

## Er et nyt "vidundermiddel" mod demens blevet opdaget? (Spoiler alert: nej.)

Mediernes rapportering om et vidundermiddel til neurodegenerative sygdomme som HS er overdrevet

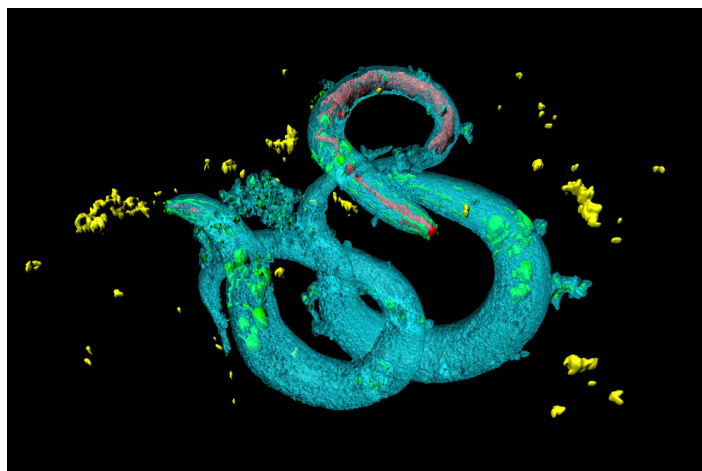
Skrevet af [Dr Michael Flower](#) 17. maj 2017 Redigeret af [Dr Ed Wild](#)

Oversat af [Cecilie Wennemoes Willert](#) Oprindeligt offentliggjort 7. maj 2017

**H**vis mediernes rapportering om et "vidundermiddel" der kan stoppe alle neurodegenerative sygdomme, inklusiv demens, synes for godt til at være sandt, så er det fordi, at der er noget om snakken. Sandheden bag overskrifterne er, at forskere testede tusinder af allerede godkendte lægemidler i orme, hvoraf et par stykker også havde gavnlige effekt i musemodeller af to sjældne former af demens. Selvom dette giver forskerne to nye ledetråde, beviser denne forskning ingenting om disse lægemidler i patienter med neurodegenerative sygdomme og har i princippet ingenting med Huntingtons Sygdom at gøre.

### At studere neurodegeneration

Denne forskning blev ledet af Professor Giovanna Mallucci fra 'University of Leicester'. Hendes gruppe bruger forskellige celle- og dyremodeller til at studere neurodegenerative sygdomme, hvilket er en betegnelse, som dækker over en lang række lidelser, hvor neuroner i hjernen dør for hurtigt. Huntingtons Sygdom er en af disse, sammen med Alzheimers- og Parkinsons Sygdom og sjældne lidelser som f.eks. prionsygdom (også kendt som "kogalskab"). Når vi under et mikroskop kigger på hjerneceller fra disse lidelser, ser vi klumper af proteiner. Forskere kalder disse klumper for **aggagater**.



*Malluccis gruppe identificerede 2 top-kandidater ved at teste flere tusinde lægemidler i orme kaldet C elegans.*

# Hvordan håndterer celler skadede proteiner

Proteiner udgør byggeklodserne og maskineriet i vores celler. Proteiner starter som en lang kæde af molekyler, som derefter foldes til en kompleks struktur. Disse trin er vitale for at proteinet kan fungere normalt.

Mange proteiner ender med at blive skadede under al den stress og jag, der foregår i en travl celle. Skadede proteiner mærkes og transporteres derefter til cellens genbrugsstation, hvorfra de nedbrydes i deres grundbestanddele, som bruges til at opbygning af nye proteiner.

Forskellige proteiner danner klumper i forskellige neurodegenerative sygdomme. I Huntingtons Sygdom er det **huntingtin**-protein, mens det i Alzheimers Sygdom er **amyloid** og **tau**. I Parkinsons Sygdom er det alfa-synuclein, og sådan kan man ellers blive ved.

Overraskende nok ved vi stadigvæk ikke, om sammenklumpningen af proteiner har en skadelig effekt på neuronerne, eller om det beskytter dem mod skade ved at gemme giftige proteiner væk. Det kan endda variere afhængigt af sygdom, sygdomsstadie og protein.

Når proteiner ophobes, stresser det cellerne, så de har udviklet en måde at håndtere dette på. En af disse forsvarsmekanismer kaldes det **ufoldede proteinrespons**. Når en celle opdager ophobede proteiner, bremser den produktionen af nye proteiner, hvilket giver cellen tid til at ordne den allerede eksisterende klump. En sensor kaldet **PERK** er ansvarlig for at standse produktionen af nye proteiner.

Denne forsvarsmekanisme er afgørende for at hjælpe celler med at håndtere ophobning af skadede proteiner.

