Kjemokin-systemet:

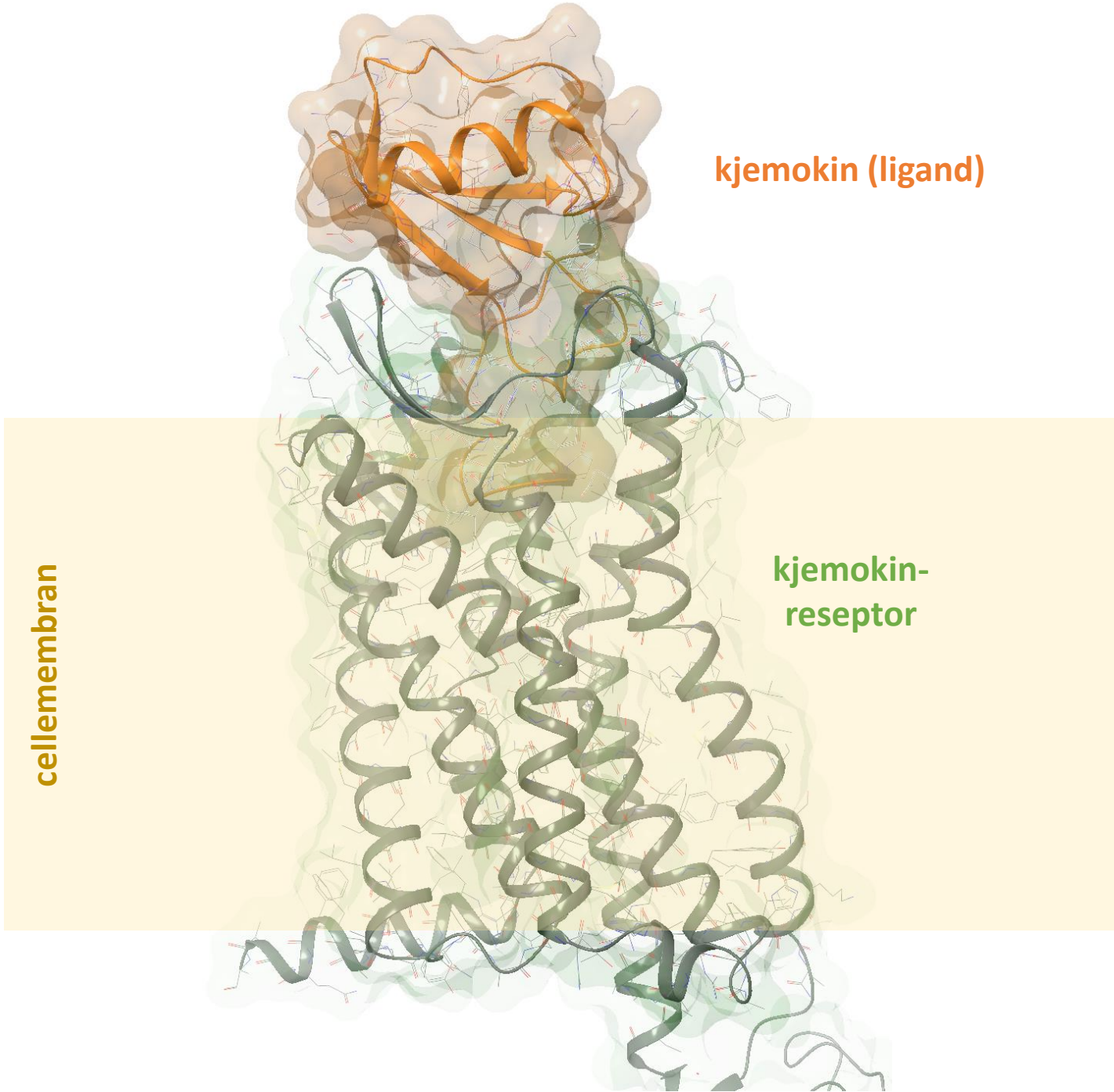
Biologi og farmakologi

Fredagsforelesning 8. april 2022

Jon Våbenø – forsker, dr. scient.

Avdeling for fag, forskning og utdanning

Helgelandssykehuset



Velkommen til forskningsforelesning

HELGELANDSSYKEHUSET
HELGELAANTEN SKÏEMTJEGÅETIE

Kjøreregler for forelesningen

NB: **Forelesningen vil bli tatt opp og lagt ut på YouTube etterpå. Hvis du ikke ønsker å komme med på opptaket, skru av mikrofon og video, og ikke del skjermen din. Du kan også velge å forlate denne forelesningen nå.**

Stille spørsmål?

Du kan når som helst bruke **Chat-feltet på Skype** til å stille spørsmål skriftlig. Du kan også **melde deg med navn** i feltet til å stille spørsmål muntlig, med påsatt lyd og evt. video.

Jeg følger ikke med på Chat-feltet underveis, men vil besvare spørsmål (skriftlige & muntlige) etter forelesningen.

Kjemokin-systemet:

Biologi og farmakologi

Fredagsforelesning 8. april 2022

Jon Våbenø – forsker, dr. scient.

Avdeling for fag, forskning og utdanning

Helgelandssykehuset

HELGELANDSSYKEHUSET
HELGELAANTEN SKIEMTJE-GÅETIE

Kort om meg

Utdannet farmasøyt (cand. pharm.) 1999

Doktorgrad i legemiddelkjemi (kjemi/farmakologi) 2004

Ansatt som forsker/forskningsleder (50%) ved HSYK

- Egen forskning
  - Farmakologisk modulering av kjemokin-systemet

- Andre forskningsaktiviteter
  - Prosjektleder for PyXy.AI-prosjektet
  - Praktisk forskerstøtte

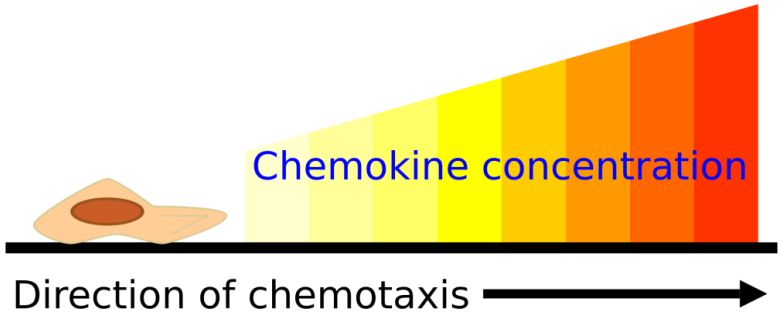
Kjemokin-systemet:

Biologi og farmakologi

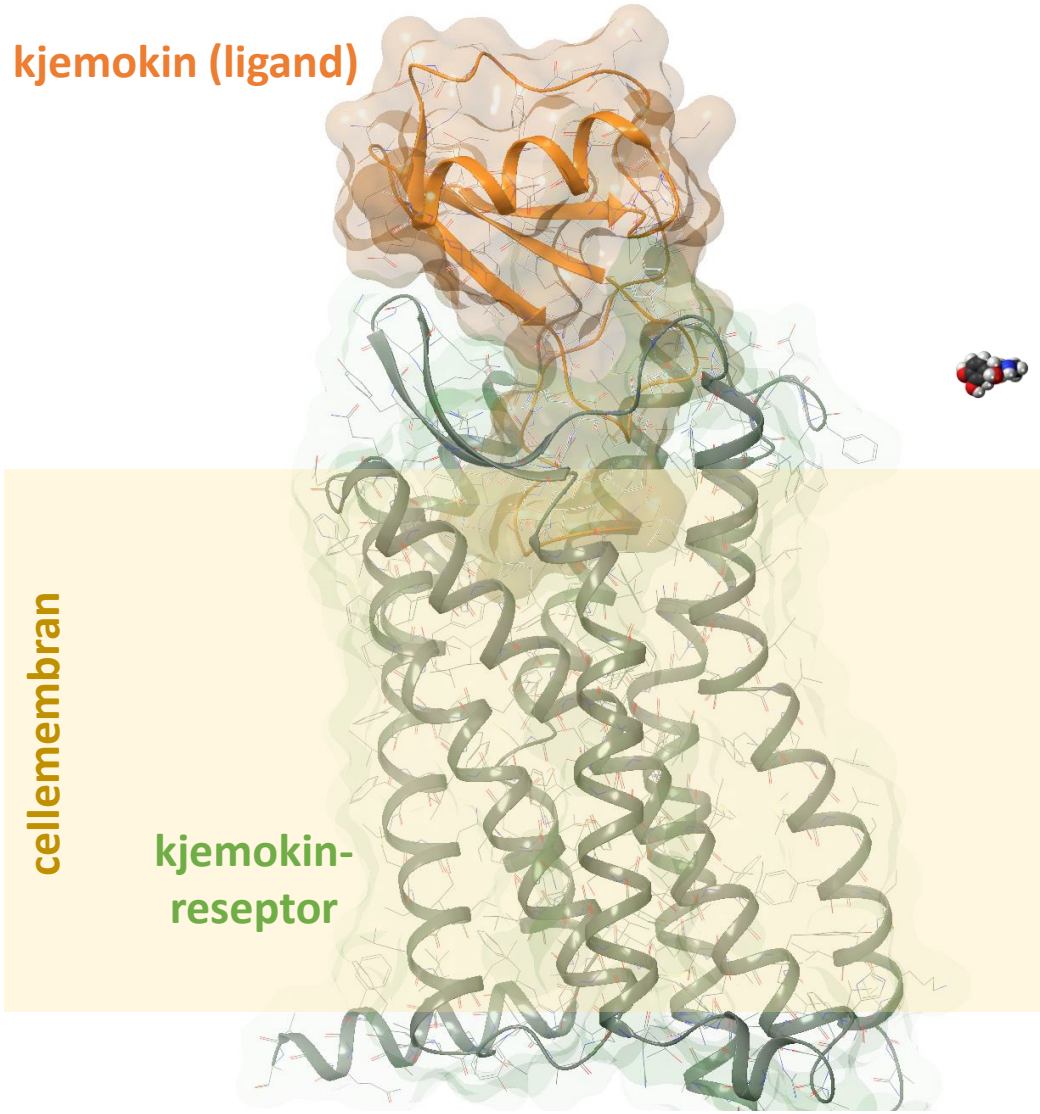
Hva er et kjemokin?

