

Et lægemiddel for multipel sklerose, der virker mod Huntingtons Sygdom: Er det rigtigt eller for godt til at være sandt?



Fingolimod, et multipel sklerose lægemiddel, forhindrer hukommelsesproblemer i HS-mus. Vil det virke i mennesker?

Skrevet af Melissa Christianson den 7. december 2015

Redigeret af Dr Ed Wild; Oversat af Majken Siersbæk

Oprindelig offentliggjort 24. november 2015

Tidligt i udviklingen af Huntingtons Sygdom (HS) fylder de tankemæssige problemer enormt meget. Nu indikerer nye undersøgelser, at et lægemiddel, der allerede er godkendt af FDA (Food and Drug Administration) til behandling af en anden hjernesygdom - multipel sklerose - kan løse disse problemer i mus med HS. Kan disse resultater virkelig passe, eller er de for gode til at være sande?

Selvom bevægelsesforstyrrelser er de mest tydelige symptomer på HS, så medfører HS også kognitive problemer (problemer med at tænke)- såsom ændringer i hukommelse, evnen til at planlægge og tage beslutninger, samt kommunikation - hvilket er en stor udfordring for patienter og deres familier tidligt i sygdomsforløbet. En forståelse af hvorfor disse kognitive ændringer opstår, og hvordan vi måske kan forhindre dem i at opstå er virkelig vigtig for behandling af HS.

Hjernens telefon

I HS opstår tankemæssige eller 'kognitive' problemer typisk lang tid før at hjernecellerne dør. Hvis disse problemer opstår *før* hjernecellerne dør, hvad er årsagen så?

For at forstå denne idé skal man huske, at hjernen består af et kæmpe netværk af celler (kaldet neuroner), der snakker med hinanden ved at sende beskeder frem og tilbage. Man kan tænke på hjernens kommunikation ligesom en gigantisk 'telefon': En neuron (hjernecelle) videresender en besked til en anden, som igen sender den videre til en tredje og så videre. Fordi hjernen indeholder omkring 86 milliarder neuroner, er denne telefon langt mere kompliceret, end de telefoner vi alle går rundt med.

Problemerne opstår, når beskeder i denne kæmpe telefon går i kludder - med andre ord, når de beskeder neuronerne hører eller videresender ikke nødvendigvis er de beskeder, de modtager.



Hjernen består af celler, der snakker med hinanden som en gigantisk telefon. Tankemæssige problemer opstår, når beskeder i denne gigantiske telefon går i kludder.

Foto af: freeimages.com

Dette kludder kan opstå på en del forskellige måder. For det første kan beskederne gå i kludder, hvis neuronerne bliver syge. Ligesom det ville være svært for dig at snakke i telefon, hvis du mistede stemmen, betyder det, at hvis en neuron er syg, har den problemer med at videresende beskeder til andre neuroner.

Alternativt kan neuronets omgivelser influere på hvor godt det kan høre eller videresende beskeder. Ligesom det ville være sværere for dig at snakke i telefon i et rum fyldt med skrigende 2-årige sammenlignet med et stille rum. For eksempel ved vi, at neuronerne i hjernen er omgivet af hjælpe-celler, der kan have en splittet personlighed. Normalt er disse hjælpe-celler 'good guys', der gør kommunikationen nemmere, men når hjernen bliver ødelagt af skade eller sygdom, kan hjælpe-cellerne derimod blive til 'bad guys', der kan forstyrre hjernecellernes kommunikation.

Så, for at beskederne fortsat bliver sendt igennem hjernens gigantiske telefon i HS, har vi måske brug for at beskytte neuronerne, deres hjælpe-celler, eller begge på samme tid.

Et multipel sklerose lægemiddel mod Hungtingtons Sygdom?

Ville det ikke være dejligt hvis et lægemiddel, som allerede er i brug i mennesker, kunne beskytte både neuroner og hjælpe-cellerne?

