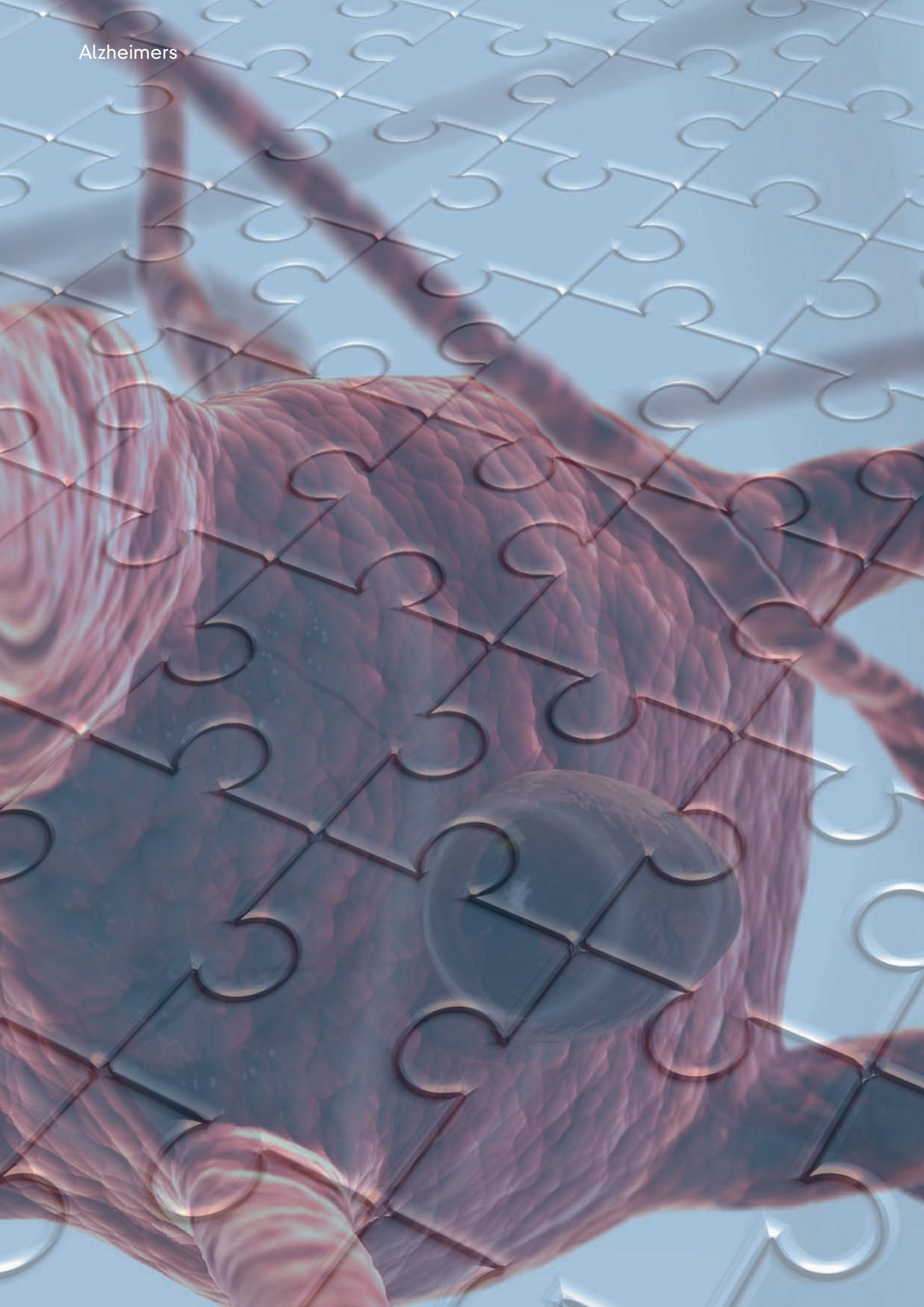


Alzheimers



Läkemedel mot Alzheimers sjukdom:

Var står forskningen idag?