Kjemokiner = **kjemo**taktiske cyto**kiner**

- En proteinfamilie med ca 50 medlemmer som binder til egne reseptorer (GPCRs) på målceller
- Opprinnelige identifisert som mediatorer for retningsbestemt migrering av immunceller til inflammasjons-/skadested



https://en.wikipedia.org/wiki/Chemokine



Zheng et al. *Immunology* **2017**, *46*, 1005–1017

Oversikt

Det humane kjemokin-systemet

- 45+ kjemokin-ligander (L)
- 18 konvensjonelle kjemokin-reseptorer (R)
- 5 atypiske kjemokin-reseptorer (ACKR)

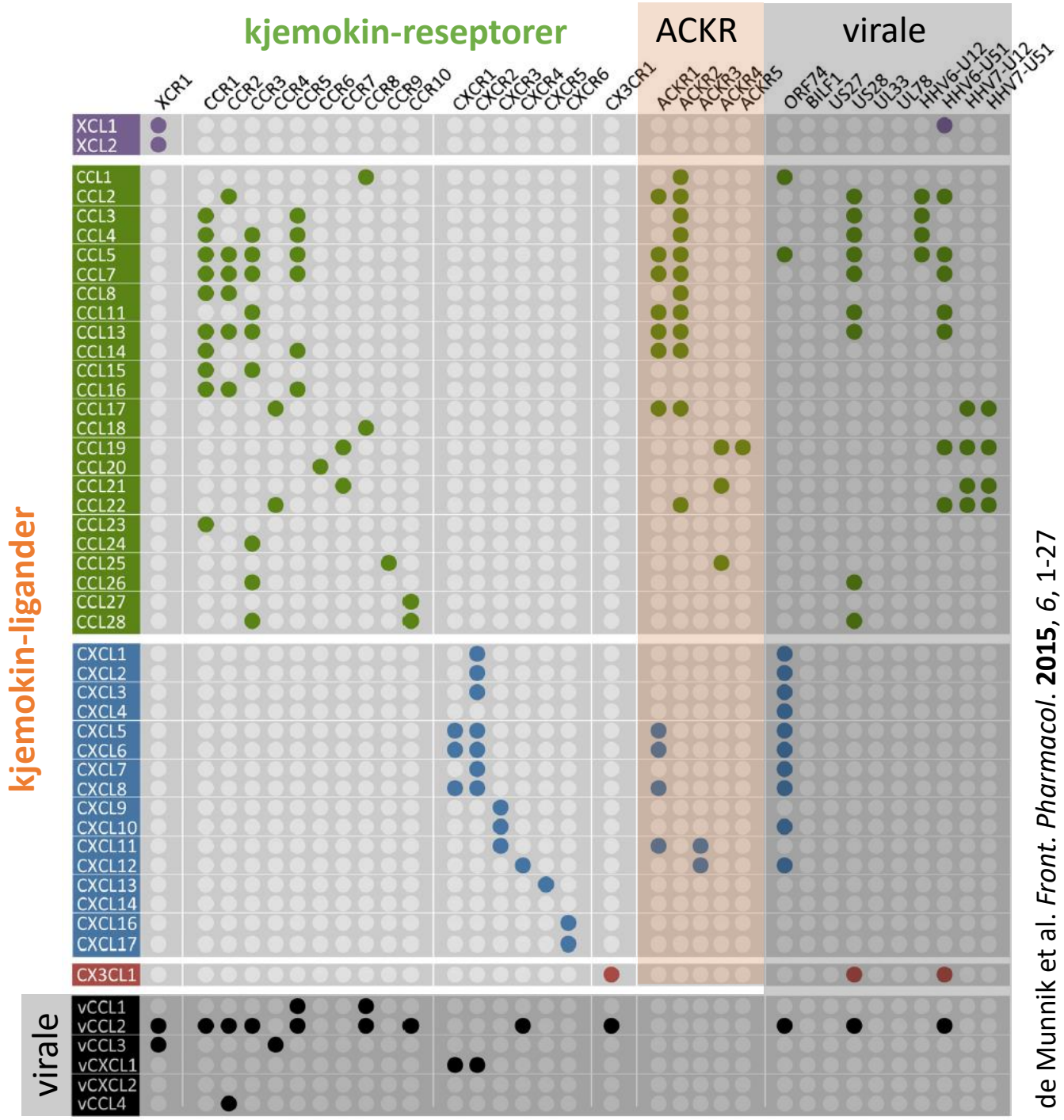
I tillegg:

- virale kjemokin-ligander
- virale kjemokin-reseptorer

Til sammenligning

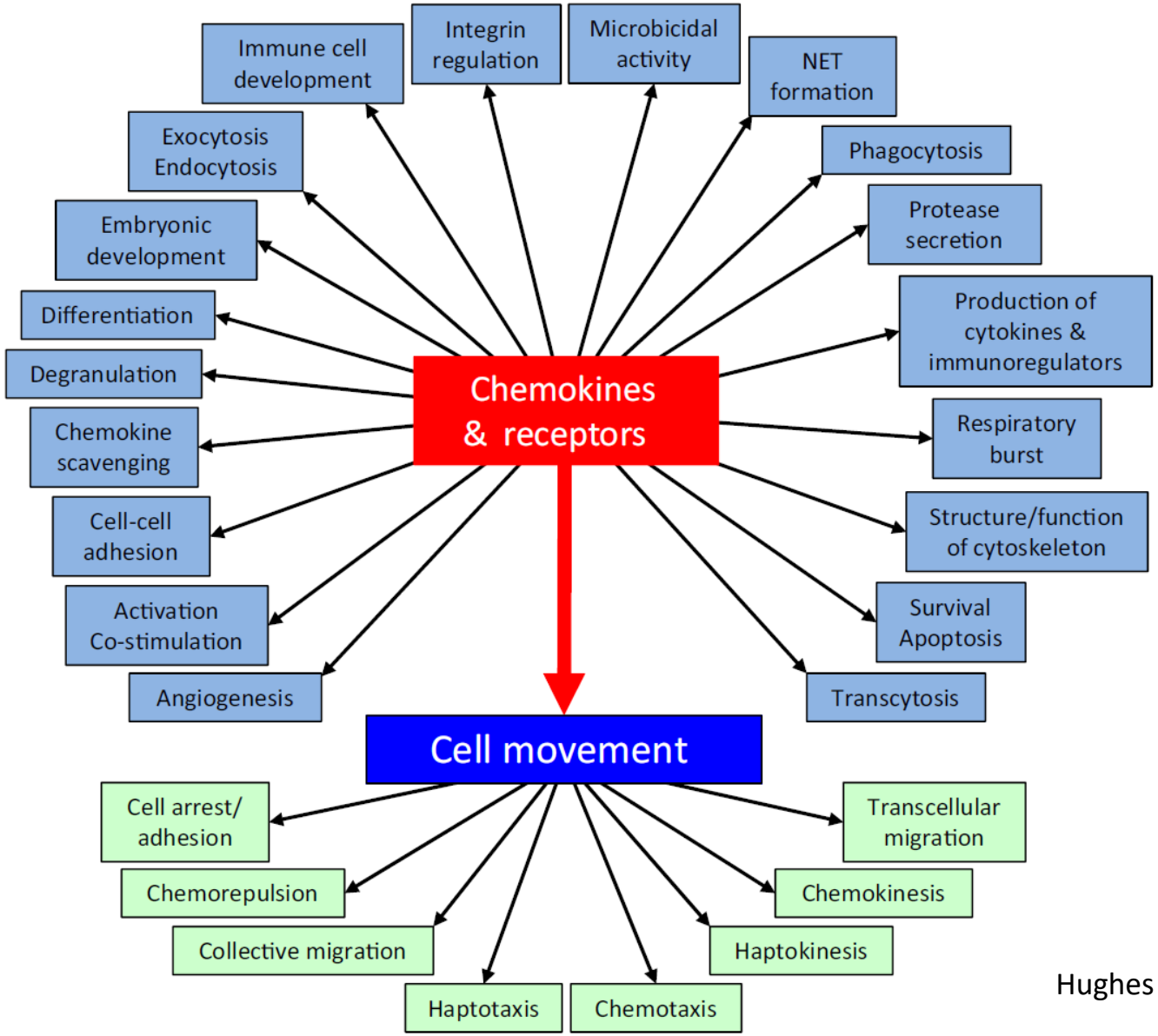
Det adrenerge system:

- 2 kroppsegne ligander
- 9 reseptorer



de Munnik et al. *Front. Pharmacol.* **2015**, *6*, 1-27

Hva gjør kjemokiner?



