

Vad är lipider och varför är det intressant att utveckla läkemedel för lipidrelaterade sjukdomar?

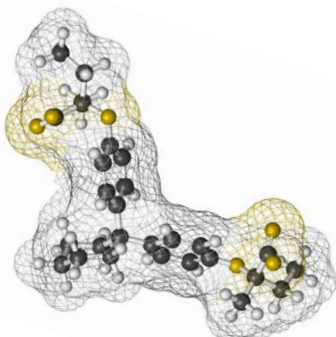


Lipider, eller fetter i vardagligt tal, har livsviktiga funktioner i kroppen men i fel mängd och på fel plats kan de orsaka allvarliga sjukdomar. I dag har många hört talas om det "onda" och det "goda" kolesterolet, om triglycerider och att de påverkar risken för hjärt-kärlsjukdom och andra livsstilssjukdomar. Lipigons "grand old lady" Gunilla Olivecrona tar oss med in i lipidernas värld och belyser dem utifrån Lipigons projekt.

Gunilla Olivecrona är medgrundare av Lipigon och seniorprofessor vid institutionen för medicinsk biovetenskap vid Umeå universitet. Hon började att läsa till läkare, men fastnade för lipider på kemikursen och fortsatte därefter som forskare. Gunilla är en internationellt erkänd auktoritet inom molekylär fetthantering och har publicerat fler än 200 vetenskapliga artiklar inom forskningsområdet lipider.

Du har forskat på lipider i över 45 år. Vad är det som gör det så spännande?

Jag och många andra ute i världen har under många år forskat på enzymet lipoproteinlipasets egenskaper och funktioner. Det har varit utmanande men också fantastiskt. Tack vare den



snabba tekniska utvecklingen har mycket ny kunskap kommit fram. I dag finns det många bevis för att en ökning av lipasaktiviteten väsentligt skulle minska risken för åderförkalkningsrelaterad hjärt-kärlsjukdom, vilket skulle förbättra eller till och med rädda livet på många människor.

”Det är endast en tredjedel av alla fall av hjärt-kärlsjukdom som förhindras i dag, trots att patienterna ofta har lyckats sänka sina LDL så mycket att de inte längre borde utgöra någon risk.”

Lipider är inget ord man hör till vardags. Kan du berätta mer om vad det är?

Lipider, eller fetter som vi kanske säger i dagligt tal, är biologiskt material som inte är lösligt i vatten utan kräver andra lösningsmedel. Denna egenskap skiljer lipiderna från proteiner och kolhydrater som vanligtvis är mycket vattenlösliga. Lipider finns därför vanligen aggregerade till varandra i cellmembraner, eller i fettdroppar som utgör reservenergi inuti celler.

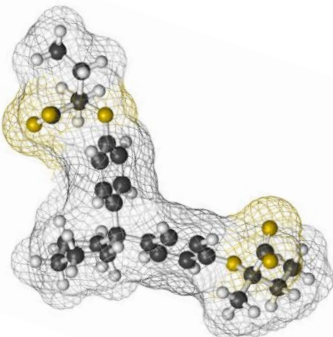
I blodet finns också små fettdroppar. De är alla täckta av proteiner och kallas därför lipoproteiner. Lipoproteinerna sköter transporten av lipider mellan kroppens olika organ, till exempel från tarmen där födans fetter tas upp, eller från levern där vi bildar fetter av olika slag som ska användas runt om i kroppen till exempel i musklerna.

Det finns flera typer av lipider men i detta sammanhang är kolesterol och triglycerider de mest kända. Man talar om det ”onda kolesterolet” LDL (Low Density Lipoprotein) och det ”goda kolesterolet” HDL (High Density Lipoprotein), vilket beror på att kolesterol i LDL är förknippat med hög risk för hjärtsjukdom, medan kolesterol i HDL skyddar mot hjärtsjukdom.

Vad menas med lipidrelaterade sjukdomar?

Det är sjukdomar som uppkommer på grund av att lipider ansamlas på fel ställen i kroppen. På grund av lipidernas brist på löslighet kan det leda till problem som till exempel åderförkalkning – eller åderförfettning som det egentligen borde kallas, eftersom det är fett som samlas i blodkärlens väggar. Det i sin tur kan leda till allvarliga sjukdomar såsom hjärtinfarkt eller stroke.

