

Alzheimers sygdom

1. ALZHEIMERS

I dag dør en dansker hver 3. time af en demenssygdom og ca. 85.000-90.000 danskere lever med en demenssygdom i dag. En af hyppigste demenssygdomme er Alzheimers. Alzheimers er en hjernesygdom, som oftest ses hos ældre. Sygdommen udvikler sig langsomt og et typisk sygdomsforløb strækker sig over 7-10 år hvorefter sygdommen i sidste ende resulterer i død ofte i en kombination med følgesygdomme. Symptomer på Alzheimers er blandt andet hukommelsestab, forandringer i adfærd og humør, taleproblemer, besvær ved udførelse af ellers velkendte opgaver og ændringer i personlighed. Sygdommen skyldes, at der sker en overproduktion og mangel på nedbrydelse af peptidet β -amyloid. Ved overproduktion af peptidet, kan mikrogliaener, som skal frasortere affaldsstoffer, ikke følge med. Derfor dannes der klumper af de overskydende peptider, som hindrer signalet mellem neuronerne. Herved dannes også et dårligt kemisk miljø i hjernen, som svækker astrocytterne og er endnu en årsag til hukommelsessvigt.

2. BEHANDLING I DAG

Der er på nuværende tidspunkt i Danmark fire lægemidler som er godkendt til behandlingen af Alzheimers (*kolinesterasehæmmere* og *memantiner*). Disse lægemidler hverken kurerer eller stopper forværring af sygdommen. Dog kan medicinen udsætte symptomernes forværring med ca. 1/2 - 1 år. Det er altså ikke på nuværende tidspunkt muligt hverken at hindre eller mindske sygdommen, men blot at udsætte udviklingen. Derudover består den nuværende behandling også af muligheden for vejledning undervejs i sygdomsforløbet.

3. ASO'er

ASO står for antisense oligonucleotider og er et RNA-molekyle, som er komplementær til et stykke af et mRNA. Herved kan den give ASO binde sig til et mRNA-molekyle og danne et dobbeltstregnet RNA-stykke. Ved at lokalisere RNA-molekylet, der står for en fejlagtig proteinsyntese, kan ASO'et rettes derhen. Bindingen vil derved blokere for ribosomerne og således blokere for proteinsyntesen. På den måde kan ASO'er benyttes som medicinsk metode til at mindske eller forhåbentlig helt forebygge en hjernesygdom forårsaget af en fejlagtig proteinsyntese. Hvad end proteinerne dannes forkert, der dannes for meget, eller der ikke dannes nok.