Hughes & Nibbs *FEBS J.* **2018**, *285*, 2944–2971

Kjemokiner og virusinfeksjoner

Chemokines and chemokine receptors during COVID-19 infection

Bariaa A. Khalil [a,b], Noha Mousaad Elemam [a,b], Azzam A. Maghazachi [a,b,*]

[a] Department of Clinical Sciences, College of Medicine, University of Sharjah, Sharjah, United Arab Emirates
[b] Immuno-Oncology Group, Sharjah Institute for Medical Research (SIMR), Sharjah, United Arab Emirates

Abstract: *Chemokines are crucial inflammatory mediators needed during an immune response to clear pathogens. However, their excessive release is the main cause of hyperinflammation. In the recent COVID-19 outbreak, chemokines may be the direct cause of acute respiratory disease syndrome, a major complication leading to death in about 40% of severe cases. Several clinical investigations revealed that chemokines are directly involved in the different stages of SARS-CoV-2 infection. Here, we review the role of chemokines and their receptors in COVID-19 pathogenesis to better understand the disease immunopathology which may aid in developing possible therapeutic targets for the infection.*

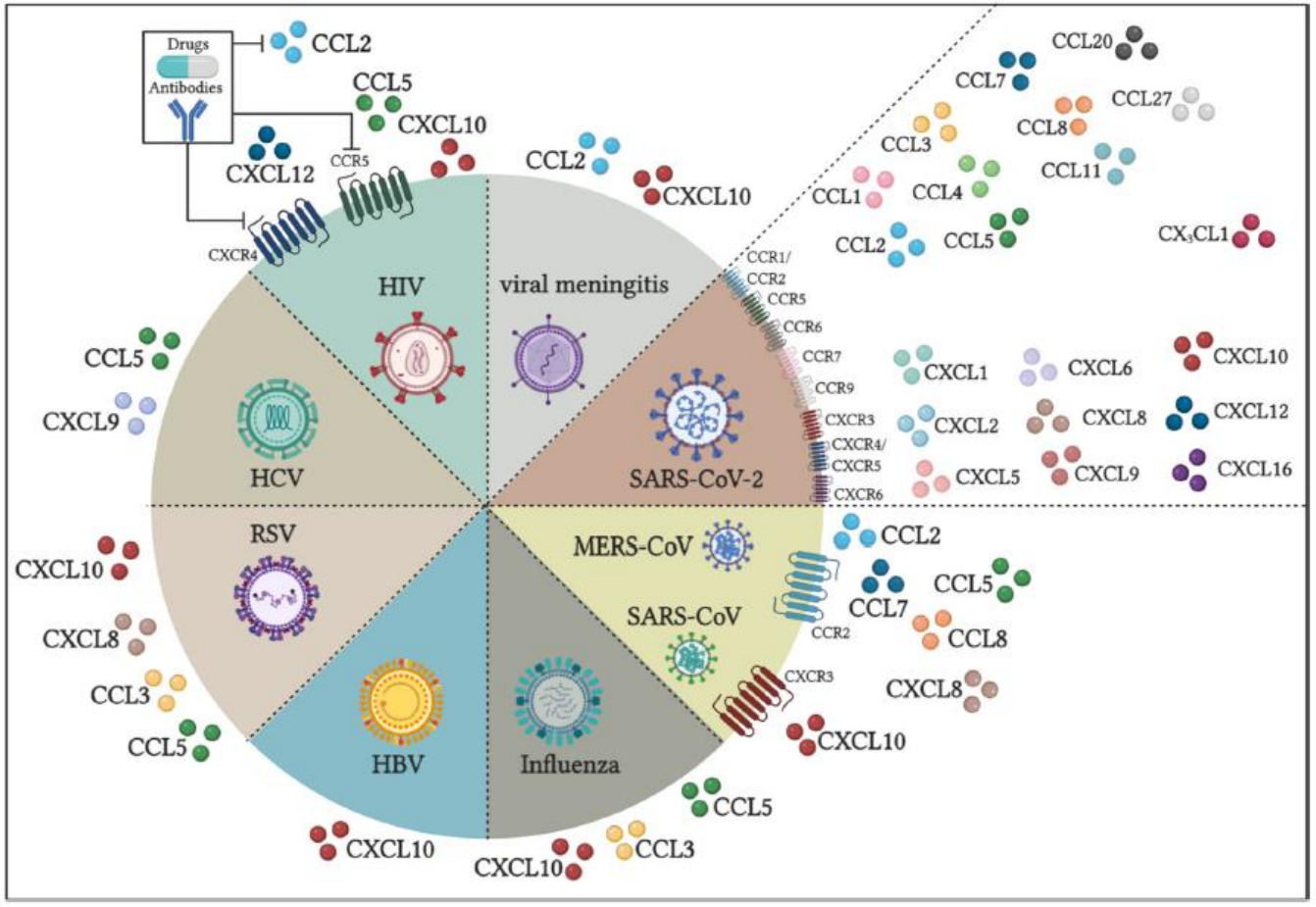


Fig. 2. Involvement of chemokines in viral infections including SARS, MERS and SARS-CoV-2. Several chemokines are involved in various viral infections such as human immunodeficiency virus (HIV), influenza, hepatitis B virus (HBV), respiratory syncytial virus (RSV), viral meningitis, and hepatitis C virus (HCV) as well as coronaviruses including SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2.