Et muligt lægemiddel, der opfylder disse kriterier er **fingolimod** . Det er godkendt overalt i verden til behandling af **multipel sklerose** (MS). MS er en sygdom hvor en udbredt betændelse skader hjernen.

Fingolimod reducerer risikoen for MS-anfald ved at ændre immunsystemets opførsel. Fingolimod påvirker dog også andre ting i kroppen - og nogle forskere mener, at to af de ting fingolimod gør i hjernen kunne være værdifulde i behandlingen af HS.

For det første øger fingolimod mængden af et stof i hjernen kaldet **BDNF** . BDNF er en slags mirakelmiddel for hjerneceller - det holder dem sunde og stærke. For det andet holder fingolimod hjælpe-cellerne i deres 'good guys' tilstand hvor de hjælper cellerne med at kommunikere. Sammenlagt beskytter disse to ting neuronerne og hjælpe-cellerne i hjernen - hvilket præcis er det vi vil i behandlingen af HS.

Der er dog flere grunde til at tro, at fingolimod kunne være relevant at benytte ved HS. Sidste år testede forskere fingolimod-behandlingen i mus med HS og fandt, at mus, der blev behandlet, havde færre bevægelsesproblemer, levede længere og mistede færre hjerneceller.

Ingen kender dog effekten af fingolimod på de tankemæssige problemer, der opstår tidligt i udviklingen af HS.



Sammenlagt, effekterne af fingolimod beskytter både neuroner og hjælpe-celler i hjernen - hvilket præcis er det vi ønsker i behandling af HS.

Mus og hukommelse

For at svare på dette spørgsmål besluttede en gruppe forskere fra Barcelonas Universitet sig for at teste hvorvidt fingolimod kunne forhindre tankemæssige problemer i en musemodel for HS. I denne model er musene ændret genetisk, så deres DNA indeholder små stykker af det humane gen for HS. Disse genetisk ændrede mus bliver tidligt syge, udvikler motoriske problemer og ændringer i hjernen, der ligner dem, der forekommer ved HS i mennesker.



At teste tankemæssige evner hos mus er noget af en udfordring, specielt når den gennemsnitlige musehjerne vejer mindre end et gram. Hvordan er sådan en test overhovedet mulig?

For at studere 'tænkende' mus må vi simplificere spørgsmålet og gøre brug af de ting mus ville gøre i laboratoriet.

Lad os for eksempel forestille os, at vi vil måle en kognitiv evne, såsom hukommelse, i en mus. Vi kan tydeligvis ikke spørge musen om den kan huske det stykke legetøj vi viste den dagen før. Men ligesom hos mennesker, vil mus bruge mere tid på nye spændende ting end kedelige velkendte ting. Ved at måle hvor længe en mus udforsker et objekt, kan vi få en fornemmelse af hvor velkendt dette objekt er - og dermed finde ud af hvor godt musen kan huske det.

Selvom det ikke er en perfekt fremgangsmåde, gør det det muligt for os at undersøge komplicerede kognitive evner såsom hukommelse i mus. Ved at stille sådanne spørgsmål har forskerne fundet ud af, at mus med HS udvikler hukommelsesproblemer når de ældes.

Hvad fandt de?

Hvad skete der, da forskere fra Barcelonas Universitet forsøgte at forhindre disse hukommelsesproblemer ved at behandle mus med HS med fingolimod?

I modsætning til mus, der fik placebo, så foretrak de mus, der fik fingolimod, nye objekter og steder i stedet for noget velkendt. Fordi disse mus 'huskede' de velkendte ting konkluderede forskerne, at fingolimod beskyttede dem imod HS-lignende hukommelsesproblemer.

I de dele af hjernen, der er vigtige for hukommelse, havde de mus der fik fingolimod mange flere genetiske opskrifter til at lave BDNF (det kemiske mirakelmiddel) end placebo-behandlede mus. Mus, der fik fingolimod, udviklede også færre sygdoms-relatede ændringer i formen på- og aktiviteten af deres neuroner og færre af deres hjælpe-celler blev fanget i 'bad guys'-tilstanden, der ødelægger hjernecellernes kommunikation.