Dagens läkemedel mot Alzheimers sjukdom kan lindra symtomen, men hejdar inte sjukdomsprocessen. Intensiv forskning pågår för att finna effektiva framtida läkemedel. Hur långt man har kommit idag sammanfattas här av **Göran Hagman, Alina Solomon, Francesca Mangialasche, Pia Andersen, Bengt Winblad, Piia Kivipelto** och **Niels Andreasen** vid Aging Research Center och Centrum för Alzheimerforskning, Karolinska Institutet, Stockholm.

Alzheimers sjukdom (AS) är i sin sporadiska form den i särklass vanligaste demenssjukdomen. Den utgör ca 70% av demensfallen. Sjukdomen präglas dels av den speciella kognitiva symtomutvecklingen, dels av en komplex neurodegenerativ process. Ur neuropatologisk synvinkel är AS en proteinopati med två huvudsakliga särdrag: intracellulära inklusioner av proteinet tau och extracellulära inlagringar av proteinet β -amyloid ($A\beta$). De förstnämnda bildar s.k. neurofibrillära nystan, de sistnämnda amyloida (senila) plack. Dessa patologiska proteinaggregat uppträder vid skilda tidpunkter i den neurodegenerativa processen och på olika predilektionsställen i hjärnan, varifrån de sedan sprids till andra hjärnområden enligt ett systematiskt mönster. Onormalt tau ses allra först i noradrenerga neuron i hjärnstammens locus coeruleus, varefter olika komponenter i limbiska systemet drabbas. Högre associationscortex påverkas inte förrän i sena patologiska skeden och det är i regel först då som patienternas symtomgrad motsvarar gängse kriterier för demens. Notabelt är också att tauförändringar uppträder ungefär tio år före de första observerbara inlagringarna av $A\beta$.

Både tau och $A\beta$ är måltavlor för en intensiv läkemedelsutveckling, som i Sverige omfattar både experimentella studier och kliniska prövningar av olika substanser. Här ingår bland annat aktiva och passiva vaccinationer, gammasekretashämmare, neurotrofiner, mitokondriemodulering, statiner och omega-3-fettsyror. De AS-läkemedel som använts hittills (Figur 1) lindrar symtomen men hejdar inte sjukdomsprocessen. Förutom en mängd randomiserade kliniska prövningar pågår prekliniska studier av en rad substanser som har potential att modifiera sjukdomsprocessen (Tabell 1).

BEFINTLIGA LÄKEMEDEL

Kolinesterashämmarna donepezil, galantamin och rivastigmin är i Sverige godkända mot lindrig och medelsvår AS. Preparaten förbättrar de kognitiva och beteendepsykiatriska

TABELL 1. LÄKEMEDELSUTVECKLING FÖR ALZHEIMERS SJUKDOM (VERKNINGSMEKANISMER)

