

Forskning:

Duchenne-drengene afprøver medicin

To udenlandske forsøg med medicinsk behandling af Duchennes muskeldystrofi forsøger på hver sin måde at få kroppen til igen at danne proteinet dystrofin. Forsøgene ser lovende ud, men der er stadig mange ubesvarede spørgsmål. Bl.a. om medicinen virkelig hjælper på produktionen af dystrofin, og om en øget mængde dystrofin overhovedet har betydning for drengenes funktionsniveau

Af Rasmus Dahl

Drik et glas vand med vanillesmagende pulver eller modtag månedlige indsprøjtninger!

Hvis forsøgsresultaterne viser det, forskerne gerne vil have, kan det en dag blive hverdag for drenge med Duchennes muskeldystrofi.

Problemstillingen for drenge med Duchennes muskeldystrofi er, at de mangler dystrofin. Uden dystrofin erstattes muskelvævet langsomt af fedt og bindevæv. En mulig behandling af sygdommen handler derfor om at få kroppen til igen at danne proteinet dystrofin, som spiller en vigtig rolle for membranen omkring muskelcellerne.

Duchennes muskeldystrofi er en arvelig sygdom, og man har siden midt i 1980'erne vidst, hvilket gen sygdommen sidder på. Genets funktion er at sørge for produktionen af dystrofin, men hvis der er en fejl i genet – en mutation - sker det ikke.

Man har tidligere haft store forventninger til, at man kunne kurere Duchennes muskeldystrofi ved at erstatte det fejlbehæftede dystrofin-gen med et fejlfrit og virksomt gen, men trods mange forsøg har det vist sig praktisk umuligt. Det skyldes, at dystrofin-genet er det største af alle menneskets gener, og man har ikke fundet en metode, der kan få så stort et gen ind i cellekernen, hvor generne er.

To medicinske forsøg

Netop nu afprøves imidlertid to forskellige teknikker til at få det skadede gen til alligevel at producere dystrofin. Det ene forsøg, der foregår i USA, har netop afsluttet forsøgene i fase 2 og skal i gang med fase 3. Det andet forsøg, der benytter en anden teknik, er engelsk, og i øjeblikket er man ved at rekruttere forsøgspersoner i England til fase 2.

Kliniske forsøg bliver som regel beskrevet i tre faser. Fase 1 involverer kun en lille gruppe forsøgspersoner, der ofte er raske frivillige. Hovedformålet er at finde ud af en passende og sikker dosering af det medicinske præparat, man tester.

Fase 2-forsøg involverer som regel en lille gruppe patienter med den sygdom, man vil behandle. Udover at fokusere på sikkerhed og bivirkninger er man optaget af, om test-præparatet på kort sigt har den virkning, som man håber på

Fase 3-forsøg er længerevarende og omfatter en større gruppe forsøgspersoner med den sygdom, man vil behandle. Fokus er på, om præparatet faktisk medvirker til at helbrede eller mildne sygdommens forløb på længere sigt.

”Protein-fabrikken”

Medicinalvirksomheden PTC Therapeutics i New Jersey, USA har opfundet præparatet PCT124 - et kemisk stof, der kan ændre på fejl i den måde, kroppen laver proteiner på.

Proteinerne er de byggesten, kroppen er lavet af. ”Opskriften” på de mange forskellige proteiner, et menneske består af, ligger gemt i genernes DNA-kode. Disse koder består af en lang række

kemiske enheder – også kaldet nukleotider – der alt efter rækkefølgen koder for forskellige proteiner.

Når der skal laves et protein, bliver DNA-koden i cellekernen aflæst af cellens ”meddeler” – også kaldet mRNA. mRNA er et molekyle, der har den egenskab, at den kan tage aftryk af koden i DNA. mRNA-koden bliver derefter aflæst i cellens ”protein-fabrik” (ribosomen), der fremstiller en aminosyre i overensstemmelse med koden. Mange aminosyrer sat sammen i en lang kæde udgør byggeelementerne i proteinerne.

Når produktionen af et protein – f.eks. dystrofin - er slut, er der en stopkode i ’beskeden’ fra mRNA, hvorefter ribosomen (”protein-fabrikken”) stopper med at lave flere aminosyrer i denne omgang.

Nonsens-mutation

Der kan være mange forskellige typer fejl i dystrofin-genet. F.eks. kan der mangle større eller mindre dele af DNA-kæden. Ca. 10 % af drenge med Duchennes muskeldystrofi har en mutation, hvor kun enkelte nukleotider mangler. Som en følge af de manglende nukleotider er der i stedet opstået nye og fejlagtige stop-koder, og aflæsningen af koden bliver derfor stoppet for tidligt og er meningsløs eller nonsens. Derfor kalder man denne type mutationer for ’nonsens-mutationer’. De resulterer i, at ribosomen (”protein-fabrikken”) producerer et alt for kort og ikke virksomt protein.

PTC124 har den egenskab, at det får ribosomen til at aflæse mRNA hen over den fejlagtigt indsatte stopkode, så der bliver produceret et fejlfrit protein i fuld længde. Det er kun de fejlagtige stop-koder, der bliver ignoreret af PTC124. De korrekte stopkoder bliver stadig respekteret.

Med vanillesmag

PTC124 er et pulver opløseligt i vand, og patienterne skal indtage det tre gange om dagen. I de kliniske forsøg har pulveret været tilsat vanillesmag, og der har ikke været nævneværdige bivirkninger. Ingen har f.eks. afbrudt deres deltagelse i forsøget pga. bivirkninger.