Illustration lavet af: Thomas Beck Johnsen og Mads Lilliendahl Nielsen

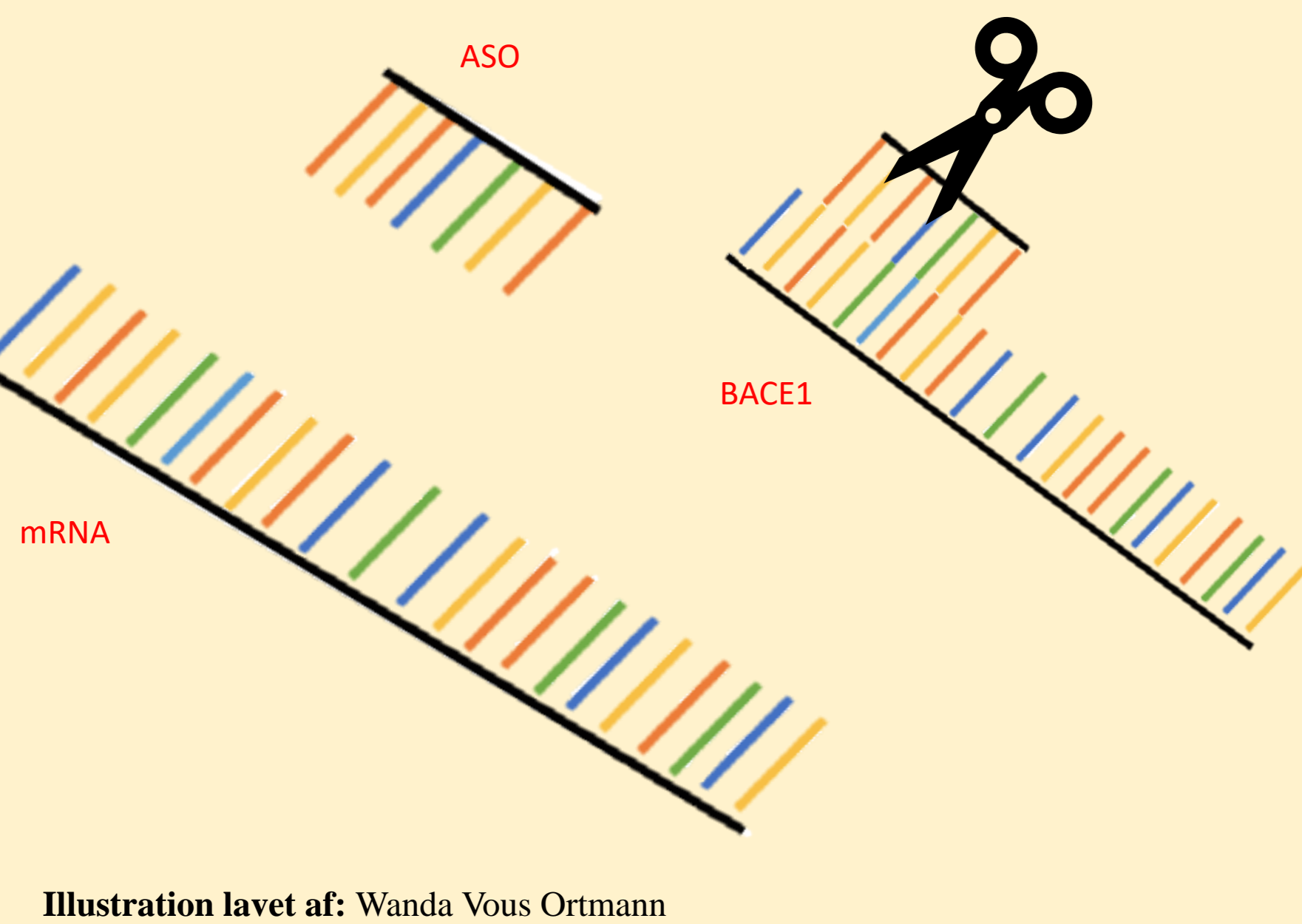
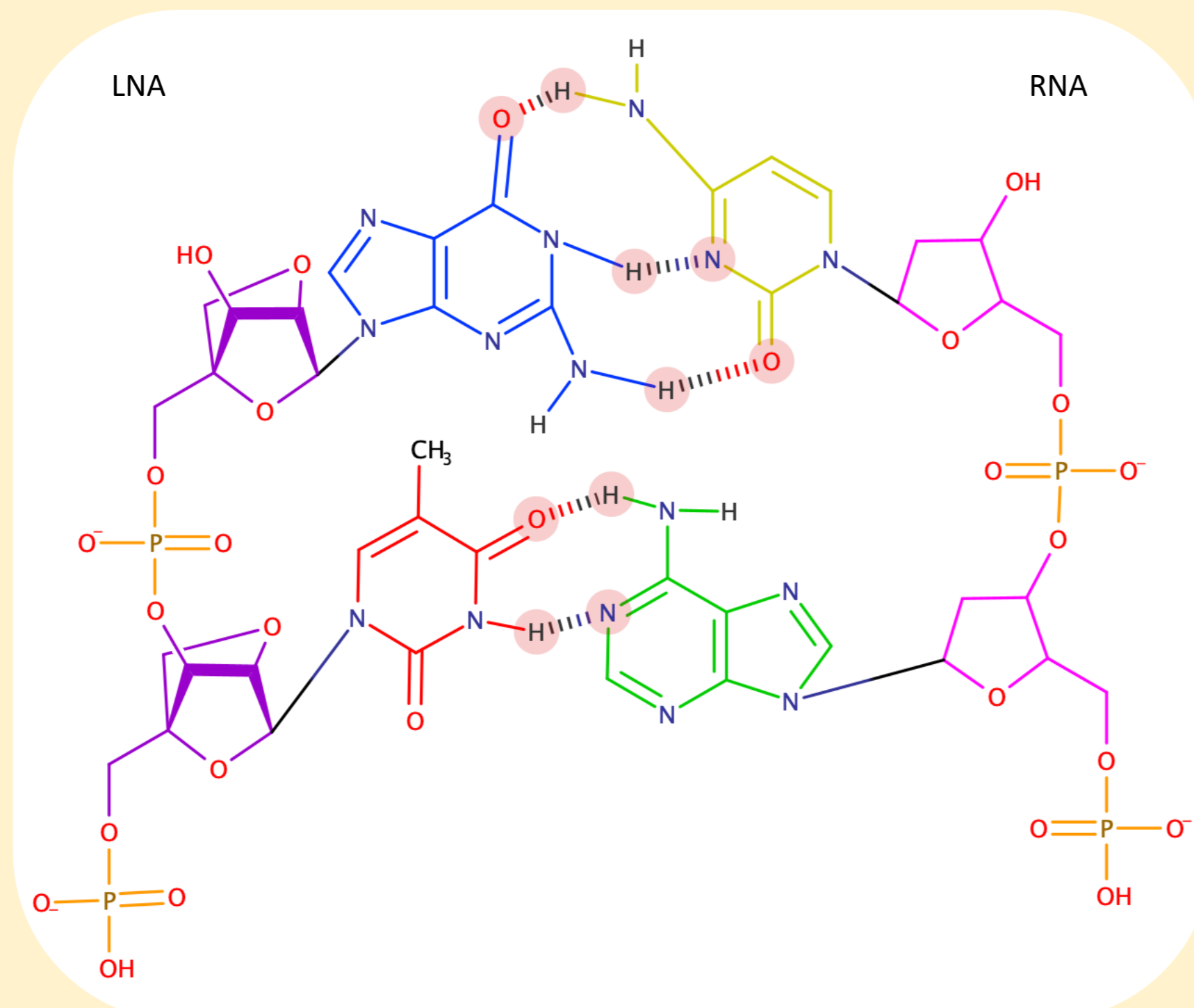


