

# Sjældne arvelige demenssygdomme kan være nøglen til bedre behandling

**Mette Kjær**

Netop i disse år bliver der taget kvantespring inden for forskning i sjældne, arvelige demenssygdomme. Det efterlader forskere og læger meget optimistiske, når vi taler behandlingsmuligheder.



Overlæge og professor i neurologi Jørgen E. Nielsen.

*Denne artikel er oprindeligt udgivet i Nationalt Videnscenter for Demens' trykte årsmagasin 2020.*

Vi formoder, at der findes omkring 200 arvelige sygdomme, hvor demens er en del af symptombilledet. Forskere i Nationalt Videnscenter for Demens har i øjeblikket særligt fokus på tre af dem. Den første er Huntingtons sygdom, som omkring 400 danskere har. FTD-3, der er en særlig type af frontotemporal demens, som på verdensplan alene findes i én dansk familie, er den anden. Og Alzheimers sygdom, som kun er arvelig i mindre end 1 % af alle tilfælde, er den tredje.

Jørgen E. Nielsen er overlæge og professor i neurologi med særligt fokus på arvelige neurodegenerative sygdomme. Hans forskning har bidraget til en bedre forståelse af sygdomsmekanismen på celleniveau og udvikling af genterapi som behandlingsform. Og det er ikke nogen hemmelighed, at Jørgen E. Niensens håb er, at vi i fremtiden kan tilbyde en behandling af de arvelige demenssygdomme.

Behandlingsmulighederne er heldigvis på vej, endda i et højere tempo end nogensinde før. Fra patienternes perspektiv går det givetvis for langsomt, men Jørgen E. Nielsen er godt tilfreds med forskningens fremdrift:



”Vi er mere optimistiske, end vi har været nogensinde før, og selvom vi primært kigger på de arvelige demenssygdomme, så er det min klare overbevisning, at det også vil få positive følger for de ikke-arvelige demenssygdomme”.

### **Først skal vi kende mutationen, herefter påvirke den**

Forskerne er interesserede i at få identificeret de mutationer, som er ansvarlige for de arvelige demenssygdomme. Herefter at lære de processer, som mutationerne påvirker og ændrer i cellerne at kende, og sidst, men ikke mindst at undersøge muligheden for at påvirke disse processer med forskellige former for behandling.

For at få indblik i processerne udvikler man fx cellemodeller, hvor man fjerner mutationen og sammenligner med celler fra samme person, hvor mutationen ikke er fjernet. Desuden forsøger man med forskellige gen-redigeringsværktøjer at undertrykke effekten af gen-mutationen. Det er alt sammen forskningsområder, der giver anledning til meget håb og store forventninger.

### **Det går hurtigere**

”Der gik godt 100 år fra det tidspunkt, hvor man fandt ud af, at Huntingtons sygdom var arvelig, til man fandt ud af, at sygdommen var knyttet til et gen på kromosom 4. I dag, hvor vi mener, at der er et gennembrud på vej i forhold til behandlingen, er der gået yderligere 50 år. For sygdommen FTD-3 tog det omkring 20 år, fra vi fik mistanke om arvelighed, tog de første blodprøver, lavede koblingsanalyser og associerede sygdommen til kromosom 3, til vi endelig fandt ud af, hvilket et af de mange gener på kromosom 3 der var årsag til sygdommen. Lige nu er vi på det stadie, hvor vi afprøver en behandling af FTD-3 på celler i laboratoriet. Vi har ikke taget skridtet videre til at afprøve det på dyr – eller i sidste ende på mennesker endnu,” forklarer Jørgen E. Nielsen.

Alt dette fortæller, at der ikke er noget quick fix. Det tager tid, men det går væsentligt hurtigere end for 100 år siden.

### **CRISPR/Cas9**

Der er store forventninger til flere forskellige behandlingstyper. En af de behandlingsmuligheder, som man har de største forventninger til, er det såkaldte CRISPR/Cas9-værktøj. Det er et klippe-klistre-værktøj, der kort fortalt ”gør det muligt at identificere en sygdomsfremkaldende gensekvens, klippe den ud og erstatte den med en rask gensekvens – altså et værktøj, der meget præcist kan ændre den genetiske kode”, forklarer Jørgen E. Nielsen.

