

## Lyfjameðferð við Alzheimer sjúkdómi II

Á tíunda áratug síðustu aldar ríkti bjartsýni um að áhrifarík meðferð við Alzheimer sjúkdómi væri innan seilingar. Ný tilgáta um orsök sjúkdómsins kom fram árið 1984, hin svokallaða **amyloid tilgáta** og margar rannsóknir í erfðafræði og öðrum grunnvísindum studdu hana<sup>1</sup>). Þá hófst þróun lyfja sem byggðu á tilgátunni og undir aldamótin var byrjað að prófa lyfin á sjúklingum. Í janúar 2000 hófst hins vegar áratugur vonbrigða. Þá var fyrsta lyfjarannsóknin stöðvuð vegna aukaverkana lyfsins og til að gera langa sögu stutta hafa allar lyfjarannsóknir á grundvelli þessarar tilgátu mistekist hingað til. Þó er ekki öll nótt úti enn því nú hefur verið sótt um skráningu á einu þessara lyfja (adekanumab). Endanlegt svar er væntanlegt síðar í vetur en í kjölfar opins fundar Lyfjastofnunar Bandaríkjanna í október 2020 hafa vonir dofnað um að viðbrögð stofnunarinnar verði jákvæð.

Nú er spurt; af hverju var haldið svona lengi áfram á grundvelli tilgátu sem ekki virtist ganga upp? Nokkrar ástæður eru nefndar og enn er talið víst að amyloid tilgátan sé að mestu rétt. Sennilega hefur meðferð byrjað of seint í sjúkdómsferlinu og jafnvel gæti þurft að hefja meðferð áður en einkenni koma fram. Einnig er líklegt að ýmsir þátttakendur hafi ekki verið með þá truflun í amyloid ferlinu sem meðferðin hefur áhrif á því nákvæmar rannsóknaraðferðir því til staðfestingar hafa ekki verið til fyrr en á síðustu árum<sup>1</sup>). Sum lyfjanna höfðu of miklar aukarverkanir eða juku minnistap og er lyfið sem rannsakað var hér á landi 2018-2019 eitt þeirra.

Skoðum tilgátuna nánar. Taugafrumur hafa á yfirborði sínu prótein sem virðist hafa áhrif á þroska og viðhald taugafruma. Þetta prótein kallast Amyloid Precursor Prótein (APP). Þegar próteinið brotnar niður myndast stuttar próteinkeðjur sem kallast amyloid en þær hreinsast jafn óðum í burtu. Sumar keðjurnar verða hins vegar lengri, klessast saman og mynda útfellingar, svokallaðar amyloid skellur (amyloid plaques). Heilinn virðist ekki geta losað sig við þær og þær valda truflun á heilastarfsemi sem getur leitt til heilabilunar.

Lyfin sem byggjast á tilgátunni eru tvenns konar; þau sem koma í veg fyrir útfellingar og þau sem hreinsa útfellingar sem þegar hafa myndast.

Stór rannsókn sem kallast á ensku Generation study en mætti þýða á íslensku sem “kynslóðarannsóknin” fór fram 2018-2019 með þátttöku fjölda manns hér á

landi. Lyfið sem um ræðir kemur í veg fyrir að útfellingar myndist. Þegar í ljós kom að þeir sem fengu virka lyfið reyndust fá lakara minni en þeir sem fengu lyfleysu var rannsókninni hætt. Sem betur fer hurfu þessi óæskilegu áhrif innan þriggja mánuða eftir að töku lyfsins var hætt. Þegar þetta er skrifað hefur enn ekki verið upplýst um hver fékk virkt lyf og hver lyfleysu en þess verður skammt að bíða að þátttakendur verði látnir vita.

Lyf sem byggja á amyloid tilgátunni eru samt enn í þróun og er lögð áhersla á tvennt; að gefa þau mjög snemma í sjúkdómsferlinu og að gefa þau eingöngu þeim sem hafa merki um amyloid útfellingar í heila<sup>2</sup>). Sumar rannsóknirnar eru langt komnar en í heildina mun taka mörg ár að útkljá það endanlega hvort amyloid tilgátan um orsök Alzheimer sjúkdóms er rétt.

Heimildir

- 1) [https://www.alz.org/national/documents/topicsheet\\_betaamyloid.pdf](https://www.alz.org/national/documents/topicsheet_betaamyloid.pdf)
- 2) <https://media.nature.com/original/magazine-assets/d41586-018-05719-4/d41586-018-05719-4.pdf>