

## Raptor offentliggør resultater af cysteamin-studie i Huntingtons Sygdom



Raptor offentliggør foreløbige resultater fra det langvarige studie af cysteaminbehandling af Huntingtons Sygdom

Skrevet af Dr Jeff Carroll den 2. juli 2014

Redigeret af Dr Ed Wild; Oversat af Signe Marie Borch Nielsen og Mette Gilling Nielsen  
Oprindelig offentliggjort 10. april 2014

*Et molekyle kaldet cysteamin har længe været anset for værende interessant som potentiel behandling af Huntingtons Sygdom. Nu har Raptor Pharmaceuticals offentliggjort de foreløbige resultater af et studie med cysteaminbehandling af HS-patienter. Forsøget opfyldte ikke de effektmål, der på forhånd var blevet fastsat, men der er nogle interessante detaljer i resultaterne, der tyder på, at det igangværende studie fortjener opmærksomhed.*

### Trans-glu-hvad for noget?

**Cysteamin** er et kemisk stof med en meget simpel kemisk struktur. Når man fodrer celler, der vokser i en skål med det, så blokerer det aktiviteten af bittesmå maskiner kaldet **vævs-transglutaminaser** eller **vTG'er**. vTG'er er nærmest store cellulære limstifter, der klistrer proteiner sammen i store klumper.

Nogle gange er det meget nyttigt at få proteiner til at klistre sammen - dannelsen af vores hår og hud samt blodkoagulation er alt sammen afhængig af, at disse små klistermaskiner virker optimalt. Nogle gange går processen dog galt, og så dannes der klumper af protein, hvor der ikke bør være nogen.

### HS, glutamin og vTG

**Huntingtin**-proteinet, som bliver fremstillet ud fra koden i HS-genet, er kilden til de fleste af de problemer, der tilsammen forårsager Huntingtons Sygdom. Proteiner udfører det meste af arbejdet i alle cellerne i vores kroppe. De konstrueres alle ud fra vejledningen, der er kodet i generne i vores DNA.

Den mutation, som alle HS-patienter bærer, er en forlængelse af et stykke DNA i HS-genet, der består af gentagelser af tre kemiske baser, 'C-A-G'. Når cellen bruger



Cysteamine nedsætter aktiviteten af de cellulære limstifter kaldet

HS-genet til at fremstille huntingtinprotein, så fører de ekstra CAG-gentagelser til, at der indbygges en lang række af protein-byggestenen **glutamin** nær den ene ende af huntingtinproteinet.

vTG'er, hvilket man oprindeligt mente var positivt for HS-hjerneceller.

Når denne glutaminrække er længere end normalt, bliver hele huntingtinproteinet ekstra klistret. Mange celler i HS-patienter, især hjerneceller (også kaldet neuroner), indeholder klumper af klæbrigt protein, som mest består af mutant huntingtinprotein.

Klumper af klistrede proteiner har man også fundet i en række andre hjernesygdomme, herunder Parkinsons- og Alzheimers Sygdom, selvom klumperne består af forskellige ting i de forskellige sygdomme. Dette fællestræk mellem sygdommene gjorde HS-forskerne meget begejstrede, da det første gang blev beskrevet i 1990'erne.

## Speeder sammenklistring af proteiner Huntingtons Sygdom op?

Tilbage til vævs-transglutaminaser! Disse limstiftmaskiner bruger glutamin i den klæbrige kemiske reaktion, de udfører. Det er det samme glutamin, der findes ekstra af i den mutante version af HS-proteinet.

Tidligt i 2000'erne var der en bølge af undersøgelser, der viste, at vTG'er kan få mutante huntingtinproteiner til at klumpe sammen hurtigere, så cellerne lynhurtigt danner store klumper protein.

Det gav forskerne en fin model for hvordan Huntingtons Sygdom kan opstå: HS-mutationen får huntingtinproteinet til at være ekstra klistret, vTG'erne klistrer dem sammen til store klumper, hjernecellerne bliver syge og HS opstår. Dette er en spændende idé fordi forskerne ved, at simple kemiske stoffer som **cysteamin** hæmmer vTG'er, og kan dermed være nyttige som HS-behandlinger.