* GODKÄNDA LÄKEMEDEL

KOLINERGA MEDEL
Acetylkolinesterashämmare: <i>Donepezil*</i> , <i>Rivastigmin*</i> , <i>Galantamin*</i> , <i>Huperzine-A</i> , <i>Phenserine</i> , <i>Ladostigil (TV3326)</i> , <i>Memoquin</i>
Muskarin M1-receptorstimulerare: <i>Talsaclidine</i> , <i>AF102B</i> , <i>AF267B</i>
Nikotinreceptorstimulerare: <i>ABT089</i> , <i>AZD3480</i> , <i>EPV6124</i> , <i>EPV5141</i>
NMDA-RECEPTORBLOCKERARE
<i>Memantin*</i>
MITOKONDRIESKYDDANDE MEDEL
<i>Latrepirdin</i>
AMYLOID-RELATERADE MEDEL
↓ Aβ produktion
APP mRNA translationshämmare: <i>Phenserine</i>
BETA-SEKRETASHÄMMARE:
- PPAR-γ agonist (peroxisome proliferated activated receptor-γ): <i>Rosiglitazone</i> , <i>Pioglitazone</i>
- M1 muskarinstimulerare: <i>AF102B</i> , <i>Talsaclidine</i>
- <i>CTS21166</i>
- Immunoterapi: anti-β-site antikroppar (<i>BBS1</i>), anti-BACE1 antikroppar
- <i>Normal cellulär form av prionprotein (PrPC)</i>
GAMMA-SEKRETASHÄMMARE:
- <i>Semagacestat (LY450139)</i> , <i>Begacestat (GSI-953)</i> , <i>BMS-708163</i> , <i>PF3084014</i> , <i>NIC5-15</i> , <i>MK0752</i> , <i>E2012</i>
GAMMA-SEKRETASMODULATORER
- SALAs: <i>Tarenflurbil</i>
- <i>CHF5074</i> , <i>E2012</i> , <i>NGX series compound</i> , <i>GSM-1</i>
ALFA-SEKRETASAKTIVERARE
- GABAA receptormodulator: <i>Etazolate (EHT0202)</i>
- <i>Bryostatin-1</i> , <i>Exebryl-1</i>
↓ Aβ aggregation
- <i>Tramiprosate</i> , <i>Scyllo-inositol (AZD-103 or ELND005)</i> , <i>Epigallocatechin-3-gallate</i> , <i>Exebryl-1</i> , <i>RS-0406</i> , <i>SEN1269</i> , <i>SP-233</i>
- Metal protein attenuating compounds: <i>Clioquinol (PBT1)</i> , <i>PBT-2</i>
↑ Aβ eliminerig (immunoterapi)
Aktiv immunoterapi: <i>AN-1972 (QS-21)</i> , <i>CAD106</i> , <i>ACC-001</i> , <i>V950</i> , <i>ACI-24</i> , <i>AFFITOPES ADO1 och ADO2</i>
Passiv immunoterapi: <i>Bapinezumab (AAB-001)</i> , <i>Solanezumab (LY2062430)</i> , <i>PF04360365</i> , <i>GSK933776</i> , <i>R1450</i> , <i>(RO4909832)</i> , <i>MABT5102A</i> , <i>Immunoglobulins (IVIg)</i>
TAU-RELATERADE MEDEL
GSK-3 hämmare: <i>Lithium</i> , <i>Valproate</i> , <i>NPO31112</i> , <i>NP12</i>
Antiaggreganter: <i>Methylthioninium-chloride</i> , <i>Davunetide (AL-108)</i> , <i>AL-208</i> , <i>Nicotinamide</i> , <i>Minocycline</i>
NEUROTROFINER
<i>Nervtillväxtfaktorer (NGF, BDNF)</i>
ANDRA STRATEGIER
Omega-3 fleromättade fettsyror (PUFAs): <i>Docosahexaenoic acid (DHA)</i>
Antioxidanter: <i>M-30</i> , <i>Vitamin E</i>
Statiner
Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) hämmare: <i>PF-04494700 (TTP488)</i>
Serotoninmedel: <i>SB-742457</i>

symtomen och har även effekt på patienternas funktionella och globala kliniska status.

Acetylkolinesterashämmare blockerar enzymet som bryter ned acetylcholin (ACh), så att den typiska bristen på ACh vid AS motverkas; rivastigmin blockerar även butyrylkolinesteras. Kolinesterashämmarna har möjligen även nervskyddande effekter genom att minska produktionen av A β , modulera isoformer av acetylkolinesteras och öka antalet nikotinreceptorer.

Ett fjärde tillgängligt läkemedel är NMDA-receptorantagonisten memantin. Det kan förbättra kognition, beteende och funktionellt status. Memantin är godkänt mot medelsvår och svår AS, både som monoterapi och kombinerat med kolinesterashämmare. Memantin minskar den glutamatrelaterade excitotoxiciteten och kan ha nervskyddande effekter genom: minskning av betaamyloidtoxicitet och mikrogliainducerad inflammation, modulering av taufosforylering och ökning av neurotrofiska faktorer från astrocyter.

