

## Nye studier giver vigtig ny viden om genhæmningssikkerhed

Tre studier af lægemidler for 'hæmning' af abers HD-gen viser at de rammer deres mål sikkert. Kliniske studier på vej



Skrevet af [Professor Ed Wild](#)

23. november 2011

Redigeret af [Dr Jeff Carroll](#)

Oversat af [Signe Marie Borch Nielsen](#)

Oprindeligt offentliggjort 14. november 2011

**G**enhæmningslægemidler har til formål at bremse eller forhindre udviklingen af Huntington's chorea, ved at fortælle celler, at de ikke skal lave det skadelige protein. For første gang har et studie vist, at genhæmning virker på det mål, som det er rettet mod, og at brugen af det er sikkert i rhesusabers komplekse hjerner.

### Genhæmning - salgstalen

Spørg en Huntington's chorea-forsker, hvad de mener er den mest lovende behandling under udvikling, og der er en god chance for, at de vil sige 'genhæmning' (på engelsk gene silencing). Vores HDBuzz-artikel 'Genhæmning: historien indtil videre' vil give dig den fulde baggrundshistorie om genhæmning - men her er en hurtig opsummering.



*En af Davidson's rhesus-aber får en godbid under en test af finmotorik. Abens halsbånd registrerer alle dens bevægelser.*

*Foto af: Nature Publishing Group*

Hver celle i kroppen indeholder to kopier af HD-genet, en arvet fra hver forælder. Huntington's chorea er altid forårsaget af den samme grundlæggende 'stavefejl' i et eksemplar af HD-genet.

Proteiner er de kemiske maskiner, der gør alle de vigtige ting i celler, og et gen er en opskrift, som fortæller cellerne, hvordan man laver et protein.

Det unormale HD-gen får cellerne til at producere et abnormt protein, som vi kalder 'mutant huntingtin'. Det er det mutante huntingtinprotein, der skader cellerne, som i sidste ende fører til symptomerne på Huntington's chorea.

Hvis et hus er oversvømmet, fordi badekarret løber over, ville den indlysende løsning være at slukke for vandet. Det er dybest set hvad **genhæmningsterapi** har til formål at gøre i Huntington's chorea - at fortælle celler at de skal stoppe med at lave det skadelige protein.

Vores gener er lavet af DNA, og når en celle laver et protein, skaber den en 'arbejdskopi' af DNA'et ud af et beslægtet kemisk stof kaldet RNA. Du kan tænke på RNA som en funktionel kopi af genet, eller et 'beskedmolekyle'.

Genhæmning går ud på, at specialdesignede stoffer klæber til HD-beskedmolekylet, og giver cellen besked på at fjerne det, snarere end at bruge det til at bygge proteiner. Resultatet er, at der bliver lavet mindre protein.

## Hvad har man opnået med genhæmning indtil videre?

Genhæmning har allerede vist sig at forsinke udviklingen af Huntington's chorea-symptomer i HD-mus og -rotter, hvilket resulterer i forbedringer af både symptomer og skade på hjernevævet, selv efter at sygdommen er begyndt. Og indtil videre tyder alting på, at en lille reduktion i huntingtinniveauet giver en vedvarende forbedring.

Indtil videre har genhæmning overvundet alle nødvendige forhindringer. Vi er nu tæt på at teste genhæmningslægemidler i HD i kliniske studier med mennesker. Et centralt spørgsmål der står tilbage er, om de er sikre at anvende.

## Vurdering af lægemiddelsikkerhed

For personer, der berøres af HD, er det fristende at skrigende "bare giv mig medicin!", fordi det føles som om, at bivirkninger fra et lægemiddel ville være at foretrække frem for et liv med HD eller i risiko for det.

Men i virkeligheden vil intet lægemiddel blive godkendt til human brug, før det har vist sig at være sikkert. HD er en langsomt fremadskridende sygdom, hvor det kan være nødvendigt at være i behandling igennem mange år. Nye lægemidler kan have uventede bivirkninger, som er endnu værre end symptomerne på HD. Og i værste fald kan et lægemiddel også accelerere sygdommen.

Så det er virkelig vigtigt at fastslå, om et lægemiddel er sikkert at bruge i mennesker, før de kliniske forsøg i patienter bliver påbegyndt.

# Hvorfor teste aber?

Sammenlignet med den menneskelige hjerne er hjernen på mus og rotter lille, og meget mere simpelt opbygget. Derudover krydser genhæmningslægemidler ikke over i hjernen fra blodet særligt nemt, så man er nødt til at injicere dem direkte i hjernen, eller i væsken omkring den. Det er et problem, der bliver arbejdet på, men det ændrer sig sandsynligvis ikke lige med det første. Så lige i øjeblikket er sådanne invasive procedurer den pris, vi sandsynligvis er nødt til at betale for at slukke for HD-genet.

Genhæmning er en ny og kraftfuld teknik, så det er vigtigt, at den bliver testet i større og mere komplekse hjerner, for at vurdere sikkerheden af både stoffet og de kirurgiske teknikker, der anvendes til at levere det.