Hvis vi antager, at disse teorier er sande, så **burde** vi være i stand til at blokere vTG'erne med cysteamin, nedsætte ophobningen af cellulært skrald og forhindre HS. Denne idé virkede så dejligt logisk, at nogle HS-forskere skyndte sig at teste den.

Det viste sig rent faktisk, at behandling af HS-mus med cysteamin (eller fjernelse af vTG ved hjælp af nogle genetiske tricks), gjorde deres HS-symptomer bedre. Godt, ikke?

Desværre viste resultaterne sig at være ikke helt så simple. Mus behandlet med cysteamin fik det bedre, men viste **ikke** tegn på et nedsat antal af proteinklumper i deres hjerner! Stoffet havde nøjagtig den gavnlige virkning, som forskerne forudsagde at det ville have, men det synes ikke at virke på den måde, de havde regnet med.



Vi tænker, at lægemidlet måske ville virke hvis det blev afprøvet i den rigtige gruppe mennesker, men vi kan ikke være sikre på

## Mål og mekanismer, hvem har brug

## for den slags?

Når forskere udvikler lægemidler, taler de ofte om at lægemidlet har et **mål** og at det virker via bestemte

**mekanismer**. Et "mål" er den specifikke del af cellen, som

man forsøger at få medicinen til at binde sig til. I dette tilfælde antog man, at målet for cysteamin er vTG'er - maskinerne, hvis arbejde man forsøger at ændre med et lægemiddel.



Vi designer medicin til at holde sig til bestemte mål fordi vi forsøger at påvirke en særlig "mekanisme". En "mekanisme" er den cellulære proces, som du tror, du har brug for at hæmme eller stimulere for at få cellerne til at fungere bedre.

I dette tilfælde var den foreslåede mekanisme for cysteamin, at det ville blokere vTG'erne, hvilket ville resultere i mindre sammenklumpning af det mutante HS-protein, og at cellerne ville blive sundere som følge heraf.

HS-mus behandlet med cysteamin fik det bedre, men havde ikke færre klumper af protein. Det tyder på, at stoffet havde en gavnlig effekt, men at den foreslåede mekanisme sandsynligvis var forkert.

Betyder det noget? Der er blevet udviklet mange lægemidler igennem årene, hvis mekanisme man ikke umiddelbart kendte. Folk tyggede på piletræs bark i årtusinder som smertelindring uden at forstå, at det indeholder stoffet acetylsalicylsyre, som kan modvirke betændelse.

Men hvis vi ønsker at udvikle bedre lægemidler, så hjælper det, hvis vi forstår deres mekanismer. Denne viden kan forskerne i laboratoriet bruge til at fremstille nye og bedre varianter af stoffet.

Et lægemiddel hvor man ikke kender virkningsmekanismen er bedre end ingenting, men det er ikke det bedst tænkelige scenarie for en lægemiddelforsker.

## Cysteamin "gøder" hjerneceller?

I 2006 fik en forskergruppe ledet af Sandrine Humbert fra "Institut Curie" i Frankrig en ny idé om hvilken mekanisme, der kunne ligge bag virkningen af cysteamin. Hendes gruppe behandlede mus med cysteamin, og fandt ud af, at det øgede niveauet af et virkelig vigtigt stof, der på engelsk hedder brain-derived neurotrophic factor eller **BDNF**.

BDNF virker som "gødning" for hjernecellerne, og man har en teori om, at nedsatte niveauer af BDNF kan bidrage til udviklingen af Huntingtons Sygdom. Så hvis cysteamin øger BDNF-niveauet i hjernen, så underbygger det denne teori rigtig godt.

Hvilken af mekanismerne, der spiller ind når mennesker tager cysteamin er endnu uklart og er noget, der skal følges op på i det fremtidige arbejde med dette lægemiddel.

## Planlægningen af CYST-HD-studiet

CYST-HD-studiet var designet til at teste, om cysteamin kan bremse udviklingen af HS. Der deltog 96 HS-patienter i studiet, som foregik på “Centre Hospitalier Universitaire d'Angers” i Frankrig.

