

Mus er ikke mennesker

Der er nået resultater i laboratoriernes dyreforsøg, men mus er nu en gang ikke mennesker, og eksperimenter er ikke behandling. Førre forskere slår fast, at ingen videnskabelige forsøg med celle- og genteknologier endnu berettiger til at tale om behandling, der kan helbrede muskelsvind. Alligevel er der håb

Af Jes Rahbek

Fra 30. november til 2. december 2001 fejrede European Neuro Muscular Centre (ENMC) sin 100. internationale workshop med en status over de fremskridt, der er sket, siden centrets dannelse i 1989. Samtidig afholdtes en workshop om de terapeutiske muligheder ved Duchennes muskeldystrofi.

Det er kendetegnende for ENMC, at man fester ved at arbejde seriøst, og det var lykkedes for workshopværten, professor Victor Dubowitz, at samle verdens 25 absolut bedste forskere inden for det neuromuskulære område. I løbet af tre dage besvarede de spørgsmålet om, hvor langt vi er nået, og de diskuterede fremtidige muligheder inden for fem vigtige områder: 1) cellekloning og celletransfer, 2) gentransfer hos dyr og mennesker, 3) genreparation, genmanipulation, genopregulering, 4) proteinudskiftning og 5) farmakologisk screening af forskellige medikamenter der i fremtiden kan føre til effektiv terapi på Duchennes muskeldystrofi.

Forskerne kom fra Europa, Amerika, Asien og Australien, i alt 12 lande, og jeg havde den glæde, som bestyrelsesmedlem for ENMC, at deltage for Danmark.

“The hope versus the hype” kaldte professor Dubowitz workshoppen om terapeutiske muligheder ved Duchennes muskeldystrofi. Det kan oversættes med, at der er håb, men man må ikke fidusagtigt bilde folk ind, at løsningen er lige om hjørnet.

Som Dubowitz sagde i sin indledning: “I de sidste 10 år har molekylærgenetikerne fortalt os, at genterapi er lige rundt om hjørnet. Hvert år synes hjørnet dog at være længere borte. Ethvert nyt teknisk fremskridt til at reparere genet eller genproduktet synes at have medført den samme cyklus af “hype and hope”, hvilket er efterfulgt af skuffelse og desillusion”. Han fandt, at tiden var inde til at genvurdere de videnskabelige resultater, som videnskabsmændene har publiceret.

Et tilbagevendende problem i de eksperimentelle studier synes at være et alt for hurtigt skift fra begrænsede dyreforsøg til eksperimenter på mennesker. Eksperimenter, der ofte begrænser sig til en enkelt muskel, men alligevel bliver kaldt et terapeutisk forsøg, som i pressen beskrives og tolkes som om, den endelige behandling er lige henne om hjørnet.

Jeg er klar over, at en gennemgang som denne, hvor man stadig ikke har fundet den rigtige behandling, kan virke deprimerende. Jeg er dog overbevist om, at den lange række af eksperimentelle forsøg, der er gjort igennem de sidste 10 år, og de som vil finde sted i de kommende år, vil føre til et gennembrud i behandlingen. Men det er vigtigt, at vi har tålmodighed. At vi ikke indleder en behandling, før vi kender dens præcise effekt. At vi ved, at der ikke er uacceptable bivirkninger.

Derfor er det efter min mening uhyre vigtigt, at ENMC fortsætter sit virke med at samle al den viden, der findes. At man lægger kræfterne sammen i modsætning til dengang, de enkelte forskerhold kæmpede imod hinanden og holdt resultater hemmelige. Muskelsvindfonden vil fortsat støtte ENMC, og vi vil i øvrigt arbejde for, at centret også udvikler workshops om rehabilitering.