I fase 2-forsøget blev det konstateret, at drengene med Duchennes muskeldystrofi begyndte at producere dystrofin igen. I forsøget havde 38 drenge med Duchenne indtaget forskellige doser PTC124 i en måned. Forældre og skolelærere mente at have observeret, at drengene fik mere energi og overskud, men den side af PTC124’s virkning skal mere i fokus i den kommende fase af det kliniske forsøg.

PTC124 virker ikke bare på Duchennes muskeldystrofi med ’nonsens mutation’, men på alle genetiske sygdomme med nonsens mutationer. Firmaet bag anslår, at det drejer sig om ca. 1.800 sygdomme. Sideløbende med, at man undersøger virkningen på Duchenne, afprøver man den også på mennesker med lungesygdommen cystisk fibrose. PTC Therapeutics mener også, at visse former for spinal muskelatrofi kan afhjælpes med PTC124, men det bliver først undersøgt senere.

Kemisk ’velcro’-bånd

Målet med det andet forsøg – det kliniske forsøg i England - er ligesom med PTC124 at få muskelcellerne til igen at producere dystrofin, men teknikken er en anden. Den udnytter, at langt de fleste personer med Duchennes muskeldystrofi har en fejl i dystrofin-genets exon 51. Et exon er en sekvens af et gen.

Fejlen kan både bestå i, at der mangler større dele af genet eller blot enkelte koder. Det betyder, at det er umuligt for mRNA at aflæse en korrekt kode for produktion af dystrofin. Ved hjælp af en såkaldt ’antisense oligonucleotide’ ved navn AVI-4658 lukkes de kemiske ’huller’ i exon 51 på mRNA, så ribosomen springer hele det fejlbehæftede område over.

En ’antisense oligonucleotide’ er en stump genetisk materiale, der har evnen til at lave en kemisk binding med mRNA, så mRNA ikke kan binde sig til andet på det sted. Man kan sammenligne

denne teknik med at få sat en velcro-lap over et hul i tøjet. Resultatet er, at der produceres et lettere forkortet dystrofin-protein, der dog er fuldt funktionsdueligt.

Ni forsøgspersoner

AVI-4658 er hidtil blevet undersøgt ved laboratorie- og dyreforsøg med lovende resultat, men ved overgangen til fase 2 er det første gang drenge med Duchennes muskeldystrofi skal prøve præparatet. Forsøget vil omfatte ni drenge mellem 12 og 17 år, der i tre grupper skal have hver 9 indsprøjtninger af forskellig dosis AVI-4658 i løbet af en måned.

I modsætning til PTC124 kan man ikke få AVI-4658 til at optages gennem mave-tarmkanalen. I første omgang bliver stoffet givet i en lille muskel i foden. Hvis det viser sig, at drengene tåler det godt, vil man senere prøve en indsprøjtning under huden, så AVI-4658 kan brede sig til flere muskler.

For at afklare om AVI-4658 har den ønskede effekt, laver man en muskelbiopsi både før og efter forsøgsperioden for at se, om musklerne faktisk er begyndt at producere dystrofin. Desuden gennemføres mange undersøgelser af drengenes fysik og funktionsniveau.

Behandling

Ifølge forskere har man ikke tidligere været så tæt på en behandling, der angriber den genetiske årsag til Duchennes muskeldystrofi, som tilfældet er med PTC124 og AVI-4658. Begge præparater har vist deres duelighed ved at få muskelceller i et reagensglas og mus uden dystrofin til igen at producere dystrofin. PTC124 har også demonstreret, at drenge med DMD igen kan lave dystrofin. Men hvad betyder det for drengene? Bliver de stærkere igen? Kan de overhovedet mærke en forandring?

Det bliver interessant at se, hvad det betyder, at drenge med Duchennes muskeldystrofi igen begynder at producere dystrofin. Om det standser udviklingen af nye funktionstab, eller om de ligefrem opnår bedre funktionsniveau. Det må de kommende års kliniske forsøg vise.

PTC Therapeutics har opnået godkendelse af PTC124 som 'orphan drug' af de amerikanske og europæiske sundhedsmyndigheder. Det betyder, at firmaet opnår en række fordele, fordi det drejer sig om et præparat til sjældne sygdomme.

Går de resterende undersøgelser glat, kan man måske møde PTC124 på markedet i løbet af en forholdsvis kort årrække til gavn for de ca. 10 % drenge med Duchennes muskeldystrofi, der har en 'nonsens-mutation'.

I England er stoffet AVI-4658 endnu ikke længere end, at man stadig mangler vigtig dokumentation. Bl.a. om hvordan drengene tåler indsprøjtningerne, og om hvordan man får stoffet fordelt til kroppens muskler. Det er derfor på nuværende tidspunkt for tidligt at sige, om det nogensinde ender med en behandling.

Billedtekst:

Produktionen af proteiner

Når kroppen skal producere proteiner, foregår det ved en proces, som skitseret på tegningen. Kodningen indlæses via mRNA-strengen i cellens "protein-fabrik" (ribosomen), som fremstiller en aminosyre i overensstemmelse med koden. Mange aminosyrer sat sammen udgør byggeelementerne i proteinerne. Stopkoden bestemmer, hvornår indkodningen til en bestemt aminosyre er færdig.

"Nonsens-mutationer"

Når der er genfejl hos drenge med Duchennes muskeldystrofi, skyldes det i nogle tilfælde, at der mangler enkelte nukleotiderne (enheder i koden). I stedet er der opstået nye fejlagtige ”stopkoder”, som betyder, at aflæsningen af koden i ribosomen stopper for tidligt og dermed laver fejl i produktionen af proteinet dystrofin.