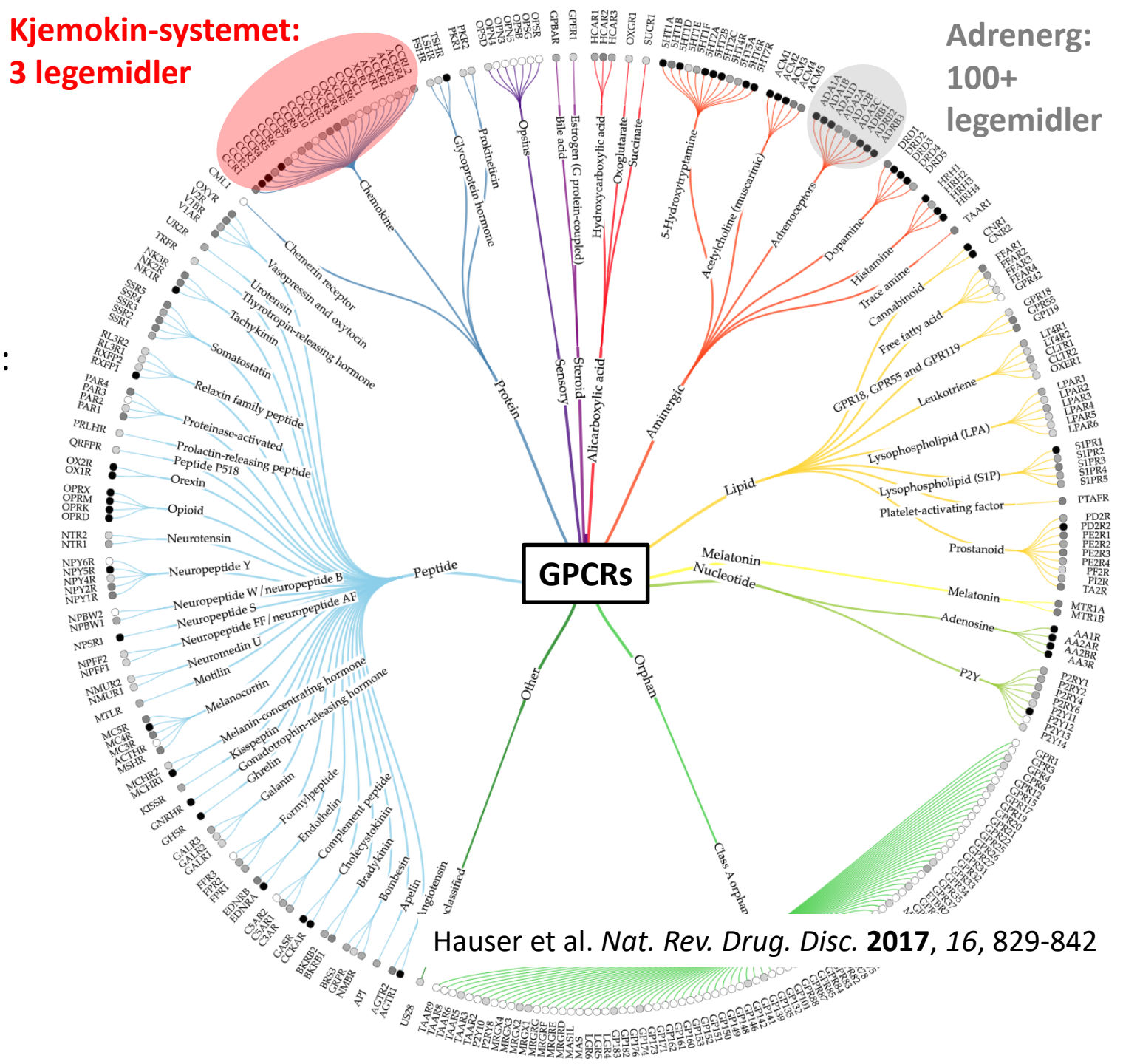
Kjemokin-systemet: Farmakologi

Mange aktuelle indikasjoner for legemidler:

- Virusinfeksjoner, inkl. HIV
- Kreftsykdommer
- Inflammatoriske/immunologiske sykdommer:
  - -astma/allergi
  - -KOLS
  - -revmatoid artritt
  - -psoriasis
  - -multippel sklerose
  - -diabetes

Men: kun 3 legemidler på markedet

Maraviroc	CCR5 antagonist
	HIV-entry
Plerixafor	CXCR4 antagonist
	stamcelle-mobilisering
Mogamulizumab	CCR4 antistoff
	T-celle lymfom



Kliniske studier

Table 1 (utdrag)
Chemokine receptor drugs launched, in clinical trials or terminated.

Therapeutic indication	Drug target	Drug name	Company	Clinical phase	Activity
HIV infection	CCR5	Maraviroc	Pfizer	Approved	Launched
Hematopoeitic stem cell mobilization	CXCR4	Plerixafor (Mozobil/ AMD3100)	Genzyme	Approved	Launched
T-cell lymphoma (and allergic diseases)	CCR4	Mogamulizumab (KW-0761)	Amgen/Kyowa-Hakko	Approved	Launched
HIV infection	CCR5	Vicriviroc	Schering-Plough	III	Terminated
Cröhn's disease, celiac disease	CCR9	CCX282 (Traficet)	Chemocentryx	III	Ongoing
Asthma	CCR3 (and IL-3/IL-5/GMCSF)	ASM8	Pharmaxis	II	Ongoing
Asthma and allergic rhinitis	CCR3	GSK766994	GSK	II	Terminated
Asthma	CCR3	GSK766904	GSK	II	Terminated
Allergic rhinitis	CCR3	AZD3778	Astra Zeneca	II	Terminated
Transplant rejection, reperfusion injury	CXCR1/2	Reparixin	Dompe	II	Terminated
COPD	CXCR2	SCH 527123	Schering-Plough	II	Terminated
COPD, asthma, psoriasis	CXCR2	SCH-527123	Pharmacopeia	II	Terminated
HIV infection	CXCR4	AMD-070	AnorMed	II	Terminated
Rheumatoid arthritis	CCR1	MLN-3897	Millennium Pharmaceuticals	II	Terminated
COPD	CCR1	AZD4818	AstraZeneca	II	Terminated
Multiple sclerosis	CCR2	INCB3284	Incyte	II	Terminated
Neuropathic pain, insulin resistance	CCR2	BMS-741672	Bristol-Meyers Squibb	II	Terminated
Pain, liver disease	CCR2	PF-4136309	Incyte	II	Terminated
Allergic rhinitis	CCR2	JNJ-17166864	Johnson & Johnson	II	Terminated
Multiple sclerosis	CCR2	MK0812	Merck and Co.	II	Terminated
Rheumatoid arthritis	CCR5	AZD-5672	AstraZeneca	II	Terminated
HIV infection	CCR5	PF-232798	Pfizer	II	Terminated
Diabetic nephropathy, lupus nephritis, rheumatoid arthritis, psoriasis, restenosis	MCP-1	Bindarit	Angelini	II	Terminated
Cancer	CXCR4	BKT-140	Biokine	II	Terminated

Solari et al. *Eur. J. Pharmacol.* **2015**, *746*, 363-367

Kjemokin-systemet: Farmakologiske utfordringer

Kompleks biologi

33+ reseptorer x 50+ ligander

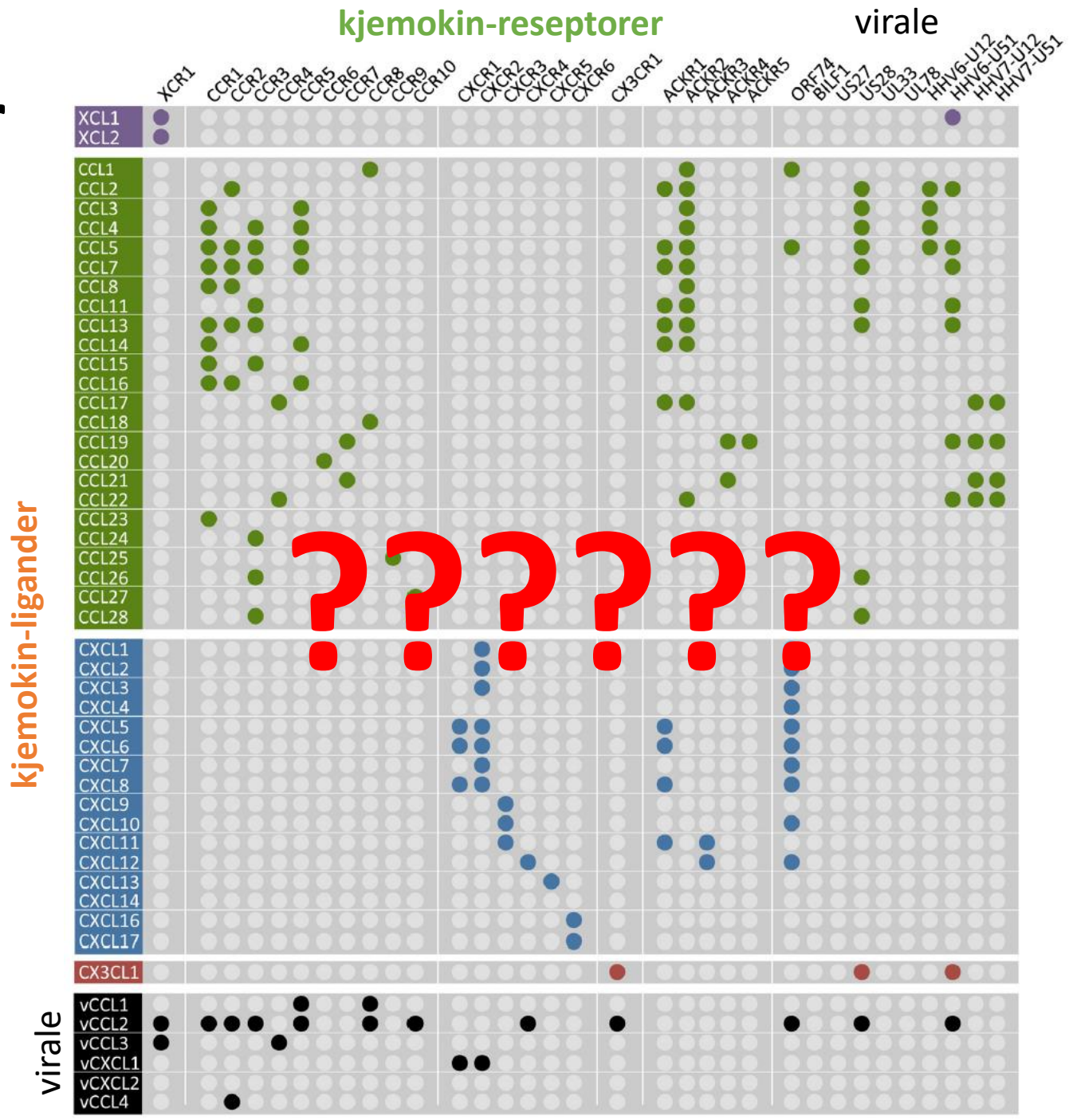
= **1650+** mulige kombinasjoner

Hvorfor skjer kun et utvalg av disse?