Sådan begyndte det

Først lidt om historien bag ENMC, der blev til ud af European Alliance of Muscular Dystrophy Associations midte. Muskelsvindfonden med Evald Krog som formand spillede en meget aktiv rolle sammen med muskelsvindorganisationerne i Holland, Tyskland, Italien, England og Frankrig. Det var dog franskmændene, der spillede 1. violin og også besatte dirigentrollen, idet den franske muskelsvindorganisation AFM havde tjent mange millioner francs på Telethon, et tv-underholdningsprogram hvor virksomheder og privatpersoner donerede penge til forskning i neuromuskulære sygdomme. Dette har gentaget sig år efter år og sat AFM i stand til drive Genethon, der er et betydeligt forskningscenter og -program tilknyttet det neuromuskulære hospital Salpêtrière i Paris.

Frankrig kunne med andre ord betale, og franskmændene kunne dermed også stille krav om, at forskningen og workshoppene skulle handle om genteknologi. Først og fremmest om kortlægning af sygdomsgenerne for neuromuskulære sygdomme.

En af de første og vigtigste opgaver var at finde en videnskabelig leder for ENMC. Valget faldt på Alan E. H. Emery, læge og afdækket professor i human genetik ved universitetet i Edinburgh. Alan Emery var højt estimeret - og næsten lige så vigtigt: Ved at vælge en ikke-franskmænd, der samtidig var anerkendt i Frankrig, grundlagde man den samarbejdslinie, der altid har karakteriseret ENMC.

ENMC's formål blev fra første færd klart formuleret som at opfordre til og støtte videnskabeligt samarbejde i Europa inden for neuromuskulære sygdomme. Man indså hurtigt, at en fornuftig metode var at samle små grupper af internationalt anerkendte eksperter inden for veldefinerede områder til intensive workshops. Meningen var, at de inviterede eksperter fremlagde al deres relevante viden i det fælles forum, hvorefter man opfordrede til samarbejde om den fremtidige forskning. Metoden har vist sig at være meget succesfuld.

Genetik og diagnostik

Alle medicinske videnskabsfolk kan ansøge om at afholde workshops om specifikke emner. Alle ansøgninger bliver bedømt af en videnskabelig komité med otte internationalt anerkendte medlemmer fra forskellige europæiske lande. Hvis ansøgningen godkendes, bliver ansøgeren selv ansvarlig for workshoppen, som han arrangerer med hjælp fra ENMC's sekretariat i Baarn i Holland.

Alle workshoppene bliver holdt over en weekend på Holiday Inn Hotel i Baarn, fordi flyrejserne og hotellet på den måde bliver billigere, men navnlig fordi hotellet ligger så isoleret, at man ikke kan spille tiden med at tænke på andet end det videnskabelige emne, man er kommet for at være sammen om.

Ved afslutningen af en workshop sammensættes et konsortium af de tilstedeværende, der fortsætter samarbejdet frem til næste workshop om det samme emne. Den fremgangsmåde har vist sig hurtigere at føre til målet, f.eks. at beskrive diagnostiske kriterier for en sygdom, finde et bestemt gen eller designe en protokol for et medicinsk forsøg.

Efter en workshop skrives rapport, der offentliggøres i det anerkendte blad "Neuromuscular Disorders". Alle, der beskæftiger sig med emnet, kan på den måde holde sig informeret om arbejdet, og man kan eventuelt blive optaget i det pågældende konsortium, såfremt man har noget at tilbyde.

Ved dannelsen af ENMC i 1989 havde man netop fundet det første sygdoms-gen og genprodukt for en neuromuskulær sygdom, nemlig genet for Duchennes muskeldystrofi på X-kromosomet og proteinstoffet dystrofin, der er en byggesten i muskelcellens cellemembran. I de følgende 10 år handlede de fleste workshops om at sikre diagnostiske kriterier for de specifikke sygdomme eller grupper af sammenhængende sygdomme. Det har medført, at vi i dag kender sygdoms-genet for 172

neuromuskulære sygdomme, hvilket er forudsætningen for, at man overhovedet kan tale om at lave genterapi og tilbyde eksakt genetisk rådgivning til familierne med muskelsvind.

ENMC-konsortierne har derudover beskæftiget sig med neonatal screening og anlægsbærerproblemer.

