magister med inriktning entreprenörskap och med bakgrund inom medicin. Har publicerat ett flertal vetenskapliga artiklar, bl.a. i prestigefyllda Cell Metabolism och The Lancet.
- Medlem i European Lipoprotein Clubs organisationskommitté samt mottagare av Svenska Sällskapets för Medicinsk Forsknings postdoktorala stöd 2014.
- "Man kan beskriva proteinet ANGPTL4 som en sjörövare som attackerar viktiga enzymtransporter, vilket kan leda till obalans i fettomsättningen i blodet och orsaka sjukdomar.
Enzymet LPL är den viktigaste faktorn för nedbrytning av blodfetter. Men för att nå sin säkra hamn i kroppens minsta blodkärl, kapillärerna, där nedbrytningen sker, så krävs först en farlig seglats från de celler som tillverkar LPL. Under denna seglats är LPL oskyddat och riskerar att stöta på ANGPTL4 som helt enkelt sätter LPL i sank. LPL förstörs och kan då inte bidra till nedbrytningen av blodfetter medan ANGPTL4 kan röva vidare och förstöra mer LPL."

För ytterligare information, vänligen kontakta:

Stefan K. Nilsson, VD, Lipigon

E-post: stefan@lipigon.se

Telefon: 0705-78 17 68

Om Lipigon

Lipigon Pharmaceuticals AB utvecklar nya läkemedel för sjukdomar orsakade av rubbningar i kroppens hantering av fetter, s.k. lipidrelaterade sjukdomar. Bolagets verksamhet bygger på över 50 års lipidforskning vid Umeå Universitet. Lipigon fokuserar initialt på ovanliga sjukdomar som kan ge säriläkemedelsstatus och på nischindikationer, men på sikt har bolaget möjlighet att rikta sig mot bredare indikationer inom området, som diabetes och hjärt-kärlsjukdom. Lipigons pipeline består av fyra aktiva projekt: RNA-läkemedlet Lipisense, inriktat mot förhöjda triglycerider; RNA-läkemedelsprojekt mot akut andnödssyndrom; ett genterapiprojekt för den sällsynta sjukdomen lipodystrofi tillsammans med Combigene AB (publ); och ett småmolekylsprojekt för dyslipidemi (allmänna blodfetterrubbningar) i samarbete med HitGen Inc. Läs mer på www.lipigon.se.

Bolagets aktie (LPGO) är föremål för handel på Nasdaq First North Growth Market. Certified Adviser är G&W Fondkommission, e-post: ca@gwkapital.se, telefon: 08-503 000 50.

