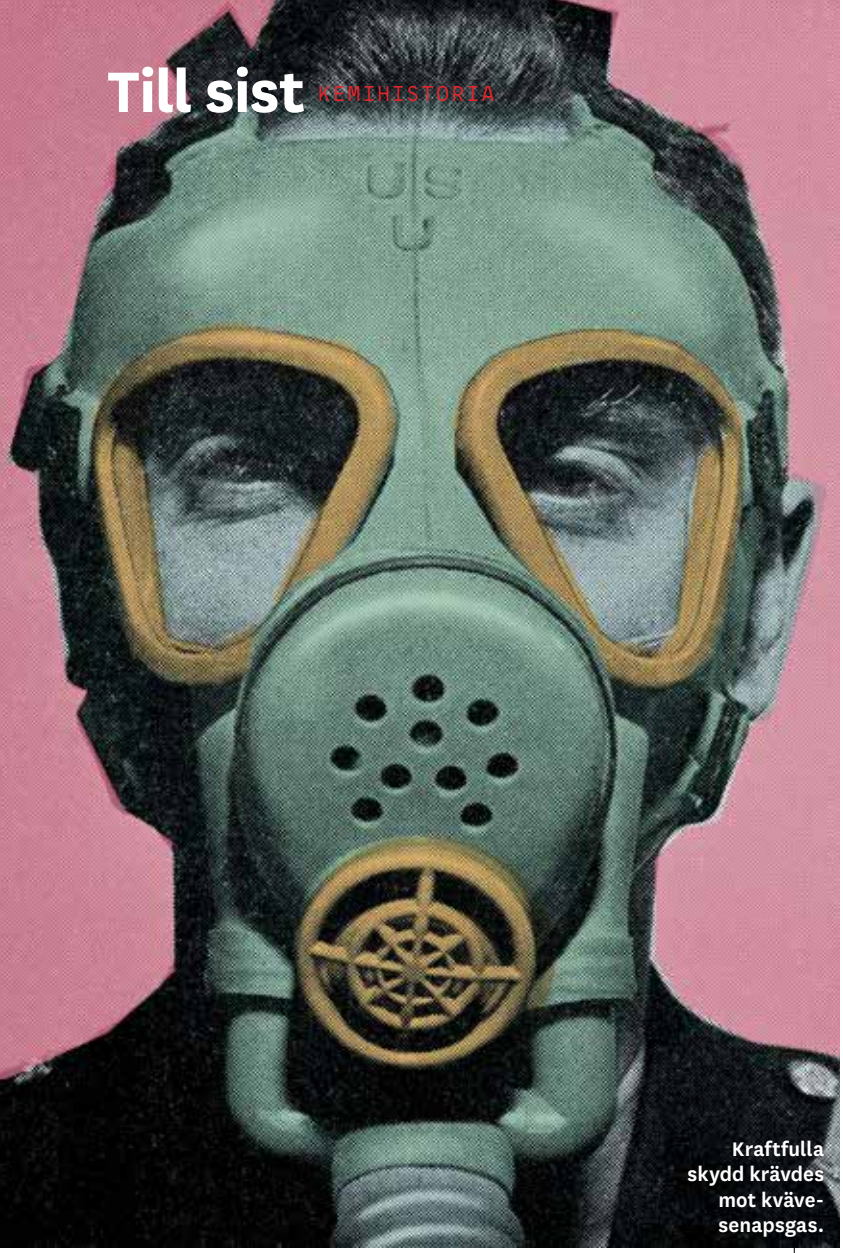

Kraftfulla skydd krävdes mot kvävesenapsgas.

Så blev den onda gasen god

Användandet av KEMISKA VAPEN har fått hemska konsekvenser, men även bidragit till nya läkemedel.