”Dessa patologiska proteinaggregat uppträder vid skilda tidpunkter i den neurodegenerativa processen och på olika predilektionsställen i hjärnan, varifrån de sedan sprids till andra hjärnområden enligt ett systematiskt mönster.”

LÄKEMEDELSUTVECKLING

Alzheimerforskningen har länge dominerats av den s.k. amyloidhypotesen. Grundantagandet är att toxiskt A β driver sjukdomsprocessen på samma sätt vid sporadisk AS som vid sällsynta familjebundna former med tidig symtomdebut och kända mutationer i amyloidprekursorproteinet (APP) och kofaktorer som påverkar APP-spjälkningen. Enligt en version av amyloidhypotesen orsakas neurondöden vid AS således av en intermediär, felveckad oligomer av A β snarare än av de slutligt inlagrade A β -fibrillerna. Strukturförändringen hos A β leder till att proteinet blir mindre lösligt, bildar fibriller och slutligen extracellulära amyloida plack. De flesta pågående studier är därför inriktade mot A β . Olika angreppssätt provas:

MINSKA A β -PRODUKTIONEN

Måltavlan är de enzymer som klyver amyloidprekursorproteinet (APP). Beta- och gammasekretaser deltar i bildningen av A, medan alfasekretas klyver APP på ett sätt som förhin-

drar att A produceras. Både beta- och gammasekretaser påverkar dock fler proteiner än APP, vilket gör det svårt att utveckla läkemedel utan biverkningar. Gammasekretashämmare kan således ge hematologiska och gastrointestinala biverkningar, hudreaktioner eller ändringar i hårfärgen; dessa biverkningar beror på gammasekretasets effekter på Notch-proteinet. Avslutade fas III-prövningar med rosiglitazon (betasekretashämmare) eller tarenflurbil (gammasekretasmodulator) har inte visat några kliniska effekter vid AS, men andra läkemedelskandidater som alfasekretasaktivatorer testas nu i fas I eller II.

HÄMMA AGGREGATION AV A β

Hit hör s.k. icke-peptidiska antiaggreganter, som är kemiskt heterogena och vilkas farmakodynamik inte är helt utredd. Möjliga verkningsmekanismer är att binda A β -monomerer, förhindra oligomerisering och tillåta eliminering; möjligen interagerar de med A β -oligomerer, neutraliserar deras toxicitet och underlättar eliminering. Det gäller att hitta läkemedelskandidater som har hög biotillgänglighet i centrala nervsystemet men låg immunogenicitet och toxicitet. Första generationen antiaggreganter bestod inte provet: homotaurin (AlzhemedTM) var ineffektivt i Alphase-studien i USA (fas III) och en europeisk fas III-studie avbröts; kliokinol (PBTL) gav positiva resultat i fas II men tillverkningsproblemet stoppade vidareutvecklingen. Flera studier pågår dock med andra generationens förbättrade antiaggreganter (Tabell 1).

ÖKA ELIMINERING AV A β

Metoder med aktiva och passiva immunisering syftar till att förhindra att det bildas toxiskt A och till att ta bort lösligt och aggregerat A. Det finns minst tre olika mekanismer som kan bidra till att avlägsna A: solubilisering genom antikroppsbindning till AP; mikroglia fagocyterar opsoniserat A; A extraheras från hjärnan av antikroppar i plasma ('sink hypothesis'). Det första anti-A-vaccinet som testades på människor var AN-1972. Fas II-studien stoppades dock p.g.a. aseptisk meningoencefalit hos vissa deltagare. Enligt studien kan patienter uppenbarligen svara på immunisering med A-42 och nå acceptabla koncentrationer av A-antikroppar, även om inte alla producerade höga IgG-nivåer. Meningoencefaliten orsakades av cytotoxiska T-celler eller autoimmuna reaktioner mot AN-1972. Nya vacciner kommer att undvika neuroinflammation och toxicitet genom att inte stimulera T-celler. Olika understödjande medel och mekanismer för vaccindadministration används, t.ex. adenovirus, DNA-vaccin och enkedjeantikroppsfragment. Passiv immunoterapi bygger på monoklonala antikroppar eller polyklonala immunoglobuliner riktade mot A för att underlätta eliminering. För närvarande finns bara resultat från en del av fas I- och fas II-prövningarna, med positiva indikationer för både passiva och aktiva strategier.