Resultater fra dyremodeller tyder dog på, at det ufoldede proteinrespons er aktivt for længe i flere neurodegenerative sygdomme. I al den tid kan neuronene altså ikke lave nye proteiner og presser dermed sit vitale maskineri for at fungere korrekt.

Mallucci foreslår, at dette i sidste ende dræber neuronerne, hvorfor det kunne være gavnligt at mindske det ufoldede proteinrespons.

Det er dog vigtigt at erkende, at vi stadig kun ved meget lidt om det ufoldede proteinrespons. I nogle sygdomme kan det for eksempel ligefrem have en gavnlig effekt, og her vil det derfor være dårligt for neuronerne at slukke for responset. Allerede her begynder det altså at se mere kompliceret ud end hvad overskrifterne antyder!

»Erfaringen viser, at succes i mus langt fra garanterer succes i mennesker.«

## Lægemidler til at nedtone det ufoldede proteinrespons

I 2013 afprøvede Malluccis gruppe denne idé ved at give et lægemiddel med det fængende navn GSK2606414 til musemodeller af to neurodegenerative sygdomme – prionsygdom og frontotemporal demens. GSK2606414 blokerer PERK-sensoren – den, der bremser proteinproduktionen.

Denne behandling genetablerede proteinsyntesen i musene, holdt deres neuroner i live og forbedrede symptomer og overlevelse.

Selvom dette var godt for neuronerne, viste lægemidlet sig dog desværre at være dårlig for andre organer. GSK2606414 var giftig for bugspytkirtlen, hvilket forårsagede, at musene tabte sig og fik et farlig højt blodsukker-niveau, ligesom i diabetes.

## Brug af orme til at fiske efter lægemidler

I studiet, som for nylig har trukket overskrifter, gik Malluccis gruppe i gang med fiske efter lægemidler, som kunne mindske det ufoldede proteinrespons i neuroner, uden at forgifte andre organer.

Havet, de trawlede, var en samling af flere tusinde eksisterende lægemidler, hvoraf mange af dem allerede var godkendt til brug i mennesker i forbindelse med andre lidelser.

Forskerholdet brugte en teknik kaldet **high-throughput screening**, som muliggør hurtig afprøvning af om en masse lægemidler giver en bestemt effekt.

Som 'lokkemad' brugte de en lille orm kaldet **C. Elegans**. Disse orme stopper med at vokse, når det ufoldede proteinrespons er aktiveret. Så Malluccis team testede om nogle af disse lægemidler fik ormene til at vokse igen – og de fandt tyve lægemidler, som gjorde dette.

Næste skridt var så at tjekke, hvorvidt disse lægemidler virkede på ormene via den ønskede mekanisme – nemlig ved at mindske PERK-sensorens aktivitet. Til at undersøge dette lavede de nogle celler i laboratoriet, som kunne lyse, når PERK var aktiveret. Fem ud af de tyve lægemidler var i stand til at dæmpe mængden af lys, hvilket indikerede, at de mindskede aktiviteten af PERK. Tre af disse blev med det samme afskrevet grundet bivirkninger eller manglende evne til at komme ind i hjernen, hvormed kun to potentielle lægemidler stod tilbage: trazodon og dibenzoylmethan (også kendt som DBM).



*De to top-kandidater blev derefter testet i musemodeller for to sjældne neurodegenerative sygdomme - ikke inklusiv Huntingtons Sygdom.*

## Den dynamiske duo

**Trazodon** er godkendt til behandling af depression og angst, men det er aldrig blevet undersøgt, om det kunne hæmme udviklingen neurodegenerative sygdomme i mennesker. Trazodons primære bivirkning er søvnighed, hvilket kan være nyttigt, hvis man lider af søvnløshed, men det begrænser lægemidlets anvendelighed, især til depression hvor folk i forvejen føler manglende energi. Desuden kan det give unormal hjerterytme og lavt blodtryk, når folk står op.

**DBM** er et kemisk stof, der ekstraheres fra lakrids og har vist potentiale som kræftbehandling. Det er på nuværende tidspunkt uklart, hvordan DBM helt præcis virker. Til forskel fra trazodon er DBM endnu ikke godkendt til brug i mennesker.

## Test i mus

Disse to stoffer blev derefter testet i musemodeller af to neurodegenerative sygdomme – prionsygdom (kogalskab) og frontotemporal demens – de samme mus hvor GSK2606414 havde set godt ud tilbage i 2013. De behandlede mus viste forbedrede symptomer og levede lidt længere end ubehandlede mus.