- Selektivitet?
- Redundans (overflødighet)?

Store/komplekse ligander

- Bindingsinteraksjoner?
- Aktiveringsmekanisme(r)?



FORSKNINGSPROSJEKT:

Farmakologisk modulering av kjemokinsystemet

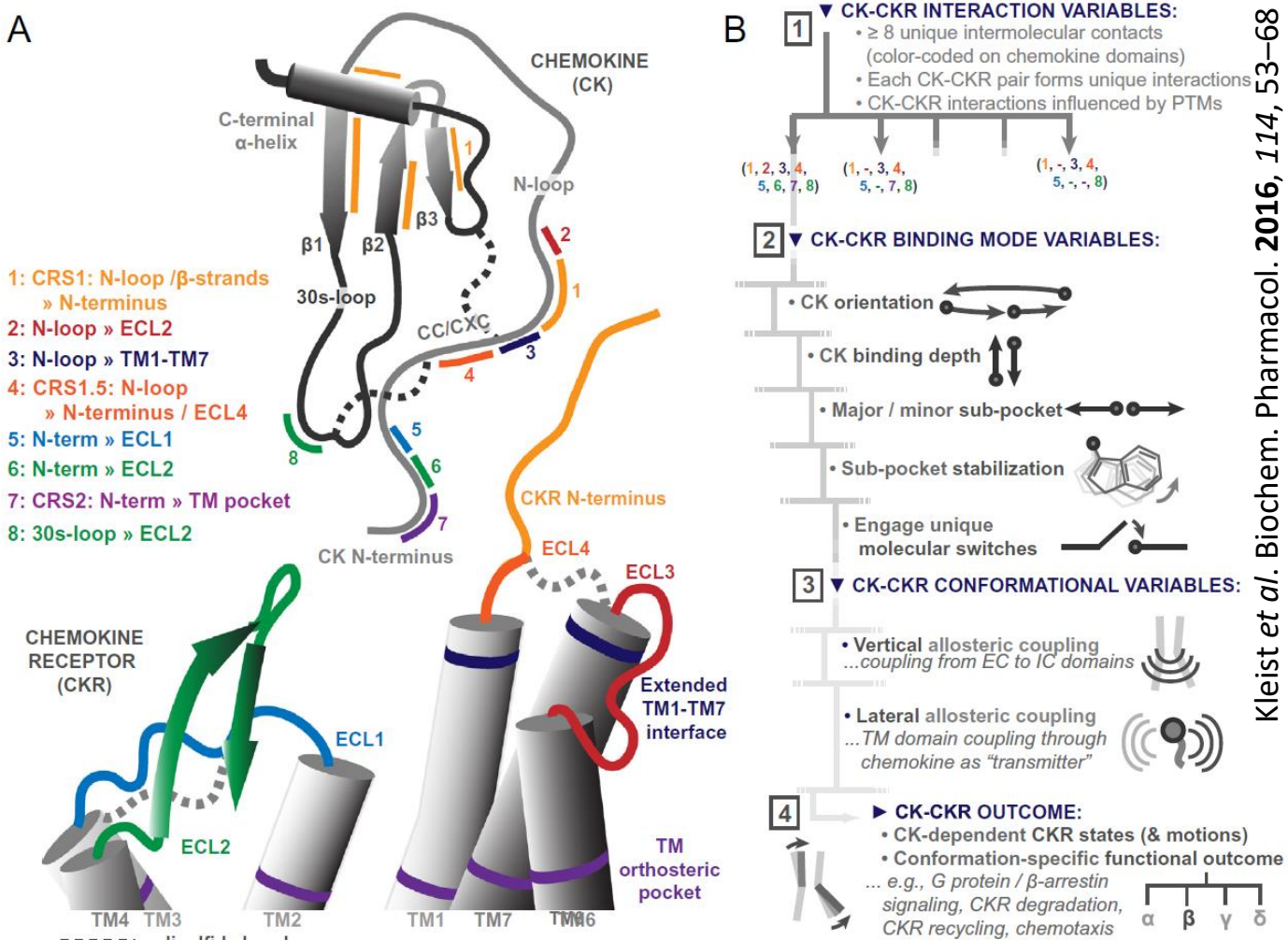
Målsetning

1) Forstå/forklare aktiveringsmønsteret på molekylært nivå:

- Bindingsinteraksjoner
- Aktiveringsmekanismer
- Kjemokin-selektivitet

2) Utnytte dette til å utvikle:

- Bedre forståelse av sykdomsprosesser
- Selektive legemidler



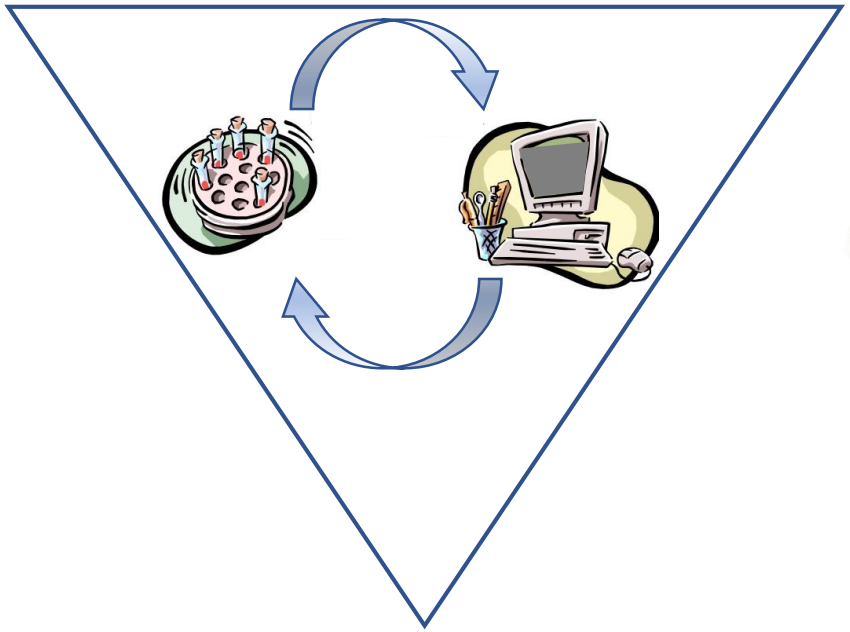
Kleist *et al.* Biochem. Pharmacol. **2016**, *114*, 53–68

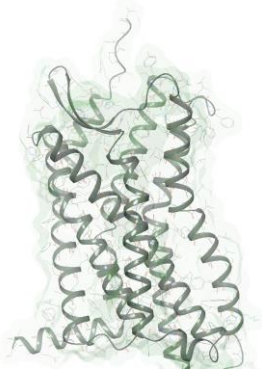
Tilnærming

Kombinerer eksperimenter (*in vitro*) og 3D-modellering (*in silico*)

Ligander

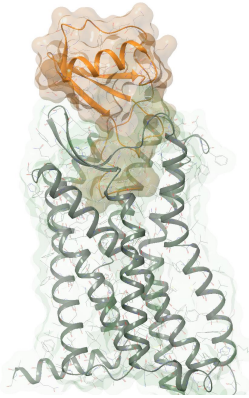
- Kjemokiner
  - wild-type
  - modifiserte
- Småmolekylære
  - legemidler
  - eksp. forbindelser





Reseptorer

- wild-type
- modifiserte (muterte)



Ligand:reseptor komplekser

- binding
- funksjon
- signalveier (bias)

https://www.nature.com/articles/s42003-021-02070-9

communications biology

ARTICLE

https://doi.org/10.1038/s42003-021-02070-9 OPEN

Biased action of the CXCR4-targeting drug plerixafor is essential for its superior hematopoietic stem cell mobilization

Astrid S. Jørgensen[1,7], Viktorija Daugvilaite[1,7], Katia De Filippo[2], Christian Berg[1,3], Masa Mavri[1,4], Tau Benned-Jensen[1,6], Goda Juzenaite[2], Gertrud Hjortø[1], Sara Rankin[2], Jon Våbenø[5,8]✉ & Mette M. Rosenkilde[1,8]✉