»De behandlede dyr klarede sig ikke dårligere i de forskellige test af bevægelighed i løbet af den seks uger lange observationsperiode «

Et hold af forskere ledet af Dr. Beverly Davidson ved University of Iowa og Jodi McBride på Oregon Health and Science University er et af flere der arbejder på genhæmningslægemidler til HD. Succes med deres stof i gnavere førte dem videre til næste trin - at teste det i de mere avancerede hjerner hos primater - rhesusaber, for at være helt præcis.

Resultaterne af deres forskning - de første offentliggjorte studier af, hvor sikker brugen af HD-genhæmning er i en primat - er netop blevet offentliggjort i tidsskriftet Molecular Therapy.

Primater anvendes kun i medicinsk forskning, når der ikke er andre alternativer, og brugen af dem er strengt reguleret for at sikre, at det allermindste antal dyr bliver anvendt, og dyrene behandles så humant som muligt.

## Midlet

Genhæmningslægemidler findes i to grundlæggende "varianter" - RNA-interferens (RNAi)-lægemidler, der nøje ligner beskedmolekylet kemisk, og antisense oligonukleotide (ASO)-lægemidler, som ligner det i mindre grad, men som kan sprede sig bedre i hjernen. Disse varianter er ved at blive undersøgt på samme tid af flere hold rundt omkring i verden.

Et andet valg forskerne er nødt til at træffe, når de designer et genenhæmningsmiddel, er, om det skal målrettes mod alle huntingtin-beskedmolekyler, eller bare dem for mutant protein. Målretning mod de muterede kan være mere sikkert, men er sværere. Vi ved i øjeblikket endnu ikke, hvilken løsning der er bedst, så der bliver arbejdet på begge muligheder.

Hver af de to kopier af huntingtingenet i vores celler - en fra mor, en fra far - kaldes en *allel*. Lægemidler, der er målrettet mod netop det muterede huntingtinbudskab kaldes *allel-*

Davidsons genhæmningsmiddel er et **RNAi**-lægemiddel, der er **allel-uspecifikt**.

## Forsøget

Fordi det er et RNAi-lægemiddel, skal det sprøjtes direkte ind i hjernen. Davidsons team valgte et mål i hjernen, som kaldes putamen. Putamen er en struktur, der findes dybt inde i hjernen, og som er vigtig for bevægelseskontrol, der påvirkes tidligt i sygdomsforløbet ved Huntington's chorea.

For at hjælpe stoffet med at sprede sig yderligere, blev det pakket ind i en inaktiveret virus kaldet AAV.

Formålet med denne undersøgelse var ikke at vise, om stoffet bremser HD, men at vurdere dets sikkerhed. Så dyrene i dette forsøg havde ikke et unormalt HD-gen - de havde hver to normale kopier af genet.

Tolv rhesusaber fik indsprøjtninger - fire modtog virus, der indeholdt lægemidlet, fire fik AAV-virus, der indeholdt et placebostof, og fire blev blot injiceret med saltvand. Hver abe modtog seks injektioner på samme tid - tre i venstre putamen og tre i den højre.

Før injektionerne blev abernes finmotoriske kontrol vurderet, ved at måle hvor hurtigt de kunne fjerne en godbid fra en metalstang. Bevægelsesfølsomme kraver blev brugt til at måle, hvor meget aberne bevægede sig hver dag. En neurologisk undersøgelse svarende til den, der anvendes i HD-patienter, blev specielt designet til at afsløre eventuelle subtile bevægelsesproblemer hos aberne. Og hvad der er meget vigtigt er, at de forskere, der udførte evalueringerne, ikke vidste hvilken behandling dyrene havde modtaget hver især.

## Stoffet ramte sit mål

Seks uger efter injektionerne blev abernes hjerner undersøgt under mikroskop.

Resultaterne var gode - i de behandlede dyr havde hjernevævet tæt på injektionsstedet omkring halvdelen af den mængde huntingtin-beskedmolekyle, som de ubehandlede aber havde. Det var også opmuntrende, at der var tegn på, at stoffet havde bredt sig op og ned gennem de neuroner, der går fra putamen til de omkringliggende hjerneregioner.



*Dette studie af sikkerhed i primater, og de to andre som blev nævnt ved HD-verdenskongressen, giver vigtig ny viden om genhæmning. Der vil komme flere udfordringer, men det går godt med arbejdet.*

## **Behandlingen var sikker**

Forståeligt nok var alle aberne mindre aktive i ugen efter operationen, men dyrene der fik det aktive stof, havde det ikke værre end de andre, og de kom sig alle sammen ret hurtigt. De behandlede dyr klarede sig ikke dårligere i de forskellige test af bevægelighed i løbet af den seks uger lange observationsperiode, hvilket tyder på, at stoffet er sikkert. Og der var ingen tegn på unormal betændelse eller ekstra skader på neuroner i de behandlede dyr.