## Så disse er vidundermidler, ikke sandt?

Nu hvor vi har forklaret arbejdet i detaljer, kan du forhåbentlig se, hvorfor vi ikke finder det hensigtsmæssigt for nyhedsmedierne eller det videnskabelige samfund, at udråbe disse to lægemidler som "vidundermidler".

Indtil videre er al denne forskning foregået i dyr – orme, for at være mere præcis, og derefter i mus, som var genetisk manipuleret til at vise træk fra to sjældne former for neurodegeneration.

Erfaringen viser, at succes i mus langt fra garanterer succes i mennesker.

Faktisk har **ingen lægemidler, som nedsatte neurodegeneration i musemodeller, virket, når de blev testet i voksne humane patienter.**

»Selv om trazodon allerede har passeret forhindringerne for at blive godkendt til depression, er det ikke nødvendigvis ensbetydende med, at det er sikkert og effektivt at bruge i HS-patienter «

Selv om trazodon allerede har passeret forhindringerne for at blive godkendt til depression, er det ikke nødvendigvis ensbetydende med, at det er sikkert og effektivt at bruge for andre patienter – især ikke dem hvor en musemodel endnu ikke er blevet testet, ligesom Huntingtons Sygdom.

Der kan være flere grunde til, at lægemidler fejler i mennesker, selvom de har virket i mus. Det ufoldede proteinrespons kan være meget anderledes i den menneskelige hjerne, eller måske er det påvirket forskelligt i de forskellige former for neurodegeneration.

På nuværende tidspunkt er vores råd, som altid, at læse om forskningen med en blanding af entusiasme og skepsis. Vi har været i denne situation mange gange før, og lovende resultater viser sig ofte ikke at være gældende, når de skaleres op og gentages. Positivt er det dog, at vi bliver bedre til at forudsige fejl på forhånd og undgå dem.

# Nok HDBuzzdrab ... KUNNE disse virke i HS?

Lad os tage et øjeblikks pause, hvor vi ser bort fra vores skepsis og i stedet finder ud af, hvordan vi **kunne** vise, at trazodon eller DBM virkede mod Huntingtons Sygdom.

Det første skridt ville være at teste dem i en genetisk musemodel af HS. Der findes mange forskellige HS-mus, og idet alle tilfælde af HS skyldes den samme grundlæggende genetiske mutation, kan "vores" mus måske vise sig at være bedre til at forudsige succes i mennesker end musemodeller for andre sygdomme. Men selv HS-mus deler på nuværende tidspunkt en succesrate på nul procent.

Hvis ét af lægemidlerne ser godt ud i en HS-mus, ville det være klogt at teste det igen i mindst én anden musemodel for at sikre, at fordelene er store nok og konsistente på tværs af modeller – og også kigge på musenes hjerner for at sikre sig, at lægemidlet virkede som det burde i celler.

Det sidste skridt ville være at gå videre til forsøg i mennesker. Trazodon ville nok have nemmere ved at komme igennem hos de regulerende agenturer, da det allerede anvendes i stort omfang. Inden et større studie igangsættes for at undersøge trazodons evne til at bremse sygdommen, vil det dog stadig være nødvendigt først at undersøge, hvorvidt det er sikkert at bruge i mennesker med Huntingtons Sygdom. DBM ville højst sandsynligt skulle testes helt fra bunden.

Det kan også være, at der findes et forskerhold som allerede har undersøgt, eller har planer om at undersøge disse lægemidler i HS-mus. Men selv museforskning er dyrt og tidskrævende, så når ressourcerne skal tildeles, bliver man nød til at overveje disse potentielle kandidater på linje med alle andre behandlingsmetoder under udvikling.

Heldigvis er forskningsmiljøet indenfor Huntingtons Sygdoms godt forbundet og velplaceret i forhold til at vurdere det overordnede videnskabelige billede, og ikke bare overdrevne overskrifter, når det skal besluttes hvilke lægemidler, der skal testes og hvordan.

Hvis vi hører noget om, at dette arbejde fortsætter i HS, vil vi helt sikkert fortælle dig om det. For nu, i en tid med "falske nyheder", kan vi give ægte håb, ved at se bort fra overskrifter og i stedet sammen udforske hvilke fremskridt, der rent faktisk bliver gjort i kampen mod demens og neurodegeneration.

---

*Forfatterne har ingen interessekonflikter. [For mere information om vores offentliggørelsespraksis kig under FAQ...](#)*

---

## ORDLISTE

**Parkinsons Sygdom** en neurodegenerativ sygdom, der ligesom HS, involverer problemer med koordinering af bevægelse

**Amyloid** Det primære protein, der ophober sig i hjernen på patienter med Alzheimers Sygdom

**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. juli 2018 — Downloaded fra <https://da.hdbuzz.net/241>

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.