

# DANSK FORSKNING PEGER PÅ POTENTIEL BEHANDLING AF ALZHEIMERS

Medicinalindustrien har endnu ikke knækket koden til at få bugt med Alzheimers, men nu peger dansk forskning på et fokusområde, hvor kræfterne til udvikling af medicin måske skal sættes ind.

## Om forfatteren

Kristian Sjøgren er videnskabsjournalist  
ksjoegren@gmail.com



**DANMARKS FRIE  
FORSKNINGSFOND**  
INDEPENDENT RESEARCH  
FUND DENMARK

Artiklen er sponsoreret af Danmarks Frie Forskningsfond | Natur og Univers.

Danmarks Frie Forskningsfond dækker alle videnskabelige hovedområder og uddeler hvert år godt 1 mia. kr. til forskningsprojekter baseret på forskernes egne ideer. Danmarks Frie Forskningsfond består af 84 anerkendte forskere udpeget på baggrund af deres høje faglige kompetence. Formand for Danmarks Frie Forskningsfond | Natur og Univers er professor ved Aarhus Universitet, Lars Arge. Læs mere på [www.dff.dk](http://www.dff.dk)

**A**lzheimers er en af det 21. århundredes største sygdomsplager målt på antal ramte – over 30 millioner mennesker lider på verdensplan af sygdommen. Men selvom medicinalvirksomheder har brugt milliarder og atter milliarder af kroner på at opfinde medicin mod hjernelidelsen, står de anno 2018 stadig tomhændede tilbage uden en kur eller effektiv behandling. Man kan dog ikke klandre medicinalfirmaerne for ikke at prøve. Fra 2002 til 2012 blev der således begyndt og skrottet mere end 400 kliniske forsøg med Alzheimer-medicin, som desværre ikke kunne imødekomme håbene fra de mange millioner mennesker, der lider af sygdommen. Blot inden for det seneste år har medicinalgiganterne Merck, Pfizer, Johnson & Johnson, Eli Lilly og Roche hver især måtte kassere deres håb på en Alzheimer-kur i de afgørende kliniske fase 3-studier. Både for medicinalfirmaerne og Alzheimer-



Foto: Colourbox

patienterne har der været mavepustere nok at tage af. I alt har den amerikanske sundhedsmyndighed FDA og den europæiske sundhedsmyndighed EMA da også kun godkendt fem forskellige behandlinger mod Alzheimers, og de er alle sammen symptombehandlinger og ikke årsagsbehandlinger. Der er med

andre ord brug for en ny strategi.

Problemet med at finde en kur mod Alzheimers er først og fremmest, at man indtil videre desværre ikke har haft helt styr på, hvad sygdommen skyldes. Derfor er det svært at udvikle medicin mod den. Eksempelvis har mange medicinalvirksom-