Værktøjet forventes at kunne bruges til alle de arvelige sygdomme, hvor vi kender den specifikke mutation. Når man skal ændre den genetiske kode med CRISPR/Cas9- metoden, tager man fx en hudprøve, gror hudcellerne op i laboratoriet og udvikler herefter stamceller fra hudcellerne. I stamcellerne retter man genfejlen og ændrer stamcellerne til nerveceller. Nervecellerne er nu korrigerede, så de ikke har den oprindelige genfejl. Disse nerveceller kan i teorien transplanteres tilbage til det område, hvor den oprindelige genfejl skabte problemer, fx i hjernen. Men indtil videre er det kun i teorien. Der er meget lovende resultater i dyremodeller, men der er stadig mange spørgsmål, som skal afklares, inden princippet kan anvendes som behandling af mennesker.

### **Genterapi ved Huntingtons sygdom**

I øjeblikket er der forsøg i gang med patienter, som har Huntingtons sygdom.

Det, der skaber problemer for disse patienter er, at det muterede huntingtingen skaber alt for lange huntingtinproteiner, som skader nervecellerne i hjernen. Ved hjælp af genterapi kan man hæmme oversættelsen af genet og gøre det muterede huntingtin-gen mindre aktivt. Behandlingen består af en væske med molekyler, såkaldte antisense oligo nukleotider, der hæmmer oversættelsen af genet. Væsken sprøjtes ind i rygmarvsvæsken, så molekylerne på den måde kommer op i hjernen. Her vil molekylerne bevæge sig ind i de hjerneområder, hvor de lange huntingtin-proteiner skaber problemer.

”Når vi har store forventninger til den type af genterapi, er det fordi mutationen sidder præcis samme sted på genet hos alle, der bærer sygdommen. Det gør, at det er nemmere at få erfaringer med behandlingen, fordi den er ens for



alle med Huntingtons sygdom. Det er desværre ikke altid tilfældet med arvelige sygdomme. Vi har eksempler på, at der kan være flere hundrede forskellige mutationer i det samme gen, som fører til samme sygdom hos forskellige mennesker”, fortæller Jørgen E. Nielsen.

Det aktuelle forsøg med genterapi omfatter ca. 900 patienter med Huntingtons sygdom fra hele verden, herunder fra Hukommelsesklinikken på Rigshospitalet. En tredjedel får behandling med placebo, og to tredjedele får den aktive behandling. Resultatet vil foreligge om to til tre år, og forskere såvel som læger håber, at behandlingen lever op til de store forventninger.

### **Forskningskonference om arvelige demenssygdomme**

På årets forskningskonference, som afholdes i november 2020, er der fokus på arvelige neurodegenerative sygdomme under overskriften familier, genetik og etik. Her kan man høre mere om CRISPR/Cas9, de medicinske forsøg med behandling af Huntingtons sygdom og forskningsstatus for arvelig frontotemporal demens, herunder FTD-3.

Blandt oplægsholderne er professor, Adrian Isaacs fra UK Dementia Research Institute, University College London og MRC Clinician Scientist & Honorary Consultant Neurologist, Jonathan Rohrer, University College London samt førende, danske forskere og læger på området.

#### **FAKTA om gener, kromosomer og arvegang**

Det grundlæggende arvemateriale, DNA, gives videre fra forældre til børn i form af gener.

Den menneskelige arvemasse består af knap 20.000 forskellige gener.

Man har to af alle gener; et fra hver af forældrene.

Et gen rummer en kode af information, som udgør opskriften på dannelse af et protein.

En defekt i et gen kaldes en mutation og svarer til en fejl i opskriften. Herved kan proteinet dannes forkert eller slet ikke blive dannet.

Gener er placeret på strukturer kaldet kromosomer, der udgør lange kæder af genetisk information.

Mennesket har 46 kromosomer fordelt på 23 par i hver af kroppens celler.

Oprettet: 26. august 2022