

Kasper Jørgensen

## Derfor forebygger potensmedicin måske Alzheimers sygdom

Mænd, der tager lægemidler med indholdsstoffet sildenafil mod impotens, har knap 70 % lavere risiko for at udvikle Alzheimers sygdom end mænd, der ikke bruger dem, ifølge et stort amerikansk registerstudie. Der arbejdes nu på at gennemføre et klinisk forsøg med henblik på at underbygge resultaterne og afklare, om sildenafil kan bruges som behandling mod alzheimer.



Udvikling af nye lægemidler mod Alzheimers sygdom er omkostningstungt og tidskrævende, og succesraten er beskednen. Der er derfor stor interesse for at undersøge om allerede eksisterende lægemidler til andre sygdomme kan omdefineres og genbruges nye terapeutiske formål – en proces kendt som *drug repurposing*.

En forskergruppe bestående af genetikere og neurologer fra blandt andet *Cleveland Clinic* i den amerikanske stat Ohio har så at sige været på fisketur i ikke mindre end 1.608 godkendte lægemidler med henblik på, om de eventuelt også kunne have effekt i forhold til Alzheimers sygdom. Gennemgangen resulterede i en liste bestående af 66 potentielle lægemiddelkandidater.



## 40 % fald i fosfor-tau

Et af lægemidlerne på listen, sildenafil, det aktive stof i bl.a. Viagra, tiltrak sig forskernes opmærksomhed af flere grunde. For det første er sildenafil i stand til at krydse blod-hjernebarrieren, hvilket selvsagt er en fordel, hvis det skal kunne bruges mod en hjernesygdom som alzheimer.

For det andet tyder resultater fra tidligere dyreforsøg på, at sildenafil lægger en dæmper på nogle af sygdomsprocesser, der fører til Alzheimers sygdom. Nogle forsøg har vist, at sildenafil mindsker ophobningen af skadelige tau-proteinfragmenter i neuronerne hos genmanipulerede mus.

Andre forsøg fandt, at lægemidlet bremser dannelsen af patologiske beta-amyloide plaques mellem neuronerne hos mus og endvidere forbedrer hukommelsen i en rottemodel for vaskulær demens.

I det aktuelle studie undersøgte forskerne effekten af sildenafil på neuroner udviklet fra stamceller taget fra alzheimerpatienter og fandt at det bremsede ophobningen af skadeligt fosfor-tau i neuronerne. Blot seks dages behandling med sildenafil gav et fald på 40 % i fosfor-tau. Lægemidlet så også ud til at stimulere dannelsen af ny nerveforbindelser.

Man kan undre sig over, hvordan et lægemiddel mod potensproblemer kan påvirke omsætningen af protein i hjernens neuroner. Men sildenafil hæmmer angiveligt to enzymer, såkaldte kinaser, der er involveret i fosforyleringen af tau.

De samme to enzymer er også forbundet med betændelsesreaktioner (inflammation) i hjernens støtteceller (mikroglia) og immunceller (makrofager). Resultater fra den aktuelle studie tyder således på, at sildenafil kan modvirke både tau-patologi og neuroinflammation.

## Mangler data om kvinder

Med henblik på at afklare, om sildenafil har nogen virkning på risikoen for Alzheimers sygdom i befolkningen, analyserede forskerne journaloplysninger fra mere end 7 millioner patienter.

De udvalgte 116.412 personer, der havde fået ordineret sildenafil, og sammenlignede dem med 460.356 alders- og kønsmatchedde kontrolpersoner, der ikke anvendte lægemidlet. Næsten alle sildenafilbrugere var mænd og gennemsnitsalderen var 71 år.

Sammenligningen viste, at mænd, der brugte sildenafil havde 69 % mindre sandsynlighed for at få en Alzheimerdiagnose – set over en periode på seks år – end mænd, der ikke brugte sildenafil.

Den mulige forebyggende virkning af sildenafil sås både blandt personer med og uden risikofaktorer for Alzheimers sygdom i form af hjertekarsygdom, forhøjet blodtryk (hypertension) og type 2 diabetes.

Sildenafil anvendes også i begrænset omfang af begge køn mod forhøjet blodtryk i lungekredsløbet, men datagrundlaget var for spinkelt til at afklare, hvordan sildenafil påvirker risikoen for alzheimer blandt kvinder.

## Klinisk forsøg på vej

På baggrund af de lovende resultater vil forskere gå skridtet videre og foretage et lodtrækningsbaseret klinisk forsøg med henblik på at afklare, om sildenafil kan bruges som lægemiddel mod Alzheimers sygdom.

De planlægger et såkaldt fase 2 studie blandt patienter med tidlige stadier af alzheimer, der har positive biomarkører for fosfortau- og amyloidpatologi i rygmarvsvæsken.

Udvælgelsen af lægemiddelkandidater i det aktuelle studie var baseret på en sofistikeret netværksbaseret analysemodel, der ved hjælp af store mængder genetiske og molekylære data identificerede en række undertyper -



såkaldte endofænotyper – af Alzheimers sygdom.

Fang J, Zhang P, Zhou Y, Chiang C-W, Tan J, Hou Y, et al. Endophenotype-based in silico network medicine discovery combined with insurance record data mining identifies sildenafil as a candidate drug for Alzheimer's disease. *Nature Aging*. 2021 [online ahead of print]

[Nature Aging](#)

Fang J, Pieper AA, Nussinov R, Lee G, Bekris L, Leverenz JB, et al. Harnessing endophenotypes and network medicine for Alzheimer's drug repurposing. *Med Res Rev*. 2020;40(6):2386-426

[PubMed](#)

Sanders O. Sildenafil for the Treatment of Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis Rep*. 2020;4(1):91-106

[PubMed](#)

Does Viagra Make for More Vigorous Brain, Lower Dementia Risk? *Alzforum* 10. December 2021

[Alzforum](#)

Oprettet: 20. december 2021