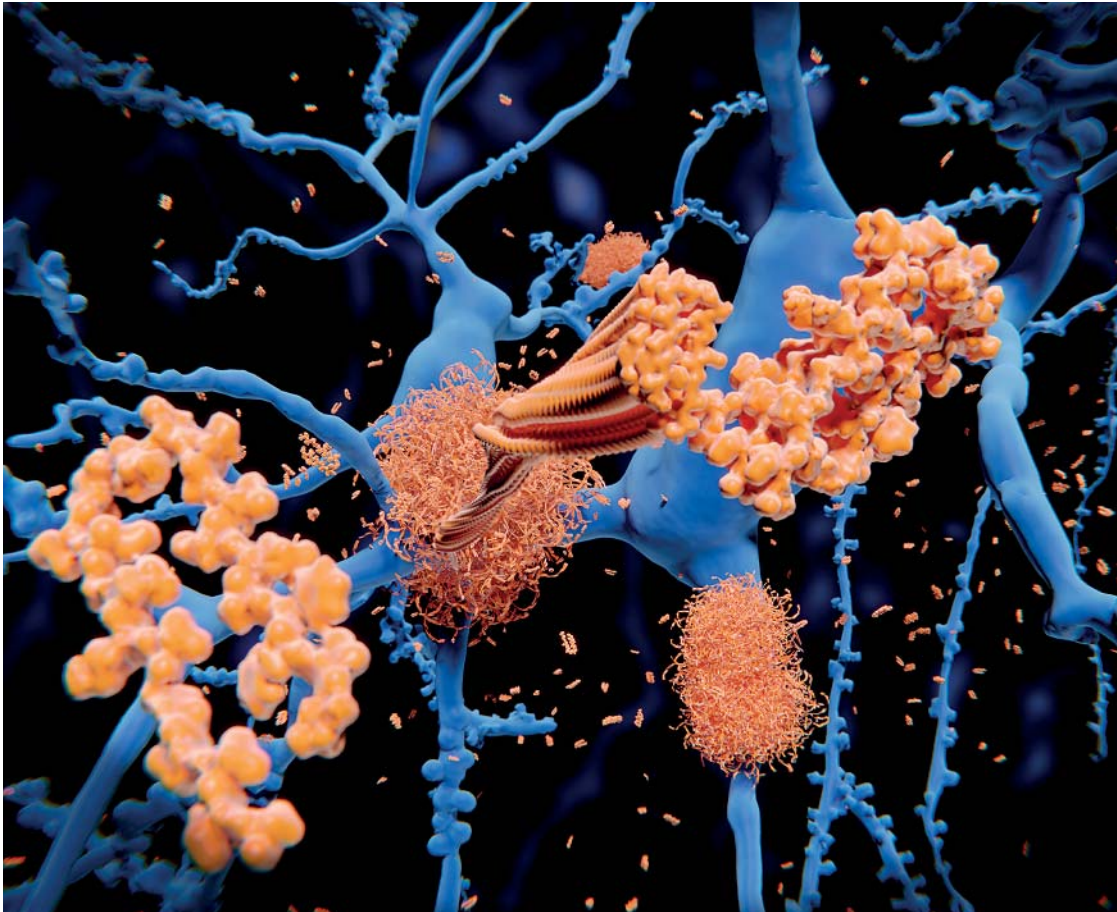


Illustration af Alzheimers sygdom med plakdannelse (orange) i hjernen. Plak består af ophobninger af proteinet amyloid- $\beta$  på ydersiden af hjernecellerne og er en tydelig indikator for Alzheimers. Denne ophobning af plak er dog blot et symptom på sygdommen og ikke selve årsagen. Forskere fokuserer i stedet på koncentrationen af amyloid- $\beta$  inde i hjernecellerne, når de skal finde årsagen.

Illustration:  
Shutterstock

heder rettet deres medicinske håb mod dannelsen af plak i hjernen. Plakken består af ophobning af proteinet amyloid- $\beta$  i hjernen, og det er en tydelig indikator for Alzheimers. I dag mener de fleste forskere dog, at plakken i sig selv er relativ ufarlig og mest et symptom på sygdommen. I stedet tyder meget nu på, at små samlinger af amyloid- $\beta$  inde i cellerne i såkaldte oligomerer er en af synderne. Og mange medicinalvirksomheder har skiftet deres fokus fra selve plakdannelsen til denne form for amyloid- $\beta$  inde i cellerne. Det gør danske forskere også, og professor Kasper Planeta Kepps forskningsgruppe på DTU Kemi ved Danmarks Tekniske Universitet har opdaget noget ved amyloid- $\beta$ , som medicinalfirmaerne måske bør lytte til.

»Meget medicinaludvikling inden for Alzheimer-området er baseret på angreb på amyloid- $\beta$ , men det har indtil videre ikke virket. Man har prøvet at lave antistoffer mod

amyloid- $\beta$ , pakket det ind i andre proteiner og svækket de proteiner, som laver amyloid- $\beta$ , men det hjælper ikke. Man har vidst, at amyloid- $\beta$  spiller en eller anden rolle, men ikke hvilken. Det gør vi måske nu, og det betyder også, at vi kan se, hvorfor tidligere forsøg på at lave medicin har fejlet,« fortæller Kasper Planeta Kepp om resultaterne af forskningen.

Forskningen er blandt andet udført af ph.d.-studerende Arun Somavapuru med penge fra Danmarks Frie Forskningsfond (DFF), samt samarbejdspartnere ved Københavns Universitet.

