

Prana Biotechs nye kliniske studie af PBT2 i Huntington's chorea: kendsgerningerne



Prana Biotechs PBT2 studie i Huntington's chorea: hvad vi ved og hvad kobber har at gøre med det mutante protein

Skrevet af Dr Ed Wild den 5. oktober 2011

Redigeret af Dr Jeff Carroll; Oversat af Signe Marie Borch Nielsen

Oprindelig offentliggjort 3. oktober 2011

Prana Biotech har annonceret et klinisk fase 2-studie inden for Huntington's chorea i Australien og USA. Her er hvad vi ved indtil videre om studiet, virksamheden, midlet og venskabet mellem kobber og det muterede huntingtinprotein.

Kliniske forsøg med PBT2 annonceret

En ny international klinisk undersøgelse af et lægemiddel, der kan bremse udviklingen af Huntington's chorea, vil helt sikkert skabe begejstring. Når lanceringen af studiet falder sammen med åbningen af verdenskongressen om Huntington's chorea, og virksamheden bag forsøget hører hjemme i byen der er vært for kongressen, vil det med garanti skabe overskrifter.

Så du har måske allerede hørt, at **Prana Biotech's** stof **PBT2** vil blive testet i et internationalt klinisk forsøg, der begynder sidst i 2011 i Australien og USA. Vi vil her forsøge at give dig så mange detaljer som vi kan om forsøget og stoffet, samt undersøge de beviser der er for, at PBT2 kan virke inden for Huntington's chorea.

Studiet

Lægemiddelstudier med mennesker er opdelt i tre faser.

Fase 1 er, når raske personer gives et lægemiddel for første gang. I **fase 2**, bliver stoffet givet til patienter med symptomer for første gang, men hovedformålet er at kontrollere, at det er sikkert og ikke gør tingene værre. **Fase 3** forsøg omfatter mange hundrede frivillige, og har til formål at tilvejebringe den dokumentation der kræves for at få et lægemiddel godkendt.

Prana's PBT2-studie i Huntington's er et **fase 2**-forsøg - så overordnet set vil det være ganske lille, med hundrede frivillige deltagere. I en pressemeddelelse udtaler virksomheden, at deres mål er at inkludere omkring **15 forsøgssteder** i Australien og USA - det betyder i gennemsnit 6-7 frivillige deltagere per sted. Forsøget vil involvere mennesker med "tidlig" Huntington's chorea. Det vil groft sagt sige mennesker, der har HD-symptomer som forholdsvis milde ufrivillige bevægelser, der ikke forhindrer dem i at gå, arbejde eller fungere derhjemme.



Hver HD-frivillige vil blive tilknyttet i **seks måneder**, men fordi virksomheden endnu ikke har annonceret det fulde forsøgsdesign, kan vi ikke fortælle dig, hvor mange frivillige vil blive givet medicinen, og hvor mange der vil få en placebopille (uden lægemidlet) til sammenligning. Vi ved heller ikke, hvilke test vil blive anvendt til at vurdere effekten af lægemidlet, og om forsøget vil indebære ting som MR-hjernescanning.

En anden ukendt faktor er, hvilke forsøgssteder der vil blive valgt i Australien og USA, men Massachusetts General Hospital i Boston, USA og Johns Hopkins University i Baltimore blevet bekræftet som partnere. I betragtning af Prana's lokale placering, vil vi blive overrasket, hvis ikke også Melbourne indgår også som et australsk forsøgssted.

Selskabet har meddelt, at resultaterne forventes klar **sidst i 2013**.

Fordi det er et fase 2-forsøg, vil de vigtigste mål være at sikre, at stoffet er 'sikkert og veltolereret' - med andre ord, at det ikke forårsager en forværring af symptomer eller uventede bivirkninger - og at afgøre den bedste dosis for større fase 3-studier. Men virksomheden vil også have et håb om, at fase 2-forsøget vil give en antydning af, om PBT2 kan ændre sygdommen i den rigtige retning, for at give tiltro til at fortsætte til et dyrt fase 3-studie.

Virksomheden

Prana Biotech er en forholdsvis lille medicinalvirksomhed, der blev grundlagt i Melbourne i 1997. I hinduistisk filosofi er "prana" en stærk, mystisk kraft, der opretholder livet. Pranas forskning er lidt mere nede på jorden, men: de fokuserer på spillet mellem proteiner - de molekylære maskiner, der udfører de vigtigste funktioner i vores celler - og metaller.

Tanken om, at vores krop er afhængig af metaller lyder måske mærkeligt, men vi ved alle, at jern er afgørende for helbredet, som man ser det i Skipper Skræk-tegnefilm. Det samme er tilfældet med mange andre metaller - undertiden kaldet "sporstoffer".



Hvis metaller kan hjælpe proteiner til at gøre gode ting, kan de så også bidrage til skader forårsaget af unormale proteiner?



Proteiner og metaller: uventede venner

Jern er et temmelig godt eksempel på et vigtigt spil mellem proteiner og metaller. Vores blod transporterer ilt fra luften vi indånder til vores organer, inde i vores røde blodlegemer. Disse celler er røde, fordi de indeholder et rødt protein kaldet hæmoglobin. Men hæmoglobins evne til at binde ilt bygger på en lille mængde af jern, låst dybt inde i proteinet. Mangel på jern forårsager blodmangel, der gør folk blege og forpustede, fordi deres blod ikke kan transportere ilt nok rundt i kroppen.