Celleterapeutiske eksperimenter

13 år efter ENMC's oprettelse er de fleste gener identificeret og beskrevet, så nu vender opmærksomheden sig i større og større grad mod vejledning og behandling. Denne gradvise ændring reflekteres tydeligt, når man ser den professionelle baggrund for de deltagere, som nu kommer i workshoppen. Tidligere var det næsten udelukkende cellebiologer og genetikere, i dag er det i højere grad klinikere, der i dagligdagen arbejder med behandling og terapi.

De seneste to år har der været stor interesse for terapeutiske workshops, og ikke mindst muskelsvindorganisationerne fra Holland, Danmark, Østrig, Schweiz og Frankrig har skubbet på for at få celleterapi, genterapi og medicinsk terapi på dagsordenen. Det førte i 2000 til en justering af ENMC's struktur med to videnskabelige ledere, da Alan Emery trak sig tilbage. J. Andoni Urtizbera, leder af det neuromuskulære forskningshospital Salpêtrière, blev sat i spidsen for de grundforskningsmæssige workshops. Professor Dubowitz, tidligere leder og professor ved Hammersmith Hospital i London, blev chef for de terapeutiske workshops.

De eksperimentelle terapeutiske områder kan bredt inddeles i celleterapi (myoblasttransfer), genterapi og proteinopregulering. Jeg vil her prøve at gennemgå de enkelte områder på baggrund af workshoppen for at give et billede af, hvor langt man er kommet på det enkelte område. Og hvordan fremtiden kan se ud.

Mange eksperimentelle studier i 1970'erne og 1980'erne demonstrerede succesfuldt, hvordan man kunne overføre muskeltvæv fra en normal til en dystrofisk mus eller hamster. Man viste også, at man kunne injicere umodne muskelceller (myoblaste) fra musefostre ind i en Duchenne-mus, der herefter producerede nogle dystrofin-positive fibre.

I Canada injicerede man klonede muskelceller fra en normal menneskebiceps til en muskelsvindmus, og man målte herefter 3-7 procent dystrofin-positive fibre. Resultaten blev fejret med entusiasme, og den amerikanske muskelsvindorganisation MDA proklamerede på en workshop i New York i 1989, at man nu kunne begynde på kliniske forsøg med myoblasttransfer. Det var overdrevet og ude af proportioner.

Det eneste, man i virkeligheden havde vist, var, at *såfremt* man kunne finde en metode, hvorved man kunne få de unge celler ind i musklen, og *såfremt* man kunne finde en metode til at beskytte cellerne imod afstødning samt forhindre dannelse af infektion, ja så ville man måske være i stand til at danne proteinstoffet dystrofin, der eventuelt ville kunne reparere cellemembranen.

Man arbejder i dag med mange typer celler. Den mest kendte celleterapi er blodtransfusion, der har været kendt i mange år og stadig er den mest brugte form for celleterapi. Røde blodlegemer fra en forligelig donor bliver transfunderet til en patient, som har et nedsat antal af disse celler. Da disse celler kommer fra et andet individ, vil der altid være antistoffer, men man forsøger at skabe så stor forlidelighed som muligt. Det samme gælder, når man transfunderer celler ind i musklen; her er imidlertid ofte større uforlidelighed, hvorfor cellerne skal tages fra en så nært beslægtet som muligt eller fra patienten selv.

Når man tager cellerne fra patienten selv og dyrker dem - eller hvis en repareret kerne puttes ind i ens egen celle, og man derefter dyrker dem - vil disse celler ikke afstødes. Problemet er at bringe cellerne ind i musklerne ved hjælp af transfusion. Transportmidlet kaldes en vektor, og det er et

stort problem at finde vektorer, som på en sikker måde kan bringe de store mængder celler eller genmateriale ind, hvor de skal bruges.

På nuværende tidspunkt udføres der kun få nye forsøg med celletransfusion, men der synes dog at være nogen optimisme med hensyn til stamceller, der har vist sig at kunne ændres til muskelceller. Det åbner nye muligheder.