### To hypoteser forklarer Alzheimers

Inden vi fortsætter med Kasper Planeta Kepps forskning, tager vi to skridt tilbage for at danne os et overblik. Der findes nemlig flere hypoteser, som forsøger at forklare, hvorfor og hvordan nogle personer får Alzheimers, mens andre ikke

gør. Kaspers forskning beskæftiger sig med to af disse. Både genetiske og miljømæssige faktorer spiller ind, men billedet er lidt mudret. 95 procent af dem, der får Alzheimers, får det tilsyneladende tilfældigt uden en arvelig mutation i et gen. Livsstil samt miljø spiller i stedet ind, ligesom den vigtigste risikofaktor – alder. Alligevel kan netop generne være med til at pege i en retning af en potentiel kur.

*Amyloid-hypotesen* i forhold til Alzheimers drejer sig om det lille protein (peptid) amyloid- $\beta$ . De fleste forskere er enige om, at det har en betydning for udviklingen af sygdommen. Genetiske fejl kan gøre, at amyloid- $\beta$  klumper sig sammen, og det viser sig i den plak af sammenklumplet amyloid- $\beta$ , som sygdommen manifesterer sig ved. Derfor ser man ved nedarvet Alzheimers også ofte mutationer i netop genet for det protein, som af kroppen bliver omdannet til amyloid- $\beta$  (proteinet hedder amyloid precursor

## Genetikken bag Alzheimers:

Når vi taler om arvelige risikofaktorer for Alzheimers, taler vi primært om fire genetiske varianter, der øger risikoen. Disse fire genetiske varianter sidder på fire forskellige kromosomer, men spiller alle ind i risikoen for at udvikle sygdommen.

- **Amyloid precursor protein (APP).** Dette gen sidder på kromosom 21, og mutationer i genet er forbundet til en øget risiko for at udvikle Alzheimers. Mutationer i APP gør, at amyloid- $\beta$  dannes anderledes. Mutationer i APP leder også til en anden hjernerelateret sygdom, kaldet cerebral amyloid angiopati, hvor der opstår plakdeponeringer af amyloid på indersiden af blodkarrene i hjernen. Personer med Downs Syndrom har en ekstra kopi af kromosom 21 og dermed også en ekstra kopi af genet for APP. Det kan være med til at forklare, hvorfor Alzheimers findes så ofte blandt personer med denne lidelse.
- **PSEN1 (presenilin 1).** Dette gen koder for én af de fire kerneproteiner, som udgør  $\gamma$ -sekretase. Der findes over 180 mutationer i PSEN1, som kan lede til Alzheimers, hvilket gør mutationer i PSEN1 til den mest almindelige årsag til arvelig Alzheimers. Forskning har vist, at hvis man i mus opregulerer PSEN1, stiger mængden af amyloid- $\beta$  i musenes hjerner.
- **PSEN2 (presenilin 2).** Dette gen koder for en anden variant af PSEN1, som udgør  $\gamma$ -sekretase. Mutationer i PSEN2 er sjældnere årsag til udvikling af Alzheimers end mutationer i PSEN1, men begge mutationer forårsager længere former af amyloid- $\beta$ , hvilket formentlig er medvirkende til udvikling af sygdommen. PSEN2 sidder på kromosom 1.
- **APOE4 (Apolipoprotein E-e4).** APOE er et protein, som primært står for transporten af kolesterol i hjernen. Personer med e4-varianten af APOE har en øget risiko for at udvikle Alzheimers, da APOE også er ansvarlig for at nedbryde amyloid- $\beta$  både i og mellem hjernecellerne. Bærer en person rundt på to alleler for APOE4, er risikoen for at udvikle sygdommen endnu højere. Dog udvikler personer med APOE4 ikke nødvendigvis Alzheimers, på trods af at risikoen er 20 gange højere end for personer, der ikke har e4-varianten. 13,7 procent af personer med europæisk afstamning bærer rundt på et APOE4-gen, mens tallet er 36,7 blandt europæere med Alzheimers. APOE4 er en af hovedårsagerne til udvikling af Alzheimers på verdensplan. Genet sidder på kromosom 19.

## Om Kasper Planeta Kepp

Kasper Planeta Kepp er professor MSO på Institut for Kemi ved Danmark Tekniske Universitet (DTU). Han har tidligere forsket ved blandt Yale Univer-



sity og Stanford University, inden han i 2009 blev ansat som lektor ved DTU, hvor han siden 2016 har haft titel af professor MSO. Kasper Planeta Kepp forsker i fysisk kemi og biokemi og har cirka 90

peer-reviewed artikler på sit cv. Foruden at forske i metalproteiner i forbindelse med Alzheimers forsker Kasper Planeta Kepp i hæmproteiner, som binder ilt og enzymer, der kan nedbryde lignin.