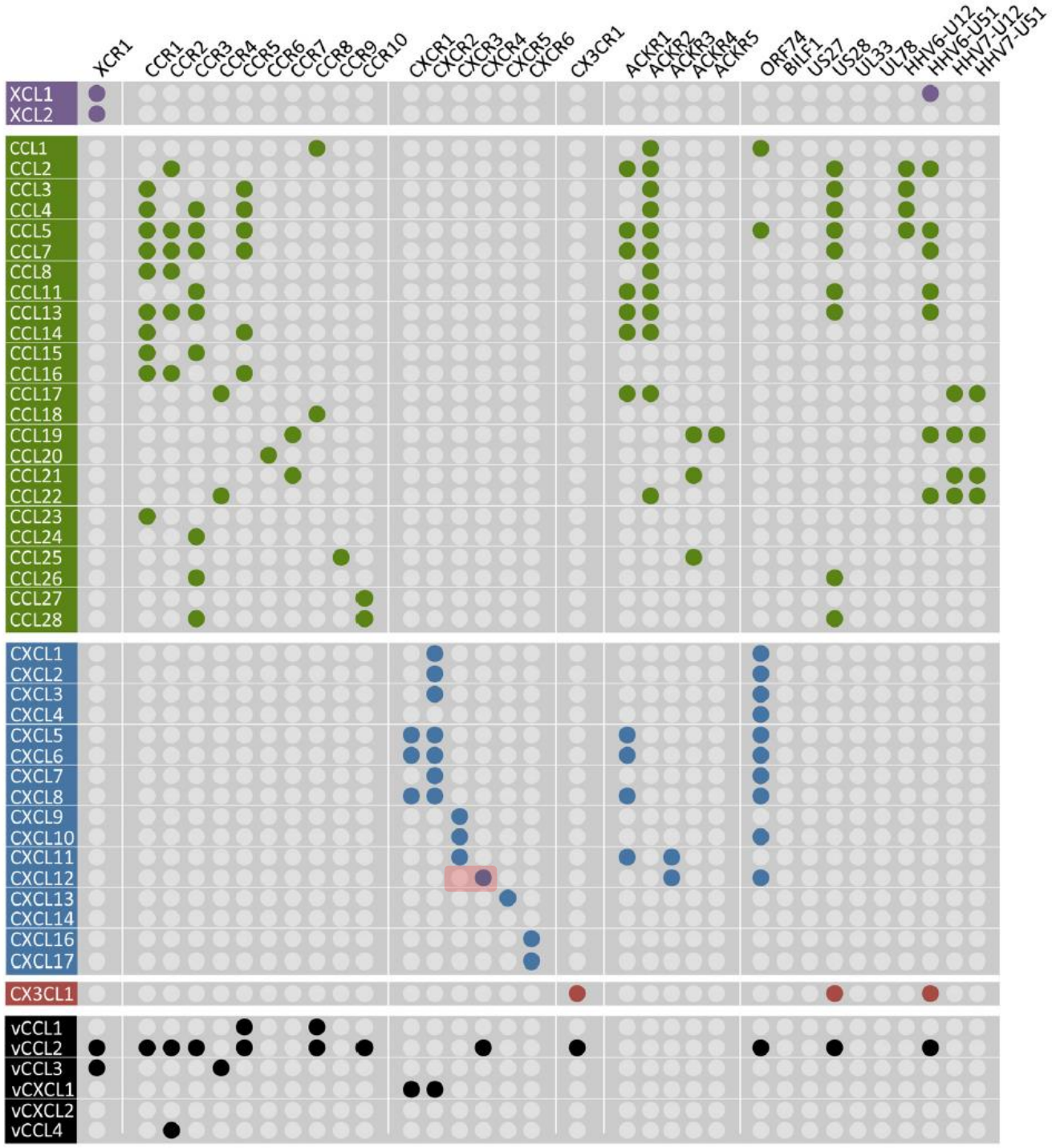
[1] Department of Biomedical Sciences, Faculty of Health and Medical Sciences, The Panum Institute, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark. [2] Department of Medicine, National Heart and Lung Institute (NHLI), Imperial College, London, United Kingdom. [3] Unit for Infectious Diseases, Department of Medicine, Herlev-Gentofte Hospital, University of Copenhagen, Herlev, Denmark. [4] Institute of Preclinical Sciences, Veterinary Faculty, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia. [5] Helgeland Hospital Trust, Sandnessjøen, Norway. [6] Lundbeck A/S, Copenhagen, Denmark. [7] These authors contributed equally: Astrid S. Jørgensen, Viktorija Daugvilaite. [8] These authors jointly supervised this work: Jon Våbenø, Mette M Rosenkilde. ✉email: jon.vabeno@helgelandssykehuset.no; rosenkilde@sund.ku.dk

Comm. Biology

- Reseptorer: CXCR4/3
- Ligander: plerixafor (legemiddel)
  AMD11070 (eksp. forbindelse)
  CXCL12

Hovedfunn:

- AMD11070 er en bedre CXCR4 antagonist enn plerixafor *in vitro*, men plerixafor har bedre *in vivo* (klinisk) effekt.
- Dette er et resultat av signal-bias, der plerixafor blokkerer en signalvei, men aktiverer en annen.
- Skyldes ulik bindingsmåte til reseptoren - bekreftet gjennom å overføre (mutere) bindingssted fra CXCR4 til CXCR3



PLOS PATHOGENS

https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1010355

RESEARCH ARTICLE

The non-ELR CXC chemokine encoded by human cytomegalovirus UL146 genotype 5 contains a C-terminal β-hairpin and induces neutrophil migration as a selective CXCR2 agonist

Christian Berg[1,2], Michael J. Wedemeyer[3], Motiejus Melynis[1], Roman R. Schlimgen[3], Lasse H. Hansen[4,5], Jon Våbenø[6], Francis C. Peterson[3], Brian F. Volkman[3], Mette M. Rosenkilde[1]*, Hans R. Lüttichau[1,2]*

1 Laboratory for Molecular Pharmacology, Department of Biomedical Sciences, Panum Institute, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark, **2** Unit for Infectious Diseases, Department of Medicine, Herlev-Gentofte Hospital, University of Copenhagen, Herlev, Denmark, **3** Department of Biochemistry, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin, USA, **4** Department of Clinical Biochemistry, Rigshospitalet, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark, **5** Copenhagen Center for Glycomics, Department of Cellular and Molecular Medicine, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen N, Denmark, **6** Helgeland Hospital Trust, Sandnessjøen, Norway

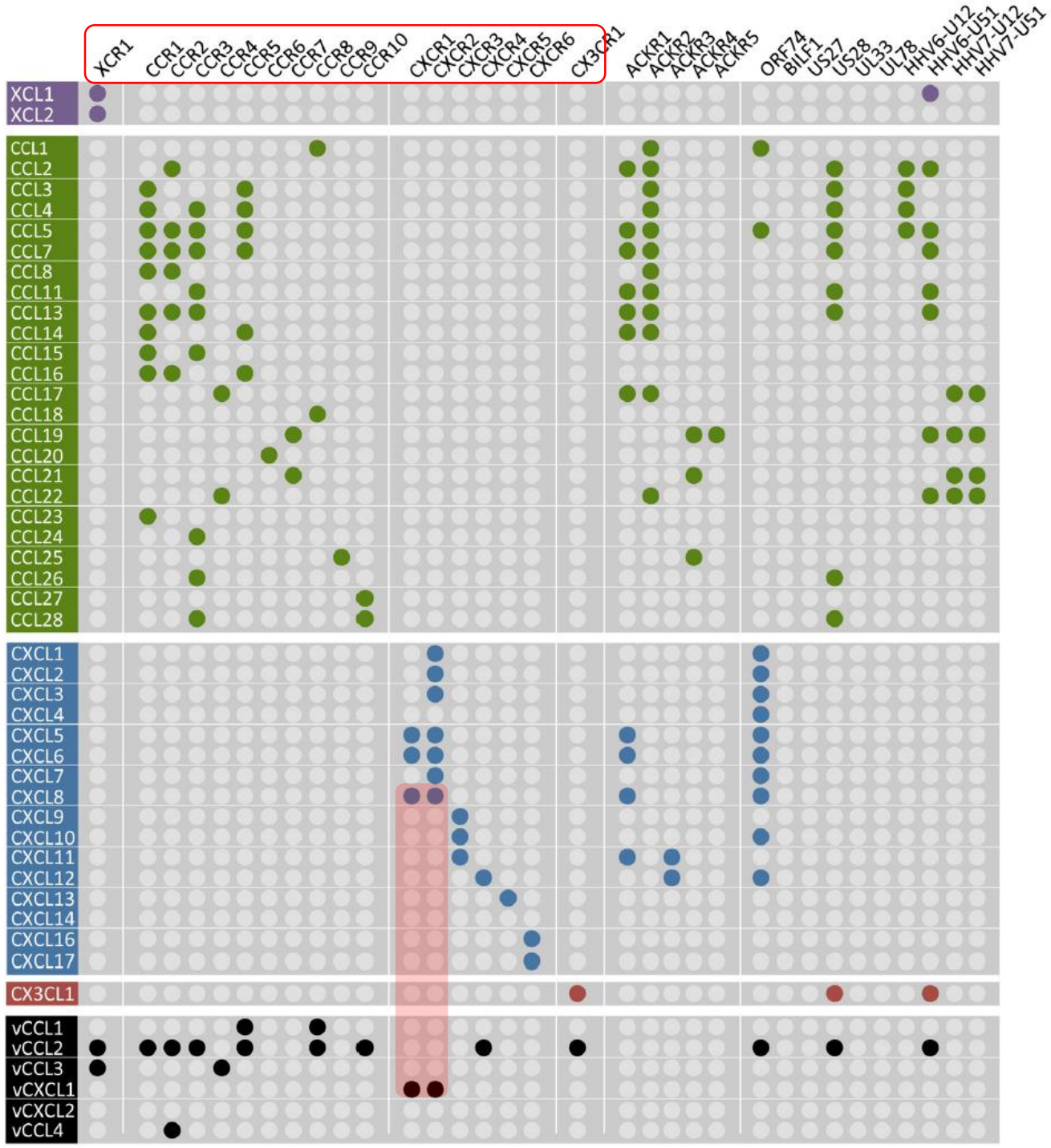
* rosenkilde@sund.ku.dk (MMR); Hans.Rudolf.von.Luttichau@regionh.dk (HRL)