Studiet blev planlagt til at vare i 3 år, hvilket er længere end de fleste HS-forsøg af denne type. Det er en god idé, da det giver en længere periode til at vise om lægemidlet har en effekt, hvilket kan være nødvendigt for en langsomt fremadskridende sygdom som HS. De nyligt offentliggjorte resultater er fra undersøgelsens første halvdel - det er altså 18 måneder siden, at alle patienterne begyndte behandlingen.

Hver af de 96 patienter fik enten et mærke af cysteamin kaldet **RP103** fremstillet af **Raptor Pharmaceuticals** eller tilhørte en kontrolgruppe, der fik piller kaldet **placebo** uden noget virksomt stof. Lægemidlet lader til at være uden særligt slemme bivirkninger, da 89 ud af 96 patienter fortsatte med at indtage deres tildelte lægemiddel i alle 18 måneder.

Et andet interessant aspekt ved denne undersøgelse er, at man efter de første 18 måneder lod alle patienter i studiet tage RP103. På den måde kunne alle få fordel af en eventuel positiv effekt af stoffet, og ingen patienter ender med at skulle tage placebo i hele 3 år.

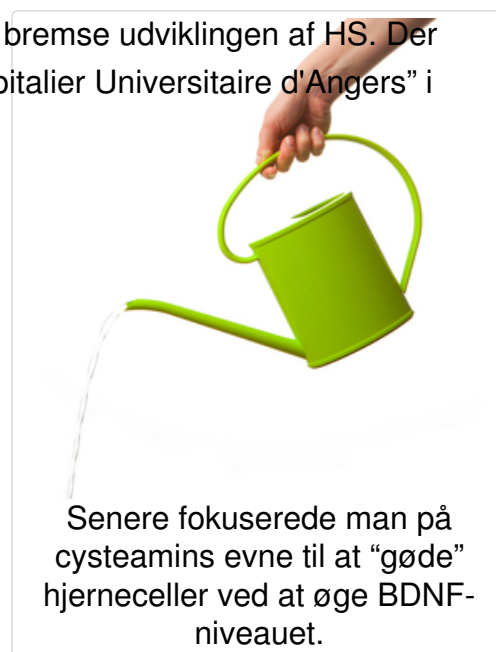
I betragtning af hvor langt dette studie varede, besluttede forskerne at lade alle deltagere fortsætte med at tage deres normale medicin ved siden af. Det ville være svært for patienterne at holde op med at tage andre lægemidler under hele forsøgsforløbet.

## Hvad fandt de ud af?

Raptor offentliggjorde deres 18-måneders resultater med RP103 i en pressemeddelelse, hvor det hævdes, at der sker “betydeligt langsommere progression af **Total Motor Score** i RP103-behandlede patienter uden tetrabenazin”. Det lyder godt nok, men hvad betyder det?

Hver gang man måler på nogle symptomer i to patientgrupper, er der en sandsynlighed for, at man finder en vis forskel imellem dem. Det vigtige spørgsmål er, om denne forskel er tilfældig eller er en reel effekt af et lægemiddel. Forskere bruger **statistiske test** til at afgøre, hvor “overbevisende” en forskel er. Hvis det er virkelig overbevisende, mener vi, at forskellen er reel, snarere end blot opstået ved en tilfældighed. Vi kalder det et **statistisk signifikant** resultat.

Denne “Total Motor Score” (samlede motoriske score) er et mål for, hvor alvorlige en Huntington-patienters bevægelsessymptomer er. De cysteamin-behandlede patienter klarede sig lidt bedre motorisk end dem i placebogruppen i CYST-HS-studiet. Men forskellen imellem dem var ikke særligt store, og de statistiske tests viste, at det **ikke** var statistisk signifikant.



Senere fokuserede man på cysteamins evne til at “gøde” hjerneceller ved at øge BDNF-niveauet.

Men husk på, at patienterne havde fået lov til at fortsætte med at tage deres normale medicin. Et almindeligt anvendt lægemiddel er **tetrabenazin**, som er kendt for at forbedre Total Motor Score.