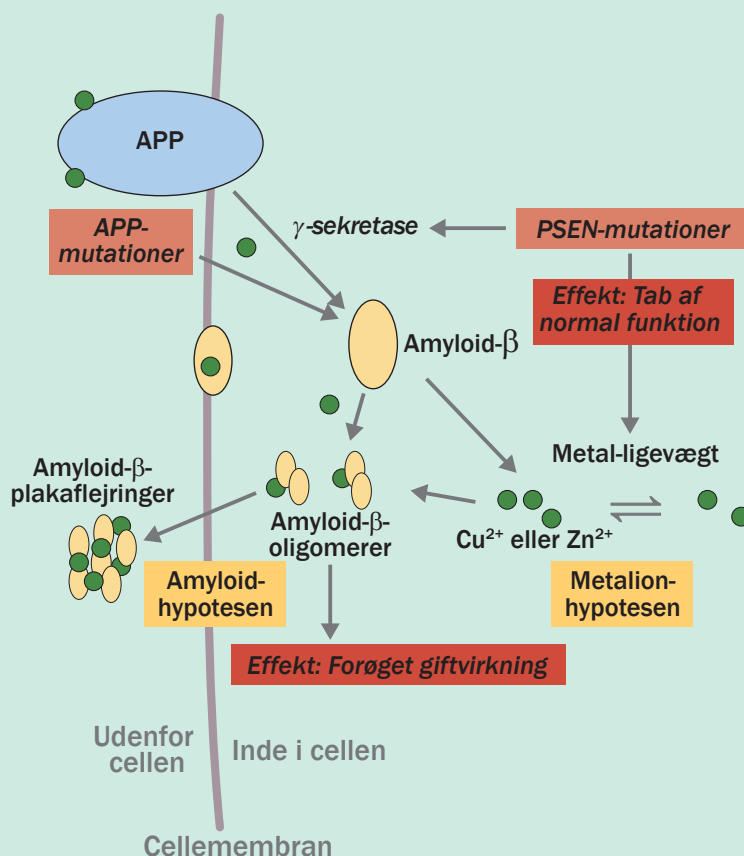
protein – APP), eller i gener for proteinkomplekset  $\gamma$ -sekretase, som skærer amyloid- $\beta$  ud af det større APP. En pudsighed i den sammenhæng er, at APP sidder på kromosom 21, og netop et ekstra kromosom 21 er årsagen til Downs Syndrom. Da halvdelen af de personer, som lever med Downs Syndrom også udvikler Alzheimers, tyder det på, at generne spiller en stor rolle.

»Man ved, at nogle få genetiske risikofaktorer for Alzheimers sidder i de her gener, og derfor er amyloid-hypotesen den dominerende hypotese til forklaring af Alzheimers og også dominerende i forhold til forsøgene på at udvikle medicin mod sygdommen,« forklarer Kasper Planeta Kepp.

Der findes dog også andre Alzheimers-hypoteser, som ikke direkte er koblet til amyloid- $\beta$  – i hvert fald ikke lige umiddelbart.

*Aldershypotesen* peger på, at Alzheimers er en aldersbetinget sygdom, og at kemisk aldring spiller en rolle i udviklingen af sygdommen. Det drejer sig blandt andet om det faktum, at vi lever i en skrap iltholdig atmosfære, som slider på cellerne over tid. Oxidativt stress og ubalancer i kroppens metaller bliver mere udtalt med alderen, og de

Illustrationen viser foreningen af de to hypoteser til at forklare udviklingen af Alzheimers. Både mutationer i APP (Amyloid Precursor Protein) eller  $\gamma$ -sekretase kan gøre, at amyloid- $\beta$  ikke fungerer korrekt og kan varetage sin funktion som metaltransporter sent i livet, hvor kroppens metalbalance svækkes. Når amyloid- $\beta$  ikke fungerer korrekt, ophober hjernecellerne desuden amyloid- $\beta$ -oligomerer i stedet for at sende dem ud af cellerne. Oligomererne er giftige for cellerne og kan beskadige dem, hvilket kan lede til Alzheimers.