Baseret på alle disse effekter konkluderede forskerne, at fingolimod beskytter neuroner og hjælpe-celler i de behandlede mus, og dermed forhindrer HS-lignende



Hvor meget vi end håber på, at forskere finder et lægemiddel, der forhindrer eller forbedrer HS-

hukommelsesproblemer. De foreslog yderligere, at fingolimod kunne være en ny terapeutisk strategi mod HS - en der hurtigt kan implementeres, fordi fingolimod allerede er godkendt af FDA til brug i mennesker med MS.

symptomerne, så skal vi på nuværende tidspunkt slå koldt vand i blodet mht. fingolimod.
Foto af: freedigitalphotos

Slå koldt vand i blodet

Hvor meget vi end ønsker, at forskerne finder et lægemiddel, der forhindrer eller forbedrer HS-symptomerne, så skal vi på nuværende tidspunkt slå koldt vand i blodet mht. fingolimod. Her er forklaringen på hvorfor.

For det første er de forsøg vi har snakket om her virkelig *ret* svære. De involverer målinger af meget, meget små ændringer i musenes opførsel eller hjernens tilstand og aktivitet - og i den type eksperimenter er det virkelig nemt at få vildledende resultater. Det næste vigtige skridt er at få bekræftet om disse fingolimod-baserede forbedringer er reelle og kan gentages og at bevise, at de også gør sig gældende i andre test af hukommelse og tankevirksomhed.

For det andet, selv hvis de observerede forbedringerne af hukommelsen er reelle, så er der stadig meget arbejde, der skal gøres, før vi med sikkerhed ved **hvordan** fingolimod forårsager dem. Dette skyldes, at fingolimod påvirker kroppen på mange forskellige måder - og husk, de bedst undersøgte effekter involverer immunsystemet. Mere forskning er nødvendig for at bevise, at fingolimods effekter på hjernen, og ikke andre dele af kroppen, er ansvarlige for de hukommelsesmæssige forbedringer observeret i mus med HS.

For det tredje, selvom fingolimod er ret sikkert at bruge, er det stadig et lægemiddel med potentielle alvorlige bivirkninger. Ikke kun bivirkninger som sløvhed og udslæt - men også mere sjældne bivirkninger som skyldes fingolimods effekter på immunsystemet, såsom udvikling af en alvorlig viral hjerneinfektion kaldet PML, som ofte er fatal. Hvis mennesker med HS skal løbe sådan en risiko, må vi være absolut sikre på, at fingolimod er super effektivt til at mildne HS-symptomerne eller i det mindste hæmme udviklingen hos de fleste patienter.

Og sidst men ikke mindst, musene i disse eksperimenter vi har beskrevet er kun mus og ikke mennesker. Ligesom alle andre laboratoriemodeller, kan de ikke reproducere alle de komplekse symptomer, som ses ved HS i mennesker. Eftersom vi stadig kan lære en masse fra studier af disse mus, skal forskere først afprøve fingolimod i andre modeller, før de kan lave sikre forudsigelser om, hvorvidt fingolimod kan virke i mennesker med HS.

Konklusionen

Det er gode nyheder, at et lægemiddel, som allerede er godkendt til brug i mennesker, måske har gavnlige effekter i laboratoriemodeller af HS, fordi dette lægemiddel hurtigt vil kunne fremrykke undersøgelser i mennesker. Vi anbefaler dog at beholde proppen på fejningschampagnen indtil vi ved mere.

Forfatterne har ingen interessekonflikter. For mere information om vores offentliggørelsespraksis

Ordliste

Multipel sklerose En sygdom i hjernen og rygmarven, hvor episoder med betændelse medfører skade. Modsat HS er MS ikke arvelig.

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.

Neuron Hjernecelle, der opbevarer og videresender information.

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

Dannet 11. juli 2017 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/206>