



## Drughunters 2021 - bioteknologiopgave

### Anti-sense oligonukleotider (ASO'er) som lægemidler

Vores hjerne er et fin-tunet organ, hvor de biologiske processer er nøje reguleret i tid og rum. Det gælder, når nerveceller kommunikerer med hinanden over lange afstande, men også helt ned i den enkelte celle hvor blandt andet mængden af et givet protein bliver styret med stor præcision.

Ethvert protein er slutproduktet af den proces, der kaldes *Det Centrale Dogme*. Processen starter med, at der dannes en RNA kopi, et såkaldt mRNA molekyle, fra et gen på DNA strengen i cellekernen. Denne del af processen kaldes transskription. Efterfølgende transporteres mRNA molekylet ud i cytosolen, hvor det afkodes/oversættes af ribosomerne til et proteinmolekyle. Denne del kaldes translation.

Skematisk ser processen således ud:

DNA → mRNA → Protein

Visse hjernesygdomme kan helt eller delvist være forårsaget af en ubalance i Det Centrale Dogme. Det kan eksempelvis være, at der produceres *for meget* protein, og aktiviteten af proteinet derfor er højere end normalt. Et andet eksempel kunne være fejl i splejsning af mRNA'et, hvilket vil resultere i et *forkert* protein.

Indtil for ganske nylig har forskere typisk udviklet lægemidler, som rammer *proteinet*. Imidlertid er man i løbet af de sidste 5-10 år begyndt at udvikle molekyler, der påvirker *mRNA*.

Der findes to primære måder til at påvirke mRNA: RNA interference, hvor der benyttes dobbelt-strengt RNA, samt ASO'er (Anti-Sense Oligonukleotider), der er modificerede enkelt-strengede RNA molekyler. Sidstnævnte har indtil videre givet de bedste resultater, hvilket understreges af, at de første ASO-baserede lægemidler for nylig er blevet godkendt af myndighederne.

ASO'er er omdrejningspunktet for denne opgave<sup>1</sup>. Inden I går i gang, vil det være en fordel for jer at læse opgaven igennem i sin helhed.

1. Beskriv hvad en ASO er, og hvordan de kan ændre proteinniveauer i celler.
2. Vælg en hjernesygdom, som I finder interessant, hvor ændring i niveauet af et eller flere proteiner er centralt i sygdomsudviklingen. Beskriv sygdommen samt de vigtigste mangler ved den eksisterende behandling.

I har valgt en hjernesygdom at fokusere på. Forestil jer nu, at I skal op til forskningsledelsen i et medicinalfirma og overbevise dem om at bruge 100 millioner kroner på at udvikle en ASO-baseret behandling til jeres valgte sygdom. Så her gælder det om at have gode og skarpe argumenter på hånden.

---

<sup>1</sup> Det skal understreges, at det *ikke* er det samme som gen-terapi, hvor man forsøger at ramme *DNA*'et.



3. Beskriv og illustrér hvordan I vil bruge ASO'er til at behandle jeres valgte sygdom, herunder hvordan ASO'er vil påvirke sygdomsbiologien.

Efter jeres præsentation er ledelsen ikke afvisende, men heller ikke fuldt ud overbevist. Et af kritikpunkterne går på, at der mangler en analyse af fordele og ulemper ved ASO'er ift. de(n) eksisterende behandlingsmuligheder for sygdommen.

4. Redegør for hvilke fordele og ulemper der er ved behandling med ASO'er sammenlignet med de(n) eksisterende behandlingsmuligheder.

Efter at have set jeres analyse er ledelsen mere åben overfor jeres projekt, men synes dog, at fordelene ved en ASO stadig ikke helt opvejer ulemperne. Der kan blandt andet være udfordringer med at få nok ASO ind i hjernen, og det kan være svært at påvise, at ASO har den ønskede effekt. I bliver derfor sendt tilbage med den opgave at videreudvikle og optimere jeres ASO-projekt idé.

5. Redegør for et eller flere forslag til at forbedre ASO'er som lægemidler for at tippe balancen mellem fordele og ulemper ved ASO-behandlingen til gavn for patienterne.

\*\*\*

## Generel opgavevejledning

Overordnet set er opgaven opbygget efter følgende model:

**Spørgsmål 1-2** handler om at beskrive den valgte sygdom og nogle af de mere grundlæggende principper og teknikker. Her handler det primært om at vise, at man er i stand til at udvælge hovedtrækkene og give en så kort og præcis beskrivelse som muligt.

**I spørgsmål 3 og 4** fokuseres der på et underlæggende tema og noget af den bagvedliggende forskning. Dette skal danne forståelsesrammen for besvarelsen af det sidste spørgsmål.

**Spørgsmål 5** vil teste jeres evner til at tænke som en forsker. Det er bestemt en meget svær og abstrakt opgave. Her findes der ikke noget helt korrekt svar, der er intet facit. Her handler det i stedet om at bruge det, I har lært om lægemidler, nervesystemet og specielt det, I har lært i de tidligere spørgsmål. Brug jeres viden til at finde på en ny idé og find ud af, hvilke ting der tæller for og imod jeres idé. I vil i opgaven her blive vurderet for jeres evne til at opstille en videnskabelig hypotese og argumentere for den.