to ting er typiske for patienter med Alzheimers. Læg dertil, at 10.000 ud af kroppens 30.000 proteiner er afhængige af metal-ioner for at kunne udføre forskellige biokemiske processer. Bare tænk på jern i transporten af ilt i de røde blodlegemer. Mange af disse biokemiske processer er uundværligt involveret i hjernens funktioner, og på den måde spiller kroppen og hjernens metalbalance måske en rolle i udviklingen af Alzheimers. Det er i hvert fald hypotesen, og ideen er da heller ikke grebet ud af den blå luft. Eksempelvis har undersøgelser post mortem vist, at der i plakophobninger i hjernen blandt Alzheimerpatienter er højere koncentrationer af jern, zink og kobber end hos andre. Når forskere måler på mængden af de forskellige metaller i forskellige dele af en Alzheimerpatients hjerne, finder de også, at forholdet mellem metallerne er anderledes end i en rask persons hjerne.

»Et af de gennemgående træk i forbindelse med aldershypotesen og metallernes rolle i sygdomsudviklingen er, at der blandt Alzheimerpatienter er færre metalioner bundet til proteiner, og flere metalioner er frie i cellerne. Metalbalancen bliver presset med alderen i tæt samspil med den oxidative stress, og hjernen er særligt hårdt ramt. Det er lidt ligesom rust på en gammel cykel, hvor oxidation også frigiver metalioner,« forklarer Kasper Planeta Kepp.

### Variationer i amyloid- $\beta$ påvirker risiko for Alzheimers

I Kasper Planeta Kepps forskning har han sammen med sine kollegaer ledt efter en sammenhæng mellem de to hypoteser. Altså, hvordan amyloid- $\beta$  relaterer til aldershypotesen og metalbalancen, og hvordan metaller relaterer til amyloid-hypotesen.

Indledningsvist har forskerne via computersimulationer kortlagt

den struktur af amyloid- $\beta$ , som bedst forklarer de indirekte eksperimentelle data for peptidet. Her har de demonstreret, at amyloid- $\beta$  er et metalbindende peptid. Aha! Amyloid- $\beta$  besidder nemlig tre aminosyrer, kaldet histidiner, i starten af proteinet, hvilket entydigt peger på, at det er udviklet fra naturens side til at binde til metaller. Kun metalbindende proteiner har nemlig de tre histidiner så tæt sammen, at de danner en samlet, metalbindende enhed. Desuden har amyloid- $\beta$  en hydrofob del og en hydrofil del, hvilket er en stærk indikator for, at det skal fungere i forbindelse med cellemembraner.

»Ud fra disse og mange andre observationer, som andre har gjort, kan man konkludere, at amyloid- $\beta$  formentlig sidder i hjernecellernes cellemembraner og transporterer metaller henover dem,« siger Kasper Planeta Kepp.



## De tre stadier af Alzheimers:

Alzheimers er den hyppigste årsag til demens blandt danskerne, idet halvdelen af demente danskere lider af sygdommen. Det svarer til 40.000 personer eller mellem 3 og 4 procent af alle ældre over 65 år. Udviklingen af Alzheimers er stærkt forbundet med alder, der er den største risikofaktor for at udvikle sygdommen. 'Kun' omkring 1 procent af alle 65 til 69-årige bliver ramt af Alzheimers, mens det gælder 20 procent af ældre over 90.

Sygdomsforløbet omkring Alzheimers deles op i tre stadier:

