

Immunterapi bremser ikke Alzheimers sygdom

Kasper Jørgensen

Immunterapi mod Alzheimers sygdom ser ud til at virke i den forstand, at behandlingen hos nogle patienter fjerner det skadelige protein beta-amyloid fra hjernen. Men på trods heraf fortsætter udviklingen af demens hos de fleste patienter.

Den fortsatte demensudvikling er tilsyneladende drevet af fortsat ophobning af et andet skadeligt protein – tau – som man indtil videre ikke kan stille ret meget op imod.

For knap 20 år siden indledtes de første kliniske forsøg med immunterapi målrettet proteinet beta-amyloid. Ifølge den såkaldte amyloidkaskade hypotese spiller beta-amyloid en central rolle i de tidlige stadier af Alzheimer. Mange af de patienter, der deltog i de første kliniske forsøg, er i mellemtiden døde og nogle af disse har efterfølgende fået foretaget obduktion (autopsi) af hjernen.

Effektiv fjernelse af amyloid

Det aktuelle studie er baseret på 22 af de første 80 deltagere fra det første kliniske forsøg med immunterapi mod beta-amyloid. Deltagerne er blevet obduceret i op til 15 år efter afslutningen af forsøget. 19 personer modtog aktiv behandling, mens de øvrige 3 måtte tage til takke med placebo.

Forskerne undersøgte forekomsten af proteinerne beta-amyloid og tau i hjernen. Det viste sig, at flertallet af deltagerne med Alzheimer var sluppet af med beta-amyloid i hjernen i varierende grad. I nogle tilfælde havde hjernen tilsyneladende været fri for beta-amyloide ophobninger (plaques) i 14 år.

Desværre havde behandlingen ingen indflydelse på udviklingen af demens.

Flertallet af deltagerne nåede at udvikle demens i svær grad før de døde – uafhængigt af om forsøgsbehandlingen havde virket på forekomsten af betaamyloid. En mulig forklaring på den fortsatte demensudvikling er, at proteinet tau, som også spiller en central rolle i Alzheimers sygdom, var fortsat med at ophobe sig og spredes i deltagernes hjerner. Det tyder på at tau spiller en vigtigere og mere afgørende rolle i udviklingen af Alzheimers sygdom end tidligere antaget.

Øget fokus på tau

Der har tidligere været en vis konsensus blandt demensforskere om, at beta-amyloid var den vigtigste sygdomsmarkør ved Alzheimers sygdom. Men indtil videre har ingen af de forsøg, hvor man via immunterapi har fjernet beta-amyloid fra hjernen hos patienter med Alzheimers sygdom, medført en bedre prognose for patienterne. Som konsekvens heraf er de fleste forsøg rettet mod beta-amyloid blevet standset inden for de seneste par år. For tiden fokuserer forskningen i højere grad på tau, og de første kliniske forsøg med medicin rettet mod tau er undervejs.

Selvom resultaterne fra det aktuelle studie stemmer overens med, hvad man har fundet i andre obduktionsundersøgelser, må der tages forbehold for, at det er baseret på relativt få deltagere. Et andet problem er, at beta-amyloid optræder i både en opløselig og en uopløselig form. Selvom forskerne i det aktuelle studie fandt, at immunterapi havde effekt på uopløselige amyloide plaques, kan det ikke udelukkes, at beta-amyloid i opløselig form stadig kan have haft en negativ virkning på deltagernes hjerner gennem årene.



Obduktionsstudiet bidrager med øget viden om de basale neuropatologiske mekanismer bag Alzheimers sygdom og understreger behovet for udvikling af nye typer behandling. En behandling rettet mod tau bliver måske næste afgørende skridt i indsatsen mod sygdommen.

BAGGRUND

[James, A.R., Nicoll, J.A., Buckland, G.R., Harison, C.H. et al. Persistent neuropathological effects 14 years following amyloid- \$\beta\$ immunization in Alzheimer's disease. Brain, Volume 142, Issue 7, July 2019, 2113-2126](#)

Oprettet: 09. september 2019