## Til eleverne

Som forsker må man leve med, at der ikke findes endegyldige og korrekte svar. Man må opsøge viden, som andre har skabt eller ved at lave sine egne forsøg. Og så må man med åbent sind holde den viden op imod sin egen videnskabelige hypotese, som derved be- eller afkræftes – eller som oftest kræver yderligere viden for at kunne drage en konklusion. Det kan være en lang og frustrerende proces selv for garvede forskere. Derfor forventer vi selvfølgelig ikke endegyldige løsninger fra jer, men gode forslag hvor der er tænkt over usikkerheder og begrænsninger.

Vi har forsøgt at hjælpe ved at give nogle links nedenfor og på vores hjemmeside [www.drughunters.dk](http://www.drughunters.dk). Men det er ikke en udtømmende liste, så I kan sikkert sagtens finde mere og anden information selv.



Til finale dagen vil bedømmelseskriterierne være 1/3 formidling og 2/3 faglighed. Det betyder, at det ikke gælder om at have så meget tekst som muligt, men at der skal være et naturligt flow i fortællingen, så læseren kan forstå jeres vigtigste pointer. Omvendt er det selvfølgelig heller ikke nok at have en superflot poster, hvis man ikke har svaret på spørgsmålene. Husk at til den mundtlige præsentation behøver I ikke at gennemgå posteren slavisk. Her skal I fokusere på at fremhæve de pointer, som er særligt vigtige for jeres besvarelse. Dommerne har læst posteren på forhånd, men gemmer den endelige bedømmelse til de har set jeres præsentation, hvor de både vil inddrage jeres evne til at fortælle en god historie og jeres besvarelse af opfølgende faglige spørgsmål.

Den skriftlige vurdering er selvfølgelig kun lavet på baggrund af posteren og skal ses som en kort tilbagemelding, ikke en dybtgående analyse af jeres poster.

Rent praktisk skal posteren indsendes som pdf i størrelsen 142x83 cm landskabsformat. Se kalenderen nedenfor.

## Til lærerne

Brug gerne tid i klassen på at snakke om, hvordan hvert enkelt spørgsmål skal forstås, inden I kaster jer over besvarelsen.

Der kan hentes inspiration til, hvordan man kan arbejde med opgaverne på vores hjemmeside [www.drughunters.dk](http://www.drughunters.dk).

## Referencer og links

### Generelle links

- Hjerne og nervesystem: <https://netdoktor.dk/tema/hjerne.htm>
- Neuroscience for kids: <http://faculty.washington.edu/chudler/neurok.html>
- Psykiatrifonden: <http://www.psykiatrifonden.dk/viden/diagnoser.aspx>

### ASO links

- Antisense-RNA: <https://denstoredanske.lex.dk/antisense-RNA>
- RNA er jo bare matematik: [https://aktuelnaturvidenskab.dk/fileadmin/Aktuel\\_Naturvidenskab/nr-6/an6\\_11rna\\_mat.pdf](https://aktuelnaturvidenskab.dk/fileadmin/Aktuel_Naturvidenskab/nr-6/an6_11rna_mat.pdf)
- Bioorganisk kemi: <https://www.kemifokus.dk/wp-content/uploads/sites/7/side18-21dak8-04.pdf>
- RNA therapies explained: <https://www.nature.com/articles/d41586-019-03068-4>

### Sygdomsspecifikke links

- Det medicinerede menneske: [https://pharmaschool.ku.dk/publikationer/det\\_medicinerede\\_menneske/](https://pharmaschool.ku.dk/publikationer/det_medicinerede_menneske/)
- Hjerne og nerve: <https://www.apoteket.dk/sygdom/hjerne-og-nerve>
- Hjerneforum: <http://www.hjerneforum.dk/sygdomme/>
- DepNet: <http://depnet.dk/universe1/>
- Depression: <http://www.netdoktor.dk/sygdomme/fakta/depression.htm>
- Skizofreni: <http://www.netpsych.dk/articles.aspx?id=109>



- Angst: <http://angstforeningen.dk/?page=angst-og-symptomer>
- Demens: <http://www.videnscenterfordemens.dk/>
- Alzheimers sygdom: <http://www.alz.org/research/overview.asp>
- Parkinsons sygdom: <http://www.parkinson.dk/>
- Huntingtons sygdom: <http://huntingtons.dk/>
- Prionsygdomme:  
<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/infektioner/tilstande-og-sygdomme/prionsygdomme/>

#### Apps (på engelsk)

- iNeuron app'en forklarer basal neurotransmission
- Nervous System forklarer generelt om nervesystemet

Se også "Vejledninger og materialer" på [www.drughunters.dk](http://www.drughunters.dk)

### Kalender for Drughunters 2021

2020			2021				
Oktober	November	December	Januar	Februar	Marts	April	
	26. Okt		11. Jan	Tilmelding til Drughunters			
	26. Okt	21. Dec	Tilmelding til forskerbesøg (max. 20)				
	Forskerbesøg efter aftale		18. Jan	31. Mar			
	26. okt					31. Mar	Opgave- besvarelse
					FINALEDAG	29. Apr	

**Med venlig hilsen**  
**Drughunters 2021**