Illustration lavet af: Wanda Vous Ortmann

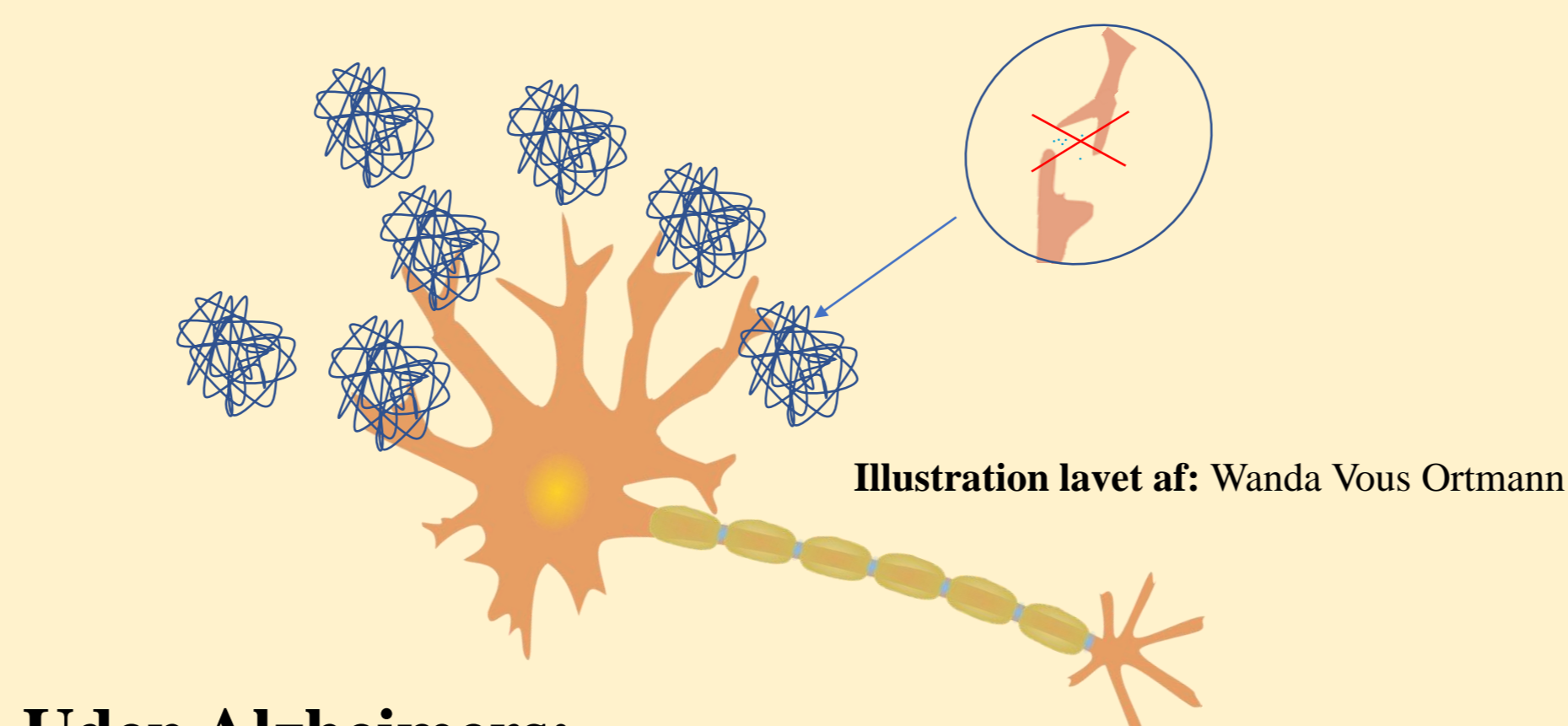
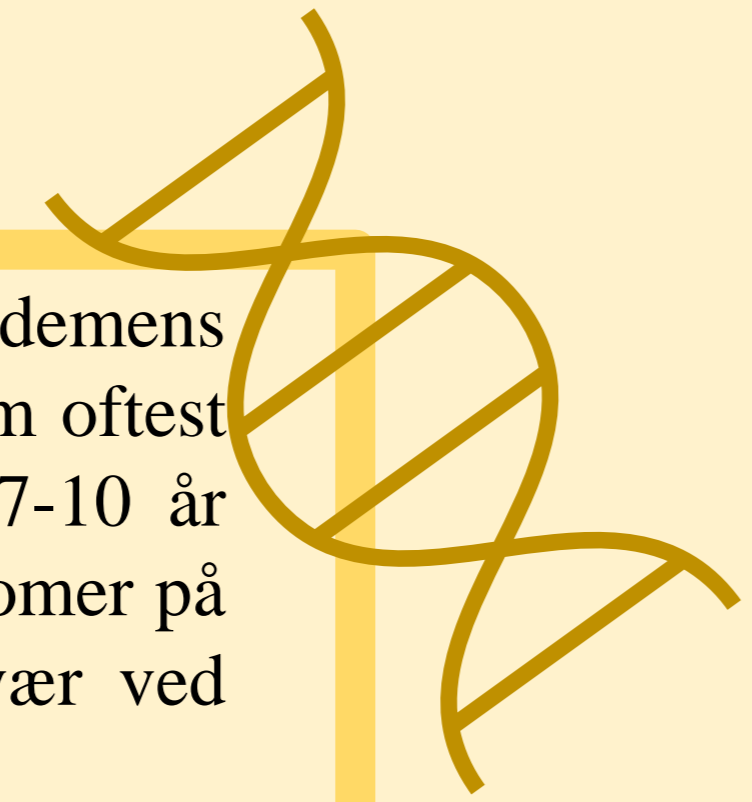