- **Mild Alzheimers (det tidligere stadie).** På dette tidlige stadie kan personer med Alzheimers stadig fungere uafhængigt af andre, køre bil, have et job og et socialliv. Venner og bekendte begynder dog at lægge mærke til problemerne, som oftest inkluderer problemer med at finde frem til de rigtige ord, problemer med at huske personers navne, glemme ting, man lige har læst, problemer med at organisere og planlægge, samt glemme hvor man har lagt forskellige vigtige ting.
- **Moderat Alzheimers (mellemstadiet).** Moderat Alzheimers er det længstvarende stadie i sygdommen og kan vare i mange år. I takt med at sygdommen
- skridter frem, skal den ramte have mere og mere støtte. Symptomerne på sygdommen bliver også værre. Blandt andet begynder den ramte at glemme ting og begivenheder i sit eget liv, sin egen adresse og telefonnummer, hvilken dag på ugen det er, eller hvor de er. Personer med Alzheimers i mellemstadiet bliver også mere indelukkede og tvære, specielt i sociale sammenhænge, og de har problemer med at vælge tøj til den rigtige årstid. Ofte ser man også, at ramte på dette tidspunkt mister kontrollen med blærefunktionen samt begynder at gå rundt på gader og stræder uden noget mål. Deres søvn bliver dårlig, og de får tvangstanker og bliver mistænksomme.
- **Alvorlig Alzheimers (sene stadie).** I det sidste stadie af sygdommen mister personer med Alzheimers helt kontakten med deres omgivelser, og deres personlighed ændrer sig dramatisk. Karakteristika er, at de har behov for pleje døgnet rundt. De husker end ikke ting, som er sket få øjeblikke forinden. Deres fysiske formåen svinder, så de til sidst hverken kan gå, sidde eller sågar synke. Alzheimers-patienter i dette sene stadie bliver også mere modtagelige over for infektioner, specielt lungebetændelse. Til sidst slår sygdommen den ramte ihjel.

Forskernes videre undersøgelser af forskellige muterede former for amyloid- $\beta$  har også kastet nogle interessante resultater af sig. Amyloid- $\beta$  forekommer i forskellige varianter, og tre af disse har forskerne studeret sammen med kolleger på DTU og Københavns Universitet: Vildtypen, som findes hos de fleste mennesker og ikke giver anledning til øget risiko for udvikling af Alzheimers. A2T-mutationen, som beskytter mod Alzheimers, og A2V-mutationen, der gør, at man har endnu højere risiko for at få Alzheimers. Både A2T og A2V er mutationer på præcis det samme sted i peptidet.

Da forskerne undersøgte de tre forskellige varianter evne til at binde kobber, fandt de, at A2T, vildtypen og A2V havde kemiske egenskaber og foretrukne strukturer, der passede til trenden i den

kliniske effekt – altså rækkefølgen i forhold til risikoen for at udvikle Alzheimers.

»I forhold til at binde kobber ser vi en trend i de tre varianter, der er den samme, som vi ser klinisk i risikoen for at udvikle sygdommen. A2T er formentlig bedst til at transportere kobber og minimerer på den måde dannelsen af farlige oligomerer, hvilket kan forklare den lavere risiko for at udvikle Alzheimers. A2V ændrer derimod ved kobberbindingen, så den udskiftes hurtigere og dermed danner flere oligomerer,« fortæller Kasper Planeta Kepp.

Varianterne har også en effekt på amyloid- $\beta$ s evne til at klumpe sig sammen og blive til plak. Her er A2T-mutationen bedst til at få amyloid- $\beta$  til at klumpe sig sammen. Derefter kommer vildtypen og til sidst A2V-mutationen.

Hvorfor er det så betydningsfuldt? Det er det, fordi forskere efterhånden er enige om, at amyloid- $\beta$  formentlig kun er skadeligt, når det eksisterer som oligomerer inde i cellerne og ikke som plak udenfor cellerne, som tidligere antaget. Flere og flere forskere mener, at plakken udenfor cellerne er ufarlig og måske endda en beskyttende mekanisme mod de farlige oligomerer i cellerne. I og med at A2T-versionen af amyloid- $\beta$  er hurtigere til at danne plak-lignende klumper end vildtypen og A2V, eksisterer den formentlig også i kortere tid som skadelige oligomerer.

### Forener to hypoteser

På baggrund af resultaterne af forsøgene og andre gruppers forskning er Kasper Planeta Kepp kommet frem til en ny hypotese omkring udviklingen af Alzheimers. Denne kan være med til at forklare, hvorfor medicinalindustrien har fejlet indtil



videre, og hvad de skal gøre for at komme videre.

Kasper Planeta Kepp tror på, at amyloid- $\beta$  skal være til stede i hjernecellerne som en naturlig metaltransporter. Fungerer amyloid- $\beta$  ikke korrekt, eksempelvis i forbindelse med nedarvede genetiske mutationer i  $\gamma$ -sekretase eller i APP, stiger risikoen for Alzheimers, og der går kludder i metalbalancen. Det skyldes ifølge Kasper Planeta Kepp ikke, at amyloid- $\beta$  bliver ophobet som plak, men snarere at det ikke kan varetage sin evolutionære funktion som metaltransporter sent i livet, hvor kroppens metalbalance svækkes. Det forklarer også, hvorfor lægemidler, der målrettet går efter at fjerne amyloid- $\beta$  fra hjernens celler, ikke har nogen kurerende effekt på Alzheimers. Vi skal simpelthen bruge peptidet, så det nytter ikke noget at skille sig af med det.