PLoS Pathogens

- Reseptorer: [alle 18]
  CXCR1/2
- Ligander: vCXCL1 (14 genotyper)
  CXCL8

Hovedfunn:

- Mens $vCXCL1_{GT1}$ og CXCL8 er agonister for både CXCR1 og CXCR2, er $vCXL1_{GT5}$ en selektiv CXCR2 agonist
- De virale CXCL1-genotypene inneholder et ekstra strukturelement som ikke finnes i humane kjemokiner



RESEARCH ARTICLE | BIOCHEMISTRY

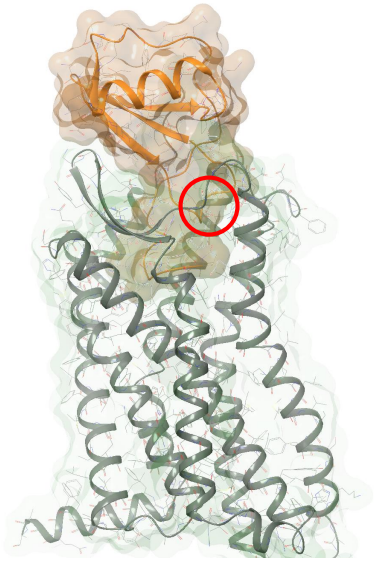
Identification of a conserved chemokine receptor motif that enables ligand discrimination

OLAV LARSEN, WIJNAND J. C. VAN DER VELDEN, MAŠA MAVRI, SARA SCHUERMANS, PIA C. RUMMEL, STEFANIE KARLSHØJ, MARTIN GUSTAVSSON, PAUL PROOST, JON VÅBENØ, AND METTE M. ROSENKILDE fewer Authors Info & Affiliations

SCIENCE SIGNALING • 8 Mar 2022 • Vol 15, Issue 724 • DOI: 10.1126/scisignal.abg7042

Extensive ligand-receptor promiscuity in the chemokine signaling system balances beneficial redundancy and specificity. However, this feature poses a major challenge to selectively modulate the system pharmacologically. Here, we identified a conserved cluster of three aromatic receptor residues that anchors the second extracellular loop (ECL2) to the top of receptor transmembrane helices (TM) 4 and 5 and enables recognition of both shared and specific characteristics of interacting chemokines. This cluster was essential for the activation of several chemokine receptors. Furthermore, characteristic motifs of the β_1 strand and 30s loop make the two main CC-chemokine subgroups—the macrophage inflammatory proteins (MIPs) and monocyte chemoattractant proteins (MCPs)—differentially dependent on this cluster in the promiscuous receptors CCR1, CCR2, and CCR5. The cluster additionally enabled CCR1 and CCR5 to discriminate between closely related MIPs based on the N terminus of the chemokine. G protein signaling and β-arrestin2 recruitment assays confirmed the importance of the conserved cluster in receptor discrimination of chemokine ligands. This extracellular site may facilitate the development of chemokine-related therapeutics.

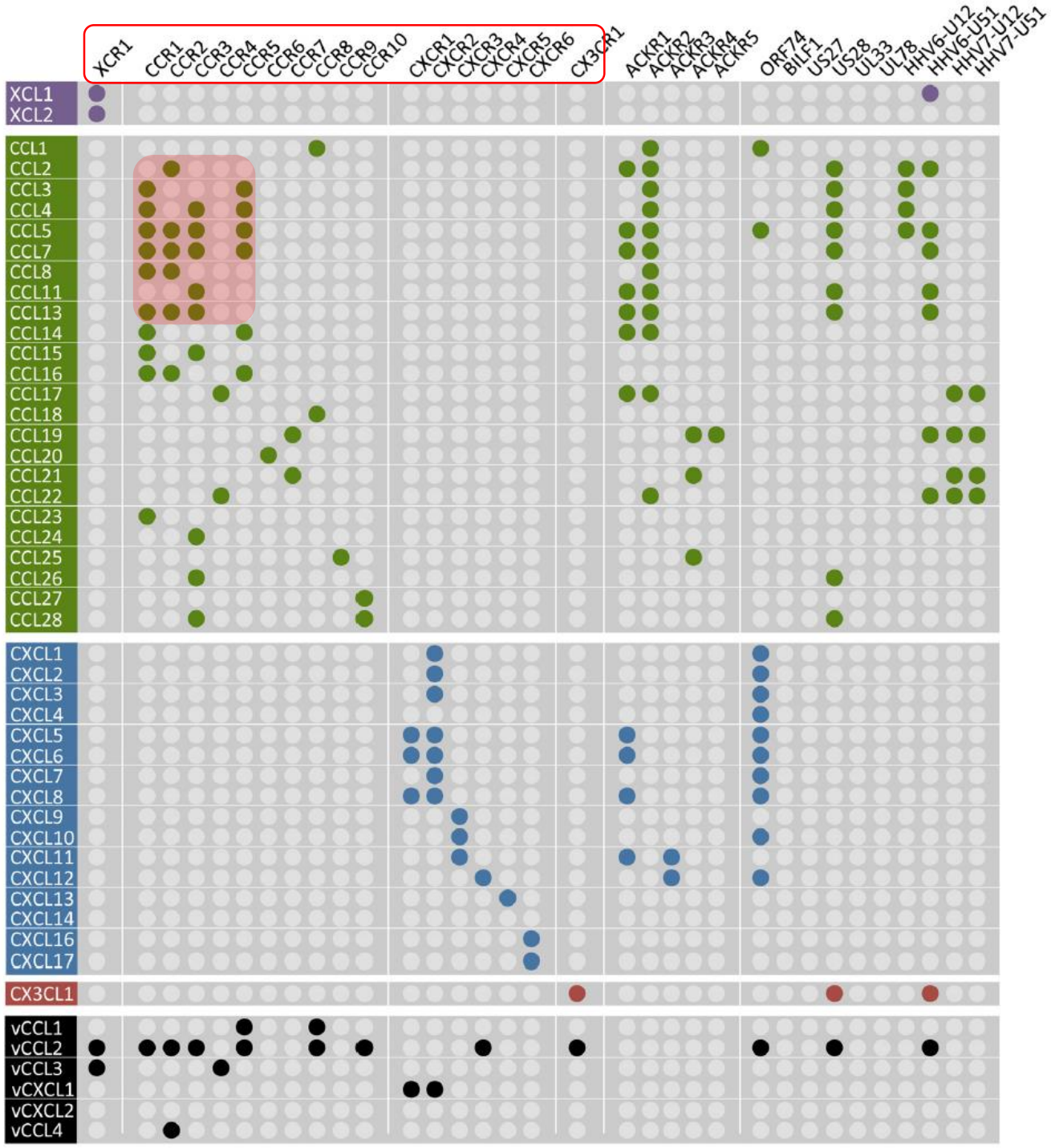
Science Signaling



- Reseptorer: [alle 18]
  CCR1/2/5
- Ligander: [mange]
  CCL2/3/4/5/7/8/13

Hovedfunn:

- Identifiserte en aromatisk reseptor-region som i stor grad er konservert.
- Viste vha. mutasjoner at denne regionen er spesielt viktig for CCR-reseptorene.
- Demonstrerte ulik avhengighet for:
  - CCL3/4/5 (MIP-kjemokiner)
  - CCL2/7/8 (MCP-kjemokiner)
  - CCL13 (MIP/MCP «hybrid»)
- Mulig bindingsregion for økt lm-selektivitet