Immunisering har förstås både fördelar och nackdelar. Aktiv immunoterapi kan garantera konstant höga koncentrationer av antikroppar, vilket gör att man behöver färre återbesök och minskar behandlingskostnaderna. Det är dock svårare att snabbt sänka antikropps-nivån om man behöver kontrollera biverkningarna. Med passiv immunoterapi när

man lättare specifika A β -epitoper och kan kontrollera anti-kroppsnivån, så att biverkningarna kan förebyggas bättre. Passiv immunisering kan också vara mer effektiv hos äldre, eftersom vaccinresponsen avtar i högre åldrar. En nackdel är dock att behandlingen måste ges intravenöst vid upprepade tillfällen, vilket kräver mer resurser och tid, och ökar därmed kostnaderna. Samtidigt ökar risken något för vasogent ödem och cerebral amyloidangiopati med mikrobldningar. Eftersom de pågående immuniseringsstudierna helt utgår från amyloidhypotesen, kommer resultaten också att bli avgörande för om hypotesen stärks eller förkastas. En i detta sammanhang intressant uppföljningsrapport med obduktionsresultat visade att vaccinering med AN-1972 visserligen kunde ta bort amyloida plack från hjärnan, men patienterna hade ändå utvecklat demenssymtom före döden. Detta tyder på att det inte räcker att avlägsna A β för att återställa skadade neuron eller hejda sjukdomsförloppet. Att eliminera lösliga A β -oligomerer, vilket bygger på en modifierad version av amyloidhypotesen, skulle dock kunna ge bättre effekter.

”Både tau och A β är måltavlor för en intensiv läkemedelsutveckling, som i Sverige omfattar både experimentella studier och kliniska prövningar av olika substanser.”

PÅVERKA TAU

Tau är ett protein som stabiliserar cytoskelettet. Vid AS fosforyleras tau onormalt, vilket leder till intraneuronala inlagringar av tau, s.k. neurofibrillära nystan, som är toxiska för neuronerna. Taufosforylering är ett intressant alternativ till A β -metabolism av flera skäl: sambanden mellan tau och kognitiv funktion är mycket starkare, kopplingen mellan specifika kognitiva funktionsbortfall och lokaliseringen av neurofibrillära nystan är tydlig och den diagnostiska specificiteten är mycket högre. Läkemedelskandidater riktade mot tau har flera mekanismer: de hämmar taufosforylerande kinaser eller hämmar tau-aggregering och löser tau-aggregaten.

Alzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS) undersökte om kronisk behandling med valproat (välkänt som psykofarmaka) kunde fördröja utvecklingen av beteenderelaterade symtom hos patienter med lindrig till medelsvår AS. Resultaten tydde på minskad incidens av rastlöshet/psykos, men man fann inga effekter på kognition eller funktionell status. Flera andra potentiella läkemedel befinner sig i kliniska prövningar i fas I eller II med hittills lovande resultat.

DIMEBON: FRÅN ANTIHISTAMIN TILL AS-LÄKEMEDEL?

Att vidga perspektivet från proteiner till organeller är en ny strategi för Alzheimerbehandling.

Mitokondriedysfunktion uppträder tidigt vid AS, kan leda till synapsskador och apoptos och spelar troligen en viktig roll i neurodegeneration. Flera studier har visat att APP och A β kan importeras i mitokondrier, interagera med ATP-produktionen och öka oxidativa skador.

