

## Interview: CHDI's videnskabelige hold



HDBUzz interviewer seniorforskerne fra CHDI, den største økonomiske bidrager til forskning indenfor HS i verden

Skrevet af Dr Ed Wild den 6. juni 2012

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

Oprindeligt offentliggjort 18. maj 2012

---

*I 2012 bragte lægemiddelkonferencen for Huntingtons Sygdom en heftig dosis af nyheder, spænding og optimisme for folk, der desperat venter på effektive behandlinger for HS. HDBuzz interviewede nogle af de førende videnskabelige hjerner bag konferencens arrangør, den amerikanske fond CHDI.*

### Hvad er CHDI?

Det er altid en overraskelse for os, at mange mennesker fra HS-ramte familier ikke har hørt om CHDI, når man tænker på, at de er langt den største sponsor af forskning indenfor Huntingtons Sygdom i verden.

CHDI's struktur og mission er meget usædvanlig - ikke bare inden for Huntingtons Sygdom, men indenfor ethvert forskningsområde. På mange måder ligner CHDI en kommerciel medicinalvirksomhed - de har en ledelsesstruktur, en samling af af "lægemiddelmål" under udvikling og beskæftiger forskere på jagt efter lægemidler, hvoraf mange har erfaring indenfor den farmaceutiske industri. Men CHDI er en non-profit organisation, der finansieres udelukkende af donationer, og dermed ikke har behov for at levere et økonomisk afkast til aktionærerne. CHDI's største motivation er tid, ikke penge. Helt unikt er CHDI forpligtet til udelukkende at udvikle behandlinger for én sygdom - Huntingtons Sygdom - og lige så usædvanligt, har de ingen fysiske laboratorier selv, men kører i stedet for HS-forskning gennem samarbejde med akademiske- og kommercielle forskere.



Robert Pacifici, CHDI's øverste videnskabelige leder  
Foto af: Blumenstein/CHDI

Vores interview ved 2011-konferencen dækkede CHDI's usædvanlige struktur i detaljer. I år ønskede vi at koncentrere os om hvad der er nyt og den håndgribelige følelse af spænding på 2012-konferencen omkring kommende forsøg med nye lægemidler til HS.

### En spændende tid for lægemidler

Som vores tweets og rapporter fra konferencen viser, er der en reel følelse af, at 2012 vil markere begyndelsen på en ny æra inden for lægemiddeludvikling for Huntingtons Sygdom.

Adskillige længe ventede forsøg i mennesker med genhæmning er ved at blive planlagt, og parallelt med dette er CHDI's bestræbelser på at fremstille nye lægemidler specifikt rettet mod forskellige problemer i HS skredet dramatisk fremad.

Vi startede med at spørge Robert Pacifici, CHDI's øverste videnskabelige leder, hvad der er anderledes ved disse kommende forsøg i forhold til hvad vi har set før. Han svarede, at især tre ting gør ham optimistisk. "Det første er antallet af skud på mål. Vi har en masse ting undervejs, som er på et meget fremskredent stadium. Den anden ting er mangfoldighed. Hvis vi kun fokuserede på én metode, ville jeg være virkelig nervøs, men det gør vi ikke - der er en mangfoldighed af tilgange."

Pacifici og hans ledere indenfor kemi og biologi, Celia Dominguez og Ignacio Munoz-Sanjuan, er med rette stolte af den medicin, de omhyggeligt har designet og testet. En ting, der adskiller den næste generation af eksperimentelle lægemidler er, at de er designet specielt til Huntingtons Sygdom i stedet for at være tiltænkt andre sygdomme - eller som Dominguez udtrykker det, "disse molekyler er blevet håndlavede til HS fra starten."

Den tredje ændring CHDI sigter mod, vedrører de helt basale ting, der motiverer forskerne til at køre et klinisk forsøg. "Vi har designet studierne på en måde, så chancen for succes er optimal - men hvis det ikke går", siger Pacifici, "er de stadig informative. Det vil alt sammen give resultater."