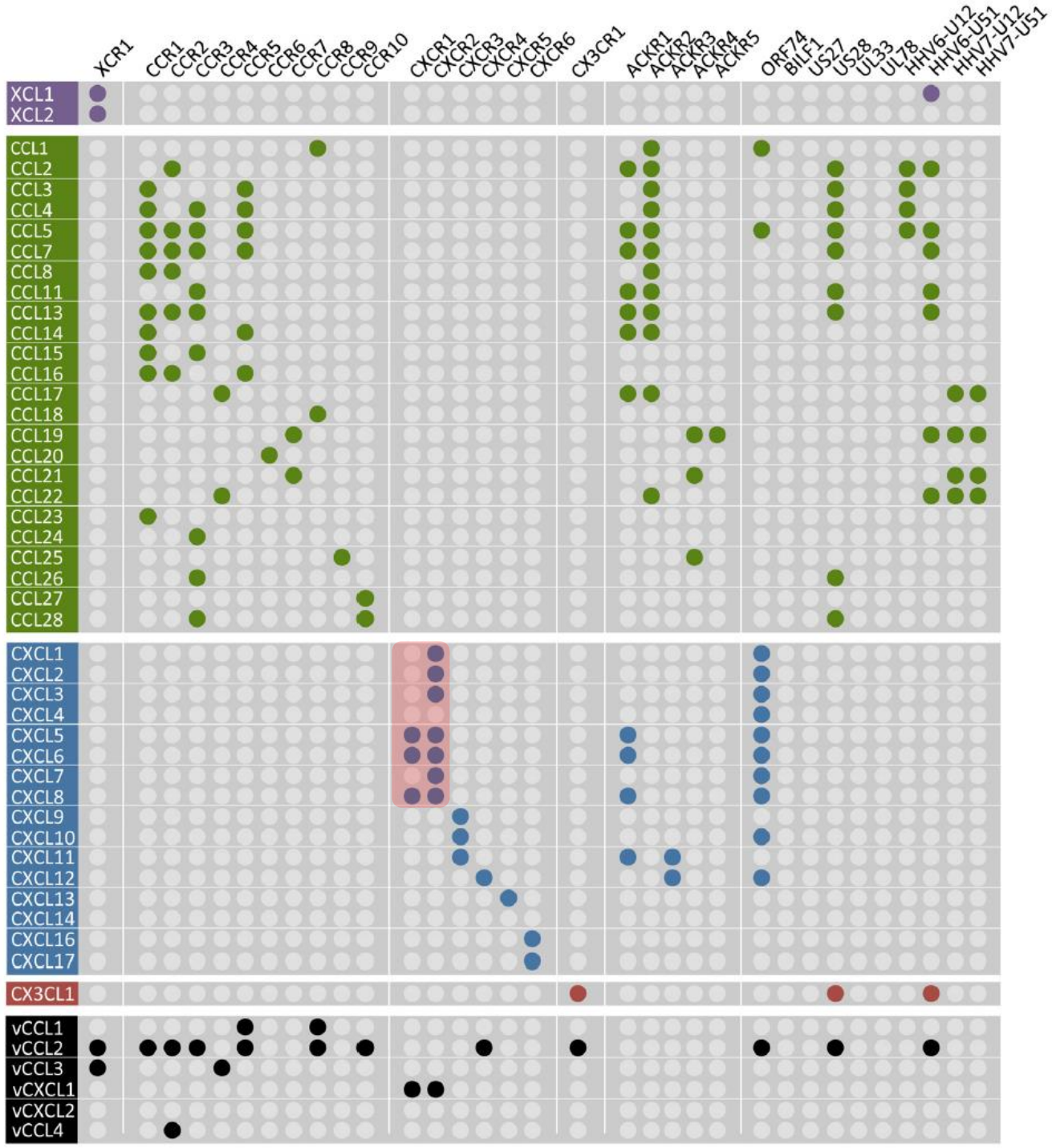


Pågående prosjekt

- Reseptorer: CXCR1/2
- Ligander: CXCL8-varianter

Problemstilling:

- CXCR1 og CXCR2 har svært like aminosyre-sekvenser, og delvis overlappende kjemokin-profil
- Likevel aktiveres CXCR2 av flere kjemokiner, og det finnes ingen CXCR1-selektive kjemokiner
- Forsøker nå å identifisere eventuelle forskjeller i aktiveringsmekanismen for CXCR1 og CXCR2.



Andre forskningsaktiviteter

PyXy.AI-prosjektet

EU-finansiert samarbeidsprosjekt mellom Israel, Tyskland og Norge:

*"PyXy is a computerized auscultation device that provides expert-level **lung and heart check-up** including auscultation of normal sounds and chest infrasound, **heart rate**, **blood oxygen saturation level**, **body temperature**, and **respiratory rate**. All analyzed by **artificial intelligence (AI)** for accurate diagnostic data."*

PyXy.AI-prosjektet ved HSYK

- Etablert samarbeid med sykehjem i Rana kommune
- Innsamling av data (helseopplysninger og lydopptak) fra:
  - Sykehjemspasienter (KOLS eller kronisk hjertesvikt)
  - Friske kontroller
- Innhentet godkjenning fra:
  - Statens legemiddelverk (SLV)
    - Regelverk for medisinsk utstyr
  - Regional etisk komite (REK)
    - Søknadsskjema
    - Forskningsprotokoll
    - Samtykkeskjemaer/oppslag
- Gjennomført opplæring av sykehjemspersonell

HSYK

- Prosjektleder: Jon Våbenø
- Studielege: Tørris Sjøset
- Adm/koordinator: Herald Reiersen

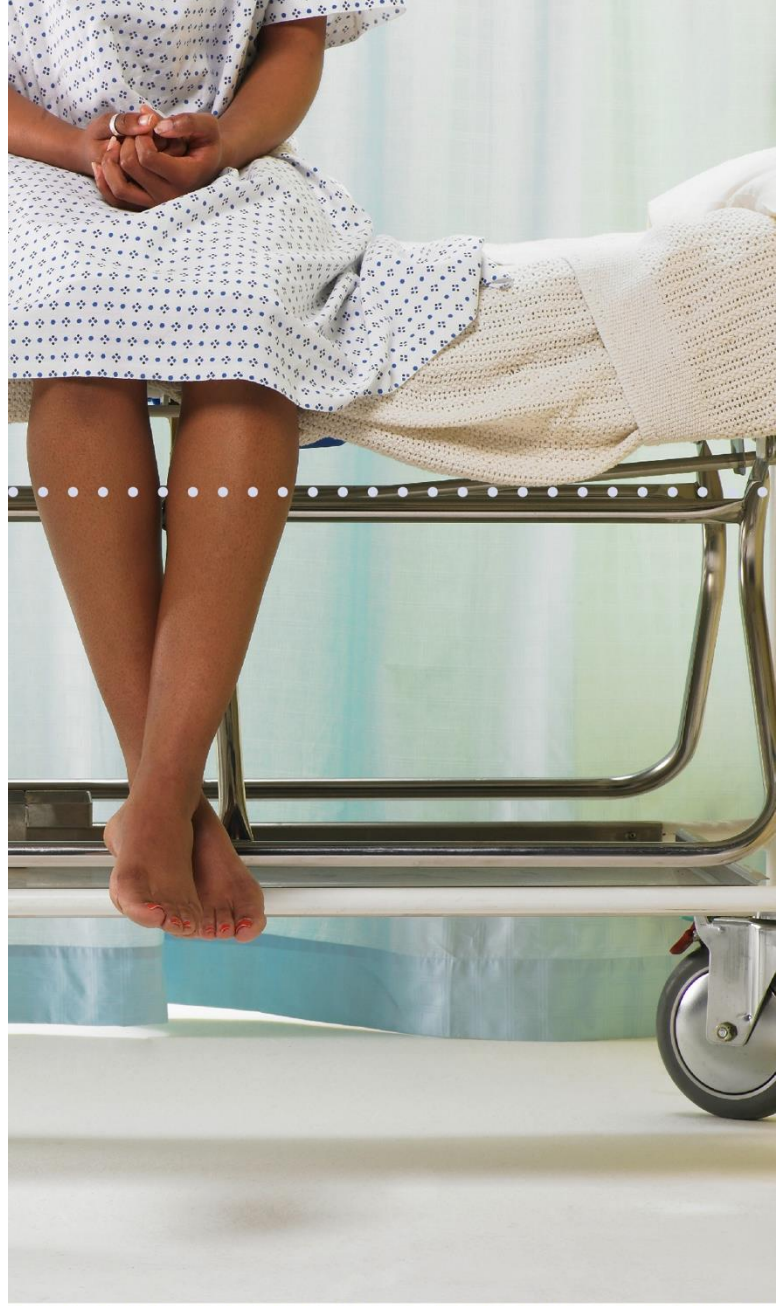
Praktisk forskerstøtte

Målsetning om å få flere klinikere ved HSYK involvert i forskning.

→ Forskningsleder-funksjon: bidra med praktisk forskerstøtte

- Ideer
- Protokoller
- Søknader
- Artikler, litteratur/referanser

Takk for oppmerksomheten!



HELGELANDSSYKEHUSET
HELGELAANTEN SKIEMTJE-GÅETIE