Genterapeutiske eksperimenter

Ved genterapi forstår man tilførsel af et rask gen eller dele af et gen til den syge cellekerne ved hjælp af en vektor. Den arvelige muskelsvindsygdom skyldes, at genet mangler nogle basepar og derved ikke er i stand til at lave bestemte proteinstoffer, som muskelcellerne har brug for.

Der er siden 1990 lavet talrige forsøg med genterapi. Mange vektorer er afprøvet, specielt forskellige vira. Man kan i dag bringe genetisk materiale ind i Duchenne-mus og få disse til at danne dystrofin i moderat mængde. Metoden er brugbar, men den skal udvikles betydeligt for at være tilstrækkeligt effektiv.

Selv om eksperimenterne hidtil kun har været udført på mus - og tilstedeværelsen af dystrofin har været kortvarig - er der alligevel i USA lavet forsøg med børn med Duchennes muskeldystrofi samt med voksne patienter med Limb-Girdles muskeldystrofi. Der var overskrifter i aviserne, hvor der stod "*patienter får deres første muskeldystrofi-genterapi*"; desværre endte det i en tragedie, idet en rask frivillig, der var med i "genterapi"-forsøget, døde i forbindelse med forsøget, som derpå blev stoppet.

Professor Victor Dubowitz konkluderede, at forskere og andre skal være meget ærlige med de fund, der gøres. Det er rigtigt, at man er kommet langt i udviklingen af metoder, som man *ville kunne* bruge, hvis man kunne styre virusvektorerne, og hvis man kunne styre antistofdannelsen. Men indtil da må man fortsætte med at lave eksperimentelle forsøg i laboratoriet og på de Duchenne-mus eller -hunde, som man bruger nu.

Det er vigtigt, at man ikke siger Duchennes muskeldystrofi, når det, man i virkeligheden mener, er mdx-mus. Duchennes muskeldystrofi er en veldefineret klinisk sygdom hos mennesker. Duchenne studerede ikke mus! På samme måde skal man undgå at sige "terapi", når man reelt taler om et eksperiment. Og gentransfusion og celletransfusion ind i muskelceller er fortsat et eksperiment, *ikke* en terapi. For terapi er det samme som behandling, og ved behandling bliver patienten rask.

Medicin mod muskelsvind

Den sidste del af workshoppen handlede om farmakologisk terapi. Der findes på nuværende tidspunkt ingen medicinsk behandling, der kurerer sygdommen, men siden 1980 er der behandlet med glukocorticoid (steroid). Behandlingen synes at have god effekt på udviklingen af sygdommen, men på grund af de mange bivirkninger, specielt i form af vægtøgning, bliver behandlingen ikke brugt i alle lande i Europa.

I de seneste år, efter man har fundet ud af, hvor dystrofin indgår i cellemembranen, og hvilken betydning dystrofin har for cellens liv, har man kunnet opstille en række teoretiske, biokemiske forløb i cellen. Disse biokemiske processer vil kunne påvirkes af forskellige kendte og ukendte stoffer, hvorved der teoretisk vil være mulighed for at påvirke udviklingsprocessen til det bedre.

Der foregår i øjeblikket en række medicinske forsøg rundt omkring i verden, og det er vigtigt, at resultater fra disse forsøg bliver kendt, så de ikke skal gøres om. Og så vi kan bruge dem, hvis de er positive.

Jes Rahbek er cheflæge og leder af Institut for Muskelsvind

Billedtekster

Brug et musefoto til stor illustration af rubrik. Måske ved at lægge rubrikken ind i fotoet.

Lav en tegning efter vedlagte skitse

Professor Victor Dubowitz: ”I de sidste 10 år har molekylærgenetikerne fortalt os, at genterapi er lige rundt om hjørnet. Hvert år synes hjørnet dog at være længere borte.”

Arkivfoto: Jens Tønnesen/Chili

Handskefoto kan bruges som (mindre) illustration, uden billedtekst, men med fotografangivelse.

Foto: Mogens Laier

Genethon-centret i Paris er en drivkraft i muskelsvindforskningen.

Foto: AFM

(også dette foto i ikke for stort format)