Forskerne ved Raptor ræsonnerede, at tetrabenazin kan forstyrre resultatet af studiet ved at skjule fordelene ved RP103. Så de besluttede at opdele deltagerne i dem, der tager tetrabenazin og dem, der ikke tager det.

I gruppen af patienter, der ikke tager tetrabenazin, var der en forbedring i de motoriske symptomer hos de personer, der tog RP103. Denne forbedring **var** statistisk signifikant, i modsætning til forskellen hos patienter, der tager både tetrabenazin og RP103.

## Så virkede det eller ej!?

Kom nu Jeff, fortæl os lige: mislykkedes dette studie, eller lykkedes det?

Det er ikke let at sige med sikkerhed, om RP103 har haft en virkning. For at forstå hvorfor kan man forestille sig et spil billard. Når man spiller billard, skal man sige på forhånd, hvis man vil lave et svært trick-skud. At fortælle folk om dine planer før du rent faktisk laver det smarte skud er den eneste måde at overbevise tilskuerne om, at det de ser rent faktisk var det du havde planlagt at gøre.

Raptor har reelt set lavet et trick-skud - en gruppe af HS-patienter havde en "betydelig" bedre motorisk score. Desværre fortalte de **ikke** på forhånd, at de ville lave det skud. Og det skud de rent faktisk fortalte os om **på forhånd** - sammenligningen mellem alle RP103-behandlede patienter og placebo-patienterne - missede.

Så vi står tilbage og tænker, at lægemidlet måske ville fungere hvis det blev afprøvet i den rigtige gruppe patienter, men vi kan ikke være sikre på om det ene positive resultat var et lykketræf.

## Hvad nu?

Disse resultater har endnu ikke været igennem processen med "peer review", hvor andre forskere har en chance for at se alle data igennem i alle detaljer. Det vi ved indtil videre kommer fra pressemeddelelsen og et telefonmøde med Raptor.

Vi ved, at Huntingtons Sygdom er meget andet end bevægelsessymptomer. Så selvom en forbedring af de motoriske symptomer i en undergruppe af HS-patienter er opmuntrende vil det stadigvæk kræve at vi ser en opbremsning af andre sygdomsprocesser som "problemer med at tænke" og en forbedring af livskvaliteten før vi kan konkludere om lægemidlet reelt har en effekt.



Raptors studie nåede ikke dets primære mål, men de fandt dog en effekt. Men fordi den effekt ikke var beskrevet som et potentielt mål på forhånd, er det svært at vide om det bare var et tilfælde.

Når den fulde rapport er offentliggjort, vil HDBuzz skrive en mere omfattende analyse af data, der forhåbentlig også vil indeholde andre opgørelser af hvordan disse patienter havde det i deres dagligdag.

Imens vi venter fortsætter den kliniske afprøvning. Alle inkluderede patienter tager nu cysteamin indtil der er gået 36 måneder. Dette langvarige forsøg vil forhåbentlig give os en fornemmelse af om lægemidlet har positive virkninger for mennesker eller ej og disse første resultater giver et interessant hint.

Det aller mest opmuntrende er, at Raptor har godkendelse til at sælge cysteamin til mennesker med en anden sygdom, der påvirker nyrerne (nephropatisk cystinosis). Det giver håb om, at hvis de resultater, der fremkommer efter 36-måneders forsøg tyder på en gavnlige effekt vil vejen til klinikken for brug af cysteamin til HS-patienter forhåbentlig være glat.

---

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

---

## Ordliste

**Statistisk signifikant** Usandsynligt at være opstået ved et tilfælde ifølge statistisk test

**Glutamin** Aminosyrebyggestenen som er gentaget for mange gange i starten af det mutante huntingtinprotein

**Placebo** placebo er et snyde-lægemiddel, der ikke indeholder nogen aktive stoffer. Placebo-effekten er en psykologisk effekt, der får folk til at have det bedre, selvom de tager en pille, der ikke virker.

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

**BDNF** brain-derived neurotrophic factor eller på dansk: neurotrofisk faktor, der kommer fra hjernen. En vækstfaktor, der muligvis kan beskytte neuroner ved HS

---

© 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](http://hdbuzz.net)

Dannet 16. juli 2017 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/163>