Latrepirdin introducerades i Ryssland som Dimebon, ett icke-selektivt antihistaminpreparat. En liten studie visade positiva effekter på kognitionen hos patienter med AS. I en fas II-studie var latrepirdin säkert, vältolererat och gav förbättringar hos deltagarna. Multicenterstudier pågår nu för att bekräfta dessa resultat, antingen med enbart latrepirdin eller i kombination med donepezil och memantin.

Mekanismerna för latrepirdin är inte fullt utredda och läkemedlet studeras även experimentellt. Den viktigaste hittills kända mekanismen är mitokondriestyddande.

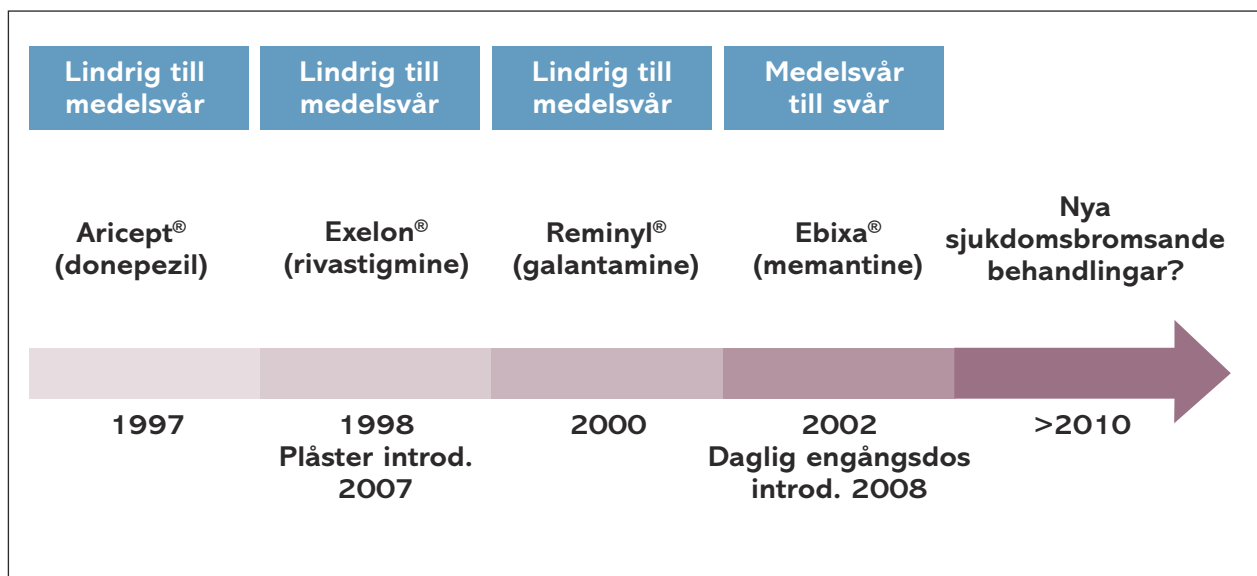
ANDRA STRATEGIER

Neurogenes sker i den vuxna hjärnan, bl.a. som svar på skador. Kolinerga neuron i basala framhjärnan är beroende av nervtillväxtfaktor (NGF) för överlevnad och fiberutväxt. Studier har visat att det kan finnas en koppling mellan NGF-rubbning, aktivering av amyloidogena processer och neurodegeneration vid AS. De första studierna hos patienter med AS gjordes genom intracerebroventrikulär infusion av NGF. De positiva effekterna på kognition överskuggades av biverkningar som smärta och viktnedgång, vilket gjorde att studierna avbröts. Alternativa metoder utvecklades. I en fas I-studie testades NGF-leverans ex vivo på åtta patienter. Behandlingen baserades på intracerebral injektion av autologa fibroblaster, genetiskt modifierade för att producera humant NGF. Två patienter utvecklade dock allvarliga biverkningar i form av subkortikala blödningar, även om studien i övrigt rapporterade en minskad kognitiv försämring. Andra kliniska prövningar i fas I och II bygger på NGF-administration in vivo. I en studie som pågår i Sverige opererades katestrar med NGF-producerande celler in i hjärnan hos sex patienter med AS. Preliminära resultat visar god säkerhet och tolerans, utan svåra biverkningar; några patienter förbättras kognitivt.

