

Behandling med lithium-variant får en ny chance i HS



Lithium får en ny chance til brug ved HD - med en ny måde at komme ind i cellerne på, testet i HS-mus

Skrevet af Carly Desmond den 20. september 2012

Redigeret af Dr Ed Wild; Oversat af Signe Marie Borch Nielsen

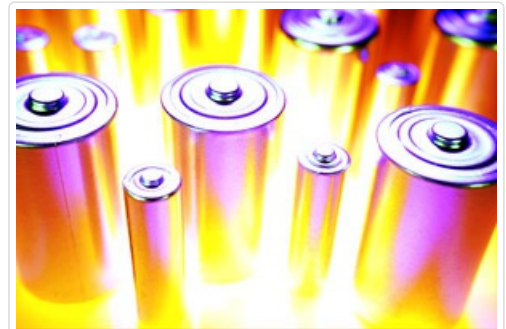
Oprindeligt offentliggjort 2. september 2012

Lithiumbehandling af Huntingtons Sygdom får endnu en chance, nu hvor nye, sikrere doseringsmetoder er under udvikling. Vil langtidsbehandling med et gammelt lægemiddel være i stand til at forhindre eller bremse neurodegeneration i HS-patienter?

En kort historie om lithium

Lithium er et blødt, sølv-hvidt metal. Da det er et af jordens naturlige elementer, hører det til en gruppe af kun omtrent 100 kemiske byggesten, der udgør alt omkring os.

Den tidligst dokumenterede brug af lithium som medicinsk behandling daterer sig tilbage til slutningen af 1800-tallet, men der gik over 50 år før dens mere almindelige terapeutiske anvendelse blev opdaget. Administrationen af små doser af metallet gav en udjævning af de følelsesmæssige højdepunkter (mani) og nedture (depression), der rammer maniodepressive mennesker - det minder om den antikke græske tradition med at tage mineralske bade fyldt med lithium for at dulme psykiatrisk mani. Lithium er stadig en af de mest effektive behandlinger for alvorlige affektive lidelser.



Lithium er en vigtig ingrediens i genopladelige batterier. Men kan det forhindre at celler bliver "overopladede" i HS?

Selv om lithium har været godkendt til klinisk brug i de fleste lande siden begyndelsen af 1960'erne, er det stadig et mysterium, hvordan det rent faktisk virker. Først nu er forskerne begyndt at forstå, hvordan lithium virker på hjernen på det molekylære niveau. Det viser sig nu, at nogle af de kemiske og biologiske processer, som man ved er påvirket i neurodegenerative sygdomme som Huntingtons Sygdom, også ændres ved lithiumbehandling.

Hvorfor kan lithium være nyttigt?

I takt med at HS udvikler sig, degenererer (nedbrydes) hjernevævet i særligt to dele af hjernen kaldet striatum og cortex. Striatum ligger dybt i hjernen, mens cortex er den krusede overflade. Striatum og cortex arbejder blandt andet tæt sammen for at styre humør og bevægelse.

I striatum findes der en meget specifik type af celler, kaldet **medium spiny neuroner** på engelsk, som er særligt modtagelige for sygdommen. Medium spiny neuroner aktiveres, når et transmitterkemikalie kaldet **glutamat** lander på receptormolekyler på celleoverfladen. I HS udvikler disse receptorer en øget følsomhed overfor glutamat, hvilket medfører at medium spiny neuronerne bliver overstimulerede.

Denne overstimulering kan igangsætte en proces, der kaldes **excitotoksicitet**, hvor kemikalier i neuronerne frigives på en uhensigtsmæssig måde, hvilket forårsager en lavine af skadelige virkninger. Hvis den akkumulerede skade er for stor, vil neuronerne dø. Excitotoksicitet er en af de mest etablerede arbejdsteorier om, hvordan neurodegeneration sker i HS.

Hvad har det at gøre med lithium? Faktisk har behandling med lithium vist sig at forhindre excitotoksicitet i dyremodeller. Endnu bedre er det, at flere undersøgelser nu viser, at lithium faktisk er i stand til at beskytte neuroner mod celledød, og måske endda fremme deres regenerering.

Det er ikke første gang, at forskere har overvejet at behandle patienter med Huntingtons Sygdom med lithium. Kliniske undersøgelser blev udført så tidligt som 1970, men med negative resultater - lithium hjalp ikke. Men set i bakspejlet havde studierne fra dengang én væsentlig faldgrube: alle patienterne var allerede meget syge, før de blev sat i behandling med lithium.

Er forebyggelse bedre?

I dag har vores forståelse af lithiums biologiske effekter ændret sig. Vi er mere interesserede i dets potentielle værdi som et forebyggende lægemiddel i stedet for som behandling af eksisterende symptomer.

I de seneste par år har flere studier i HS-musmodeller undersøgt de langsigtede fordele ved lithiumbehandling. I stedet for at vente indtil musene var blevet syge, begyndte behandlingen med lægemidlet, mens musene var unge. Resultaterne var opmuntrende. Disse undersøgelser antyder, at lithium har evnen til at bremse neurodegeneration og symptomerne forbundet med det i dyremodeller.

Ulemperne ved lithium

Ikke desto mindre stod en betydelig forhindring i vejen for at teste langvarig lithiumbehandling hos mennesker - nemlig risikoen for alvorlige bivirkninger.