Ett vanligt begrepp i sammanhanget är blodfettsubbningar, som innebär att man har förhöjda nivåer av blodfetter eller en ogynnsam balans mellan de olika blodfetterna. Blodfettsubbningar leder ofta till ökade halter inte bara av det onda LDL-kolesterolet utan även av fettat triglycerid. Det är mycket vanligt att man samtidigt med förhöjda nivåer av triglycerider och LDL-kolesterol också har lägre nivå av det goda HDL-kolesterolet. Det är olyckligt eftersom låga HDL-nivåer späder på risken för hjärt-kärlsjukdom.



Varför är det intressant att forska på lipider och lipidrelaterade sjukdomar?

Många känner till att förhöjda värden av kolesterol är förenat med ökad risk för åderförkalkning och hjärt-kärlsjukdomar som hjärtinfarkt och stroke. Det finns sedan länge effektiva läkemedel – som ingår i gruppen statiner – vilka blockerar nybildning av kolesterol i kroppen. De tas av många människor, både i förebyggande syfte och efter till exempel en hjärtinfarkt.

Men även om man med livsstilsändringar och läkemedel lyckas sänka halten LDL kan man inte vara säker på att faran är över. Det är endast en tredjedel av alla fall av hjärt-kärlsjukdom som förhindras i dag, trots att patienterna ofta har lyckats sänka sina LDL så mycket att de inte längre borde utgöra någon risk.

”Vårt huvudprojekt Lipisense förväntas ge god effekt på extremt höga triglyceridnivåer men kan även ha gynnsamma effekter vid måttliga blodfettsubbningar som man ser till följd av ålder, vikt och typ 2-diabetes.”

Vad har lipider för roll i olika sjukdomar?

Man har sett att inte bara förhöjt LDL utan även förhöjda nivåer av triglycerider bäddar för ökad risk för åderförkalkningsrelaterad hjärt-kärlsjukdom.

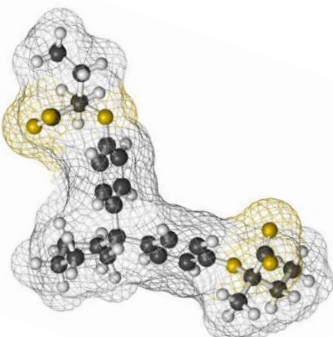
Vi och många andra tror att detta beror på en försämrad eller otillräcklig aktivitet av enzymet lipoproteinlipas (LPL). Det enzymet behövs för att spjälka triglyceriderna så att de försvinner snabbt från blodbanan och därmed inte bidrar till ökad sjukdomsrisk.

Från vår forskning vet vi att det normalt sett alltid produceras mer lipoproteinlipas i kroppen än vad som tillåts vara aktivt, det vill säga att det alltid finns en potentiell reservkapacitet av enzymet. Men aktiviteten trycks ner av kontrollproteiner, av vilka ett är ANGPTL4. När ANGPTL4 binder till lipoproteinlipas förlorar enzymet förmågan att spjälka triglycerider. Det är det här problemet som vårt huvudprojekt Lipisense fokuserar på.

Beskriv huvudprojektet Lipisense lite mer.

Det går ut på att öka lipoproteinlipasets aktivitet genom att förhindra kroppens tillverkning av ANGPTL4, vilket vi gör genom att använda en antisense-oligonukleotid, en så kallad ASO. Lipisense är en ASO, en kort DNA-/RNA-sekvens som binder in till ANGPTL4:s RNA och förhindrar tillverkningen av proteinet.

Den förväntas ge god effekt både på personer som av ärftliga orsaker har extremt höga triglyceridnivåer (personer med sjukdomen familjärt kylomikronemisyndrom, FCS) och på andra former av sjukdomar med förhöjda triglyceridnivåer (personer som lider av svår hypertriglyceridemi, SHTG).



Det största problemet med höga nivåer av triglycerider i blodet är att de kan orsaka akut pankreatit, det vill säga inflammation i bukspottskörteln. Det är ett tillstånd som är mycket smärtsamt och kan vara livshotande. Det kräver omedelbar och avancerad sjukvård. De enda behandlingsalternativen som finns i dag är sträng lågfettsdiet och att man genom något som liknar dialys tar bort fett från blodet.

Det läkemedel vi hoppas få fram i Lipisense-projektet kan även ha gynnsamma effekter vid de vanliga formerna av måttliga blodfettssubbningar som man ser till följd av ålder, övervikt och typ 2-diabetes, det vill säga förhöjda nivåer av triglycerider och LDL-kolesterol och sänkt HDL-kolesterol.

”Ett läkemedel mot leverförfettning vore ett fantastiskt verktyg för behandling av både ovanliga och av vanliga metabola rubbningar som annars riskerar att leda till allvarlig sjukdom.”