Forskere er i stigende grad opmærksomme på, at mange proteiner har brug for lidt hjælp fra metaller for at få deres arbejde gjort. Men vi ved også, at proteiner kan gå i stykker, og forårsage skade. Det mutante huntingtinprotein, der produceres i celler hos mennesker med et udvidet

HD-gen, er et perfekt eksempel, men der er mange andre: Alzheimers og Parkinsons sygdom er begge sygdomme, hvor proteiner forårsager skader og danner klumper kaldet "aggregater" i hjernens celler.

Så hvis metaller kan hjælpe proteiner til at gøre gode ting, kan de så også bidrage til skader forårsaget af unormale proteiner? Det tror forskere i stigende grad på, og det er det Prana satser på.

Kobber, PBT2 og Alzheimers

Prana er særligt interesseret i den rolle, som **kobber** spiller i de skadelige virkninger som abnorme proteiner forårsager. PBT2 blev udviklet som en behandling for Alzheimers, hvor det protein, der forårsager skade (kaldet 'amyloid') bliver mere klæbrigt, når kobberatomer binder til det. PBT reducerer mængden af kobber, der binder sig til amyloid.

I et fase 2-forsøg fra 2008 med PBT2, som blev offentliggjort i The Lancet Neurology, så behandling af Alzheimers-patienter med PBT2 ud til at kunne reducere mængden af amyloidprotein i spinalvæsken, der omgiver hjernen, og stoffede forårsagede ikke alvorlige bivirkninger. Prana planlægger nu yderligere undersøgelser for at lede efter effekter af PBT2 på amyloidniveauer i hjernen, og arbejder hen imod et stort fase 3-forsøg i Alzheimers.

Hvad med Huntington's chorea?

Mulige effekter af kobber i Huntington's chorea er ikke undersøgt så detaljeret som i Alzheimers. Hvad vi ved er dog, at kobberaflejringer er blevet fundet i de hårdest ramte områder af hjernen, og huntingtinprotein har flere områder, som kobberatomer kan knyttes til.

På den internationale konference om Alzheimers sygdom og beslægtede lidelser i 2010, præsenterede professor Robert Cherny fra Prana Biotech data fra en afprøvning af PBT2 i HD-modelmus. De dyr der fik lægemidlet havde forbedret bevægelseskontrol og levede omkring 40% længere end ubehandlede mus. Denne succes i HD-modelmus er grundlaget for Pranas beslutning om at udføre et klinisk forsøg inden for Huntington's chorea.



PBT2 forsøger at forhindre kobber i at binde sig til det mutante huntingtinprotein - et muligt skridt på vejen til Huntingtons Sygdom.

PBT2 og kobber set i perspektiv

Det er forfriskende at se en ny spiller som Prana komme ind på området for Huntington's chorea-forskning, fordi det er svært at se, hvordan vi skal kunne finde og afprøve behandlinger til at sinke udviklingen af HD uden medicinalvirksomheder.

Fordi forsigtighed er et godt krydderi til optimisme, er det værd at nævne et par ting om PBT2.

Selvom resultaterne for PBT2 i HD-mus er opmuntrende, kan man ikke ignorere den kendsgerning, at alle lægemidler, der hidtil har virket i HD-mus, ikke har vist nogen effekt når de blev testede på mennesker. Selvfølgelig vil det være sådan, indtil det første lægemiddel virker i patienter - og PBT2 kan være det stof. Men fordi ingen mus er en perfekt model af Huntington's chorea i mennesker, føler mange erfarne HD-forskere nu, at et nyt lægemiddel skal testes i flere forskellige dyremodeller, før de tages videre til humane forsøg.

I henhold til vores 'ti gyldne regler' for at læse en HD-nyhedshistorie, kan vi også konstatere, at Prana's HD-museresultater blev rapporteret på en videnskabelig konference, men endnu ikke er blevet offentliggjort i et fagfællebedømt videnskabeligt tidsskrift - hvor de vil blive undersøgt nærmere af uafhængige eksperter, før en eventuel artikel bliver accepteret.

Endelig forstår vi, at enhver med HD eller som har risiko for at få det, gerne vil vide, hvad de kan gøre nu og her for at give deres hjerne den bedste chance. Men vi vil gerne påpege, at hvis kobber er vigtigt i HD, så er det ikke fordi der er for meget kobber i hjernen eller kroppen generelt. Så der er ingen grund til at tro, at begrænsning af kobber i kosten, eller indtag af kosttilskud for at fjerne kobber, ville være til gavn for mennesker med HD-mutationen.

Med disse forbehold in mente, ser vi frem til at høre flere detaljer om studiet efterhånden som de dukker op, og vi vil selvfølgelig holde dig orienteret om større udviklinger i sagen.

Forfatterne har ingen interessekonflikter. For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...

Ordliste

Parkinsons Sygdom en neurodegenerativ sygdom, der ligesom HS, involverer problemer med koordinering af bevægelse

Amyloid Det primære protein, der ophober sig i hjernen på patienter med Alzheimers Sygdom

Chorea Ufrivillige, uregelmæssige 'urolige' bevægelser, der er almindelige ved HS

Effekt et mål for om en behandling virker eller ej

© HDBuzz 2011-2017. Indholdet på HDBuzz kan frit deles under en Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz er ikke en kilde til lægefaglige råd. For mere information besøg hdbuzz.net

Dannet 23. juli 2017 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/051>