Lægemiddeleksperter siger, at lithium har et meget smalt såkaldt "terapeutisk vindue". Det betyder, at patienter kræver konstant overvågning og blodprøver for at sikre, at de får den rette dosering. Det er svært at ramme det rigtige niveau af lithium i blodet, og for meget lithium kan forårsage alvorlige komplikationer. Bivirkningerne spænder fra milde påvirkninger, såsom rystelser, forvirring og kvalme, til alvorlige neurologiske problemer.

En andet potentielt større ulempe er, at langvarig behandling med lithium, selv på et terapeutisk niveau, kan føre til alvorlige sundhedsmæssige problemer såsom nedsat nyrefunktion, der tvinger patienten til at afbryde behandlingen. Dette ville være et enormt problem for HS-

patienter, som måske ville være nødt til at tage lithium i årtier.

En ny udgave af en gammel type medicin

For at overvinde de nuværende hindringer er et nyt lithiumpræparat (NP03) og et doseringssystem blevet udviklet af Medesis Pharma. NP03 er en kombination af lithium-citrat (en traditionel lithiumforbindelse) og et nyt doseringssystem kaldet Aonys®.

Hvordan adskiller NP03 sig så fra “normalt” lithium? Det er sådan, at hver celle i den menneskelige krop holdes sammen af fedtholdige molekyler kaldet lipider. Hvis celler var huse, ville lipiderne være murstenene i væggene. Indenfor kemi taler man om, at nogle molekyler er “hydrofile” (dvs. vand-elskende) eller “hydrofobe” (vand-afskyende).

Lipider er lange molekyler, der er vand-elskende i den ene ende, og vand-afskyende i den anden. Så et lægemiddel, som ønsker at komme ind i en celle, skal krydse både en hydrofob og hydrofil barriere.

NP03 letter optagelsen af lithium i celler, fordi lithium er knyttet til lipider, der kan gå i ét med cellernes lipid-“mure”. Dette betyder, at mere lithium absorberes af cellerne, og dermed behøver man mindre mængder af stoffet for at opnå den samme virkning. NP03 kan give bedre kontrol af doseringen ved langvarig behandling med lave doser lithium, og dermed reducere risikoen for bivirkninger.

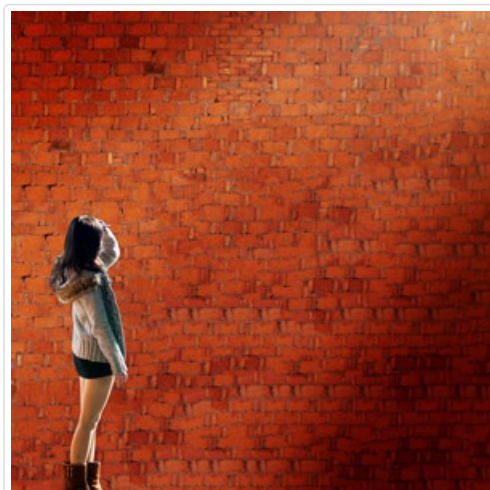
NP03 testet i HD-mus

I en ny publikation fra Dr. Michael Haydens laboratorie ved “Centre for Molecular Medicin and Therapeutics” i British Columbia, Canada, er data blevet præsenteret fra et langvarigt behandlingsstudie med NP03 i en HS-musemodel.

De mus, der blev anvendt i undersøgelsen kaldes YAC128, og har en human version af det muterede HS-gen sammen med musens normale to kopier. Når musene er omkring 3 måneder gamle, udvikler de motoriske symptomer, der ligner dem, der ses i HS-patienter, og synlig neurodegeneration opstår, når musene er omkring 9 måneder.

For at teste om NP03 havde samme neurobeskyttende egenskaber som traditionel lithium, blev musene behandlet med lægemidlet fra de var 2 måneder - altså før de første symptomer dukker op.

Resultaterne var meget opmuntrende. Mus behandlet med NP03 havde signifikant bedre motorisk kontrol sammenlignet med ubehandlede HS-mus. Striatum og dens “medium spiny neurons” blev skånet fra degeneration. Og endnu mere spændende var det, at musene trods den lange behandlingsperiode ikke så ud til at få bivirkninger af NP03-behandlingen.



NP03 er en kemisk variant af lithium, som er bedre til at komme igennem de “vægge” som beskytter vores celler

En af de mest ødelæggende aspekter af HS er, at det er en genetisk sygdom, der påvirker generation efter generation inden for familier. Men når det kommer til forebyggende medicin, kan dette faktisk være en stor fordel. Det giver nemlig en enestående mulighed for at identificere personer, der vil udvikle HS år i forvejen, og for at stoppe sygdommen før symptomerne starter.

En ny start for lithium?

I sidste ende skal vi være forsigtige med, hvordan undersøgelser udført med musemodeller fortolkes. Der er ingen garanti for, at NP03's terapeutiske fordele vil kunne genfindes i patienter med Huntingtons Sygdom, og det er ikke til at sige om der opstå uventede bivirkninger.

Målet for enhver behandling er, at fordelene skal opveje risikoen. I et forsøg på at opnå dette, tager man med NP03 et gammelt lægemiddel, der allerede er godkendt til anvendelse i mennesker, og prøver at gøre det mere sikkert. Hvis alt går vel, bør det ikke vare længe, før langvarig lavdosis lithium-behandling er klar til afprøvning i mennesker med HS-mutationen.

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

© 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

Dannet 19. januar 2018 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/092>