Lipigons andra projekt handlar om fettlever och sjukdomen lipodystrofi. Berätta mer.

Levern är en viktig aktör i kroppens ämnesomsättning, inte minst för omsättningen av fetter. Normalt sett ska levern inte långsiktigt lagra fett, utan om det bildas ett överskott ska fettets omvandlas till lipoproteiner som utsöndras till blodet.

Om dessa inte kan spjälkas av lipoproteinlipas i muskler och fettvävnad, eller om fettvävnaden är insulinresistent och därför inte kan lagra fett, kan levern hamna i en besvärlig situation som gör att fettets istället lagras som fett droppar i levercellerna. Man får så kallad fettlever (steatohepatit), som på allvarliga sätt stör leverns normala kontroll av kroppens ämnesomsättning.

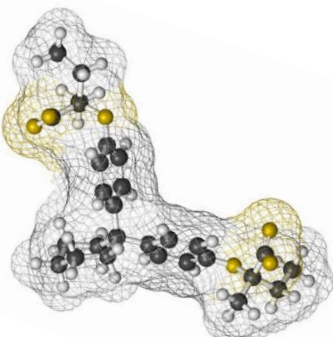
Vid lipodystrofi saknas normal, välfungerande fettvävnad helt eller delvis vilket leder till att leverns normala metabola funktioner sätts ur spel av fettinlagring. Den och hela kroppen blir insulinresistent och patienterna utvecklar tidigt typ 2-diabetes och blodfettssubbningar fastän de är påfallande magra.

Vårt projekt handlar om att med genterapi ge levern möjlighet att bryta ner ett överskott av fett. Behandlingen skulle i första hand inriktas på personer med lipodystrofi, eftersom det i dag saknas bra behandlingsalternativ för denna grupp.

Det tredje projektet handlar om dyslipidemi. Vad är det?

Med dyslipidemi menas allmänna blodfettssubbningar, som jag har pratat om tidigare.

Vårt tredje projekt är snarlikt huvudprojektet Lipisense och går ut på att höja lipoproteinlipasets aktivitet i kroppen, men här riktar vi oss mot vanliga blodfettssubbningar i stora patientgrupper. Syftet är att hitta en kemisk substans som på enkelt sätt kan ges i tablettform, sannolikt ofta i kombination med kolesterolsänkande läkemedel.



Behandlingen fokuserar på att normalisera främst triglyceridnivåerna i blodet. Det skulle minska den välkända kvarvarande risken för förfettning av blodkärlen med åderförkalkning som följd, trots effektiv sänkning av kolesterolnivåerna. Med vår tänkta behandling skulle man också skydda levern och andra vitala organ mot fettinlagring.

Vad tror du om möjligheterna till framgång i era projekt?

Jag tror att de är mycket goda, även om vi ännu befinner oss i en tidig fas. Vad gäller lipoproteinlipas är det ingen tvekan om att ett läkemedel som kan höja enzymets aktivitet när den av olika anledningar sviktar vore ett stort framsteg. Ett läkemedel mot leverförfettning vore ett fantastiskt verktyg för behandling av både ovanliga och av vanliga metabola rubbningar som annars riskerar att leda till allvarlig sjukdom.

Om Gunilla Olivecrona

- Född 1952.
- Medgrundare och styrelseledamot i Lipigon Pharmaceuticals. Operativ som seniorkonsult med fokus på vetenskapen, metoder och utveckling. Seniorprofessor vid institutionen för medicinsk biovetenskap vid Umeå universitet.
- Internationellt erkänd auktoritet inom molekylär fetthantering med fler än 200 vetenskapliga artiklar inom forskningsområdet lipider och lipidtransport i blodet.
- 1973 rekryterades hon som ung doktorand av Thomas Olivecrona till Olivecronalabbet som hade fokus på forskning om fetthantering. Här lades grunden till dagens bolag Lipigon.
- "Det är fantastiskt roligt att Lipigon blev en del av vårt forskningsarv. Både Thomas och jag är väldigt stolta över att vi har kommit så här långt med utvecklingen av företaget. Det är väl alla forskares dröm att det arbete man lagt ner och de upptäckter man gjort ska komma till nytta. Ofta är det ju ett långt perspektiv från upptäckt till, exempelvis, en ny behandlingsmetod för en sjukdom. I vårt fall kanske vi hinner uppleva en sådan framgång under vår livstid."



För ytterligare information om Lipigon, 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 sär läkemedelsstatus 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 blodfettersrubbningar) 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.