Omvendt skal vi heller ikke have for meget amyloid- $\beta$ . Har vi for meget af det, kan det som oligomerer inde

i hjernecellerne være skadeligt. Årsagen er måske, at de mange peptider så transporterer for meget metal, og det ødelægger også den nødvendige metalbalance inden i cellerne.

»Der er et vindue med en øvre og en nedre grænse for indholdet af amyloid- $\beta$  i hjernecellerne. Det har været kendt siden halvfemserne, hvor de oprindelige studier af peptidets toxicitet blev lavet. Den skal vi blive indenfor, og det er det terapeutiske vindue, som rigtig mange glemmer,« forklarer Kasper Planeta Kepp.

Med den nye viden vedrørende amyloid- $\beta$  og metalbalancen tegner der sig en potentiel måde at behandle Alzheimers på. Fremfor at forsøge at fjerne amyloid- $\beta$  fra hjernens celler, skal medicinalindustrien hellere sigte efter at lave medicin, som balancerer niveauerne, så de holder sig inden for det terapeutiske vindue, hvor der er nok, men ikke for meget. Samtidig

skal de hele tiden have øje for den rolle, som metallerne spiller, hvilket betyder, at der sideløbende skal tænkes i medicin, som hjælper kroppen med at opretholde en sund metalbalance. Til sidst, men ikke mindst, skal der også være fokus på at reducere det oxidative stress, som bliver mere udtalt sent i livet, og som også spiller ind i metal- (og pudsigt nok amyloid- $\beta$ ) balancen.

»Behandlingen af Alzheimers er som en trebenet skammel, hvor man må have fokus på alle tre ben, for at behandlingen kan virke. Det gælder både amyloid- $\beta$ , metalbalancen og det oxidative stress. På den måde forener vores nye teori både amyloid-hypotesen og aldershypotesen i udviklingen af Alzheimers,« siger Kasper Planeta Kepp, der også fortæller, at kemikere allerede nu er i gang med at udvikle molekyler, som kan ramme alle tre ben i skammen. De er dog endnu ikke kommet til det punkt, hvor molekylerne er klar til at blive testet klinisk. ■

#### Videre læsning

Review article: Alzheimer's disease due to loss of function: A new synthesis of the available data. Kasper P. Kepp. *Progress in Neurobiology* 143(2016), p. 36-60. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.06.004>

The Pathogenic A2V Mutant Exhibits Distinct Aggregation: Kinetics, Metal Site Structure, and Metal Exchange of the Cu<sup>2+</sup>-A $\beta$  Complex Arun K. Somavarapu et al. *Chemistry*. 2017 Oct 4;23(55):13591-13595.

The Dependence of Amyloid- $\beta$  Dynamics on Protein Force Fields and Water Models. Arun Kumar Somavarapu and Kasper P. Kepp. *Chemphyschem*. 2015 Oct 26;16(15):3278-89.

## FALDSKÆRM I FART PÅ ALSION

Vi inviterer alle fysikhold i det almene gymnasium og htx til Faldskærm i fart-konkurrencen på Alsion i Sønderborg torsdag den 6. december 2018 kl. 10-14.

Faldskærm i fart på SDU Sønderborg er en konkurrence for gymnasier, hvor fysikklasser på alle niveauer er inviteret til at dyste med deres egne selvbyggede faldskærme i de to konkurrencediscipliner Premium Class Award og Innovation Award.

Tilmeldte klasser får tilsendt et Faldskærm i fart-kit med undervisningsmateriale, der kan anvendes i forberedelsen til konkurrencen, samt materialer og udstyr, der egner sig til at konstruere små faldskærme af.

På konkurrencedagen sendes faldskærmene ud i frit fald på 12,5 meter inde i universitetsbygningen Alsion. Der er flotte præmier til vinderne af de to konkurrencediscipliner.

Tilmeldingsfrist er torsdag den 15. november.

Mere information og tilmelding finder du her:  
[www.sdu.dk/faldskaermskonkurrence](http://www.sdu.dk/faldskaermskonkurrence)