Det kræver to grundlæggende justeringer af den måde, forsøg køres på. For det første skal der være udtømmende test af lægemidlet før det anvendes til forsøg i mennesker for at sikre, at det virker som det skal. For det andet skal forsøget være udformet på en sådan måde, at resultaterne skal give mening, hvad enten de er positive eller negative.

I betragtning af de økonomiske og tidsmæssige omkostninger ved forsøg, siger Pacifici, at det er ikke nok at få et negativt resultat og ikke vide hvorfor. CHDI's forsøgsdesign inkorporerer tre lag af 'biomarkører' for at følge virkningerne af hvordan et lægemiddel påvirker dets tiltænkte mål for at opnå en "meningsfuld biologisk effekt" på sygdommen. "Det er stadig muligt, selv med disse tre ting, at lægemidlet ikke kurerer Huntingtons Sygdom, men hvis jeg ved, at jeg har ramt målet, og det ikke havde en virkning på HS, så ved jeg, at det er et mål vi godt kan gå væk fra."

Som et eksempel på CHDI's fremgangsmåde nævner Pacifici caspase-6, et enzym der menes at være involveret i at klippe det mutante huntingtinprotein i stykker til giftige fragmenter. CHDI arbejdede intensivt med at studere enzymet, og med at udvikle lægemidler til at reducere dets aktivitet. Men jo mere de undersøgte enzymet, jo mindre lovende var det til brug for en behandling, og der blev truffet den hårde beslutning at afbryde programmet. Men CHDI droppede ikke bare caspase-6, påpeger Pacifici. "Vi sørgede for, at vi lukkede projektet ordentligt, og vi offentliggjorde vores resultater, så alle andre interesserede kunne tage tråden op. Vi er kun glade, hvis det viser sig at vi tager fejl."



Studierne er designet på en måde, så chancen for succes er optimal - men hvis det ikke går, er de stadig informative. Det vil alt sammen give resultater.



## En ny tilgang

Efterhånden som genhæmning og spændende stoffer som phosphodiesterase-hæmmere (PDE-hæmmere) og KMO-hæmmere hastigt bevæger sig mod kliniske forsøg, ville det her nok være tidspunktet for CHDI at stoppe arbejdet for at finde nye mål og udvikle nye molekyler - hvis CHDI da ellers havde været en almindelig farmaceutisk virksomhed. I stedet har fonden netop præsenteret en ny tilgang til problemet med at studere og udvikle behandlinger for HS - nemlig at tage systembiologi til hjælp.

Keith Elliston er CHDI's nyligt udnævnte vicepræsident for systembiologi. "Biologiske systemer," forklarer Elliston, "har en særlig karakter, som man ikke kan forstå fuldt ud ved at se på enkelte dele isoleret. Vi er nødt til at se på samlinger af dele som en helhed, snarere end de enkelte komponenter."

Det lyder så fornuftigt, at vi egentlig undrer os over, hvorfor nogen skulle ville gøre det anderledes. Elliston går derefter videre med en historielection. "Den molekylære biologirevolution ændrede den måde, vi tænker på biologi på helt fundamentalt. Den tog os fra en tilstand, hvor vi kiggede på hvordan hele systemer fungerer, til hvor vi kunne skille dem ad i deres atomare komponenter. Men det står klart, at biologiske systemer er meget mere komplekse end som så."

Fair nok, men er Huntingtons Sygdom grundlæggende set ikke et simpelt problem - en enkelt genetisk stammen, der får hjerneceller til at dø? Ikke helt, siger Elliston. En celle med HS-mutationen har "ændret sin natur - den er ikke død, den er stadig i live, men den er fundamentalt ændret. Udfordringen er at finde ud af, hvordan den er blevet ændret, og hvordan vi kan skubbe systemet tilbage til en mere gunstig tilstand."

Elliston mener, at systembiologi repræsenterer en ny tilgang til lægemiddeludvikling.