Fleromättade fettsyror (t.ex. dokosahexaensyra, DHA) och antioxidanter (t.ex. vitamin E) har genomgått kliniska prövningar med mestadels negativa resultat. Statiner har hittills inte heller visat några tydliga effekter, men flera studier pågår fortfarande. Andra läkemedelskandidater är serotonerga läkemedel och hämmare av receptorn för glykolyserade slutprodukter (RAGE).

SLUTSATSER

Ännu återstår mycket arbete innan vi får effektiva behandlingar mot AS. Läkemedelsutvecklingen står inför både teoretiska och metodologiska överväganden. Amyloidhypotesen tar sällsynta familjebundna amyloidsjukdomar som modell för patogenesen vid vanlig AS, och sambandet mellan A β -inlagringar i hjärnan och kognitiv funktion är svagt. A β och tau börjar ansamlas på olika ställen i hjärnan och med olika



“Vid AS fosforyleras tau onormalt, vilket leder till intraneuronala inlagringar av tau, s.k. neurofibrillära nystan, som är toxiska för neuronerna.”

tidsförlopp, vilket kan betyda att de för AS typiska proteinaggregationerna utgör vävnadsreaktioner utan inbördes kausalsamband i vare sig normalt åldrande eller preklinisk AS. Kliniska prövningar ställs också inför metodologiska problem. En viktig aspekt är urvalet av målgrupp. Patienter med AS är neuropatologiskt heterogena; förutom den klassiska ”rena” bilden med neurofibrillära nystan och amyloida plack kan de ha andra lesioner i hjärnan, t.ex. vaskulära förändringar eller Lewykroppar. Blandade etiologier ses i själva verket i en stor andel av demensfallen, speciellt i de högsta åldersgrupperna. För att skärpa de kliniska prövningarna har man ställt upp kriterier för mer homogena undergrupper med AS-patologi. Tidig diagnos är också viktigt därför att sjukdomsmodifierande effekter kan vara svåra att fastställa hos deltagare som redan har medelsvår AD; de neuropatologiska förändringarna är så långt framskridna att mätbara kognitiva förbättringar inte längre låter sig påvisas. För att mäta sjukdomsmodifierande effekter behövs pålitliga, multidimensionella skalor för kliniska (kognitiva och funktionella) symtom samt biomarkörer (t.ex. hjärnavbildning, ryggmärgsvätska) som är kvantitativt kopplade till sjukdomens förlopp. Stora ansträngningar görs för att lösa dessa problem. Preklinisk forskning fortsätter att upptäcka nya viktiga bitar i Alzheimerpusslet, och flera lovande kliniska prövningar är på gång.

GÖRAN HAGMAN

Forskarstuderande, Aging Research Center och Centrum för Alzheimerforskning, Karolinska Institutet, Stockholm
goran.hagman@ki.se

ALINA SOLOMON

Docent, Aging Research Center och Centrum för Alzheimerforskning, Karolinska Institutet, Stockholm
alina.solomon@ki.se

FRANCESCA MANGIALASCHE

PhD, Aging Research Center och Centrum för Alzheimerforskning, Karolinska Institutet, Stockholm
francesca.mangialasche@ki.se

PIA ANDERSEN

Neurolog, Aging Research Center och Centrum för Alzheimerforskning, Karolinska Institutet, Stockholm
pia.andersen@karolinska.se

BENGT WINBLAD

Professor, Aging Research Center och Centrum för Alzheimerforskning, Karolinska Institutet, Stockholm
bengt.winblad@ki.se

MIIA KIVIPELTO

Professor, Aging Research Center och Centrum för Alzheimerforskning, Karolinska Institutet, Stockholm
mii.kivipelto@ki.se

NIELS ANDREASEN

Överläkare, Aging Research Center och Centrum för Alzheimerforskning, Karolinska Institutet, Stockholm
niels.andreasen@ki.se