Forskerne var kloge nok til at inkludere en ekstra test for at lede efter subtile bivirkninger på abernes evne til at lære nye bevægelser - hvilket er en af putamens nøgleopgaver. Ud over den simple godbid-på-en-stang-test, indførte de en mere vanskelig prøve, hvor aberne var nødt til at fjerne en godbid fra en stang formet som et spørgsmålstegn. Heldigvis viste det sig, at dyr behandlet med lægemidlet var lige så gode som de andre til at lære denne nye opgave.

## **Var der nogen ulemper?**

Selvom forsøget var en succes hvad angår lægemidlets sikkerhed, er der et par forbehold, der er værd at bemærke. Et af de dyr, der har fået indsprøjtet placebostof, udviklede problemer med bevægelsen i sit ben - hvilket formentlig er en direkte bivirkning af injektionerne i hjernen. Dette understreger det faktum, at der ikke findes noget, der hedder simpel hjernekirurgi.

Og selvom RNAi-midlet spredes så langt som forventet, var den samlede mængde af hjernen, der blev behandlet stadig lille, og stoffet nåede ikke fjerne områder, der vides at være påvirket i HD, såsom cortex - hjernens rynkede overflade. At opskalere dette forsøg til menneskers hjerner - som stadig er meget større end abers hjerner - er en udfordring.

Endelig er det værd at gentage, at dette forsøg ikke kan fortælle os, om stoffet rent faktisk ville bremse eller forhindre HD i mennesker - aberne i dette studie havde hver to normale kopier af HD-genet.

## Man venter i flere år på et genhæmningsstudie i primater...

... og så kommer der tre på en gang.

Davidsons arbejde er det første HD-genhæmningsstudie, der er blevet offentliggjort i et videnskabeligt tidsskrift. Men på den seneste verdenskongres for Huntington's chorea meddelte to andre grupper, der arbejder med genhæmning, at de hver især har haft succes med abeforsøg.

Et hold fra University of Kentucky, der samarbejder med Medtronic, som producerer kirurgiske implantater, har studeret allel-uspecifik RNAi over seks måneder og fandt ingen væsentlige sikkerhedsmæssige problemer. I mellemtiden har Isis Pharmaceuticals i Californien meddelt at injektion af et ASO-lægemiddel i væsken i bunden af rygsøjlen - en relativt ukompliceret procedure - har produceret en 50% reduktion i huntingtin-budskabet i hele hjernen. Vi er dog nødt til at vente på de offentliggjorte resultater af disse undersøgelser før der kan drages endelige konklusioner.

## Opsummering

Det er spændende tider. Genhæmningslægemidler er allerede godkendt i en række andre sygdomme hos mennesker, og et klinisk studie med mennesker har pågået i næsten et år indenfor ALS (en motorneuron-sygdom) - der er en neurodegenerativ sygdom som HD.

Lige nu kunne vi let have været i en situation, hvor studierne omkring behandlingens sikkerhed i aber havde rejst store bekymringer om at gå videre med menneskelige patienter - men i stedet har tre forsøg vist, at stoffet rammer sit mål sikkert i store, komplekse hjerner.

Med udgangspunkt i disse succeser er planer undervejs for genhæmningsforsøg i mennesker. Det er sandsynligt, at disse vil finde sted inden for to år med små antal af frivillige patienter. Hvis tingene går godt, vil større forsøg følge, indtil der er nok beviser til at få et lægemiddel godkendt.

Men vær opmærksom: Der er masser, der kan gå galt, og vejen forude vil helt sikkert byde på flere udfordringer. Men indtil videre er tingene gået godt, og genhæmning er fortsat en favorit i jagten efter behandlinger der kan bremse udviklingen af HD.

---

*Dr. Carroll, som har redigeret denne artikel, har forsket i brugen af ASO'er og allel-specifik genhæmning indenfor Huntington's chorea. Artiklen blev skrevet uden hans input, og hans*

*forskning og publikationer indgår ikke direkte i denne artikel. Hans redigering af denne artikel har ikke ændret på dens indhold. For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...*

---

## ORDLISTE

**Neurodegenerativ** En sygdom forårsaget af fremadskridende funktionssvigt og død af hjerneceller (neuroner)

**Genhæmning** en måde at behandle HS på, hvor der benyttes målrettede molekyler, der fortæller cellerne, at de ikke skal producere det skadelige huntingtinprotein

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

**Primat** en gruppe af pattedyr inklusiv aber og mennesker

**Allel** én af de to kopier af et gen

**RNA** det molekyle, der ligner DNA, som fungerer som 'budbringer'-molekyle i cellerne, når de laver arbejdskopier af generne til proteinproduktionen

---

© HDBuzz 2011-2020. 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](https://hdbuzz.net)

Dannet 6. november 2020 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/058>

Noget af teksten på denne side er endnu ikke blevet oversat. Det vises derfor nedenfor på originalsproget. Vi arbejder på at oversætte alt materiale så hurtigt som muligt.