FÖRSTA VÄRLDSKRIGET (1914–1918) bar med sig användandet av kemiska stridsmedel i stor skala med fruktansvärda följder för de drabbade. Ett av dessa stridsmedel, senapsgas, orsakade mycket smärtsamma skador på hud, ögon och andningsvägar. Under mellankrigstiden utvecklades nya kemiska vapen, bland annat nervgaser och kvävesenapsgas. Den senare, mer potent än senapsgas, syntetiserades först av Vladimir Prelog 1935 och användes för att ta bort vårtor.

Förutom utveckling av nya stridsmedel skedde även forskning för att skydda sig mot kemiska stridsmedel. Två forskare vid Yale, USA, upptäckte att flera av de som exponerats för kvävesenapsgas hade väldigt låga nivåer av vita blodkroppar. Forskarnas hypotes var att även cancerceller borde vara känsliga för kvävesenapsgas. De påbörjade kliniska tester 1942 på patienter med cancerformen lymfom. Dramatiska förbättringar sågs och kemoterapin var född, men resultaten hemligstämplades och publicerades först 1946. Liknande forskning skedde samtidigt i Storbritannien med publicering 1947.

KVÄVESENAPSGASEN klorometin godkändes för behandling av flera cancerformer, bland annat leukemi 1949. Klorometin är väldigt reaktiv, den bryts ner i mag-tarmkanalen, och måste därför ges intravenöst. För att tämja reaktiviteten har andra generationens analoger skapats där en aromatisk ring kopplas på kväveatomen. Klorambucil (1957) innehåller en aromatisk karboxylsyra och melfalan (1964) aminosyran fenylalanin. Interaktionen mellan kvävets fria elektronpar och den aromatiska ringen gör föreningarna mindre reaktiva och möjliga att ge i tablettform.

Bendamustin lanserades i Östtyskland redan på tidigt 1970-tal, men godkännandet av amerikanska livsmedels- och läkemedelsmyndigheten FDA kom först 2008. Klorambucil och melphalan är bägge vattenlösliga och har likartad metabolism och verkningsmekanism. Benzimidazolkomponenten i bendamustin ökar lipofiliciteten och ger en bättre säkerhetsprofil. Uramustin (1962), där kvävebasen uracil kopplats på, tillhör tredje generationen kvävesenapsgasanaloger liksom estramustin (1981). Den senare utvecklades på det svenska läkemedelsföretaget Leo där man kopplade kvävesenapsgas med steroiden östradiol. Steroiddelen främjar passagen genom cellmembran och har dessutom antiandrogen effekt. Den används främst för behandling av prostatacancer.

SENASTE TILLSKOTTET I kvävesenapsgasfamiljen är melflufen (2020), utvecklat av svenska Oncopeptides. Här används en dipeptid för att resultera i ett derivat som är lipofilt, relativt ogiftigt och som kan passera cellmembranet. Väl inne i cellen kopplas peptiden bort av peptidaser som är överuttryckta i cancerceller. På så sätt erhålls en hög selektivitet där den giftiga kvävesenapsgasen kan utöva sin verkan inne i cancercellen. Koncentrationsskillnaden mellan cellens ut- och insida är 50-faldig, vilket minskar de svåra biverkningarna. Kvävesenapsgasderivat är starka elektrofiler som reagerar med kväveatomen i DNA-basen guanin. De två alkylerande grupperna tvärbinder DNA-strängen kovalent, vilket stör replikationen av DNA. De kan också reagera med andra kväveatomer, exempelvis med de som finns i proteiner, vilket leder till biverkningar.

I dag har vi utvecklat en omfattande palett med cancerläkemedel med vitt skilda strukturer och verkningsmekanismer, men 80 år efter introduktionen är kvävesenapsgasderivat fortfarande högst relevanta. Liksom ett mynt har en giftig substans som kvävesenapsgas två sidor. Den ursprungliga intentionen att skada byttes till att bli ett läkemedel som hjälper.

Av Johan Wennerberg, professor i organisk kemi vid Lunds universitet och ledamot i kemihistoriska nämnden.

ILLUSTRATION: ISTOCKPHOTO