"Konventionel visdom siger, at hvis vi laver et stof som ændrer et enkelt punkt i systemet, kan vi ændre den måde, systemet fungerer på. Men lægemidler har mange forskellige virkninger, og det kan være en samlet mængde af effekter, der skubber til systemet på en måde eller en anden."

I en vis forstand ser det ud som om, at systembiologi handler om at indse, at vi altid har beskæftiger os med systemer, måske uden at vide det. Elliston har en god analogi. "Hvis jeg tager en nål og trykker den ind mod en ballon, så springer den. Hvis jeg tager en hånd, og trykker på ballonen flere steder, så ændrer den form. Det er det samme med biologi. Jo mere forsigtigt jeg lægger pres på et system, jo mere sandsynligt er det, at jeg flytter den fra én tilstand til en anden."



Keith Elliston, CHDI's nye vicepræsident for systembiologi.  
Foto af: Blumenstein/CHDI

Åbenhed og videndeling er vigtige aspekter af CHDI's bevægelse hen imod systembiologi. Fonden har mange akademiske- og industrielle partnere, og har til formål at bygge bro over kløfter, hvor de traditionelle måder at arbejde på ikke altid gør dette godt. "Det vigtigste, CHDI kan gøre er at opbygge databasen - hvad modeller har vi brug for, hvad er sygdommens mekanismer - når vi sætter disse ting sammen og samler dem, kan vi dybest set sparke HS-programmer i gang på tværs af den farmaceutiske industri, fordi vi har styr på biologien."

## “Big Pharma”

Det har været et blandet år for den farmaceutiske industri og Huntingtons Sygdom. HS-familier blev forståeligt nok skuffede, da Novartis meddelte, at de trak stikket ud på deres projekter om neurodegenerative sygdomme, herunder deres HS-arbejde.



Vores strategi har været at sikre, at intet, som er på et kritisk udviklingstrin, ligger uden for vores kontrol.

I mellemtiden har et andet stort lægemiddelfirma, Pfizer, annonceret fantastiske foreløbige resultater fra deres samarbejde med CHDI om at udvikle PDE-medicin til at forbedre funktionen af de synaptiske forbindelser mellem neuroner. Pfizer planlægger nu et lægemiddelstudie, der kan begynde så tidligt som 2013.



Pacifici er fortsat positiv omkring den til tider uforudsigelige inddragelse af kommercielle farmaceutiske virksomheder i HS-forskning. "Fordi CHDI har den luksus, at vi kan arbejde med langvarige projekter og har de nødvendige finansielle ressourcer," siger han, "så kan vi hæve os over det. Det er skuffende, når et firma nedprioriterer ting, men vores strategi har været at sikre, at intet, som er på et kritisk udviklingstrin, ligger uden for vores kontrol. "

## Fra små frø

CHDI har genopfundet sig selv i år med et nyt logo - et træ lavet af forbundne strukturer - som repræsenterer lægemiddelmolekylers kemi, eller eventuelt Ellistons biologiske systemer. Det er et rammende billede, da de stiklinger CHDI har plantet og plejet de sidste syv år ofte har vist sig at være skrøbelige og vanskelige at dyrke. Men både inden for CHDI og i det globale samfund af HS-forskere er der en reel følelse af, at deres indsats vil blive belønnet, og al mulig grund til at tro, at de kommende forsøg med lægemidler "specielt designet med HS i tankerne", vil bære frugt. Eller i det mindste, giver nogle læ for stormen.

---

*Dr. Wild og Dr. Carrolls registreringsgebyr for at deltage i lægemiddelkonferencen blev frafaldet af CHDI-fonden, men deres deltagelse blev betalt af HDBuzz og det europæiske HS-netværk (EHDN) og dermed af fonde uafhængige af CHDI. CHDI havde ingen indflydelse på valg af emner eller indholdet af dækningen på HDBuzz. For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...*

---

## Ordlister

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

**Effekt** et mål for om en behandling virker eller ej

---

© HDBuzz 2011-2018. 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](http://hdbuzz.net)

Dannet 19. januar 2018 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/085>