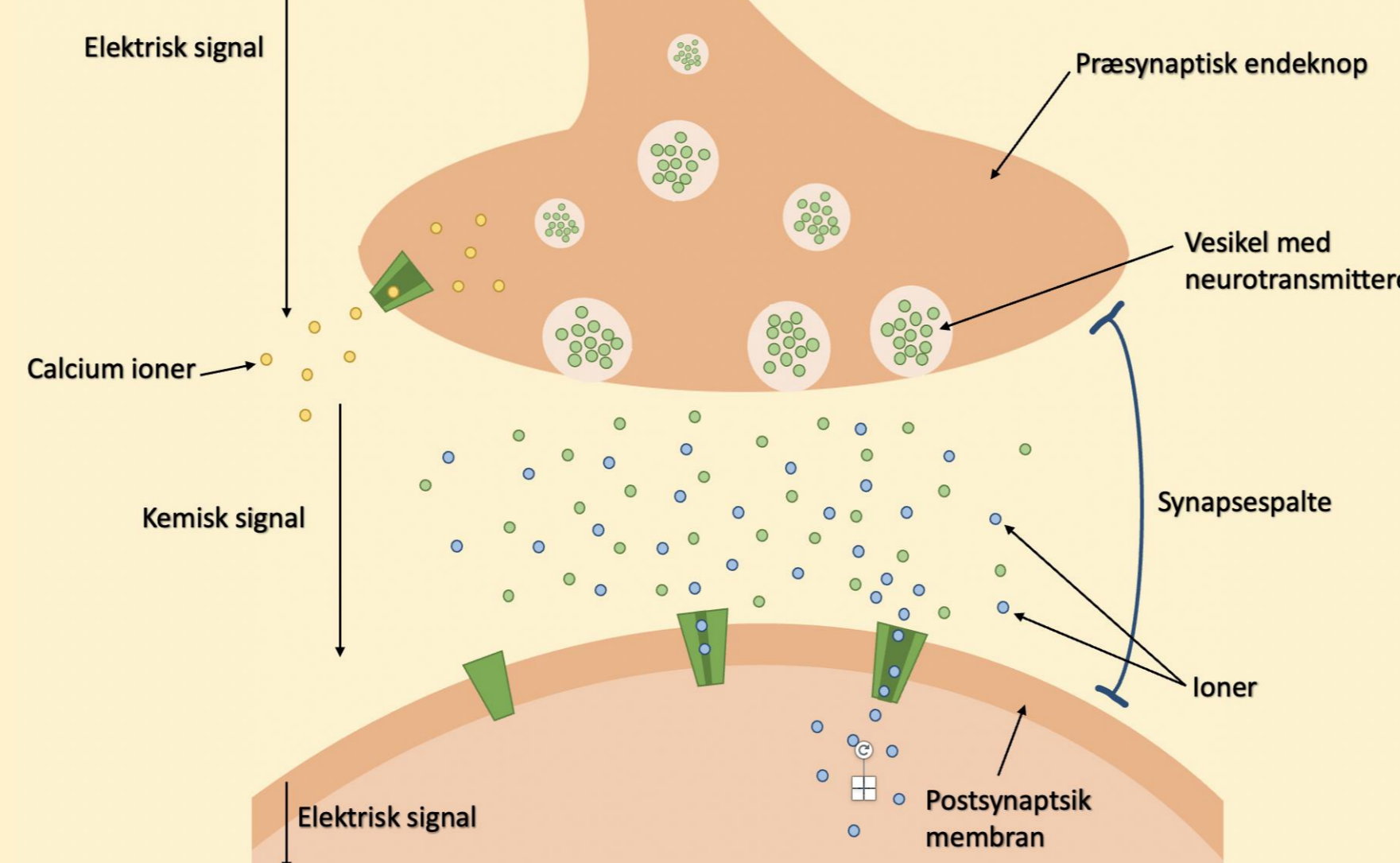


Illustration lavet af: Wanda Vous Ortmann

Uden Alzheimers:



Med Alzheimers:

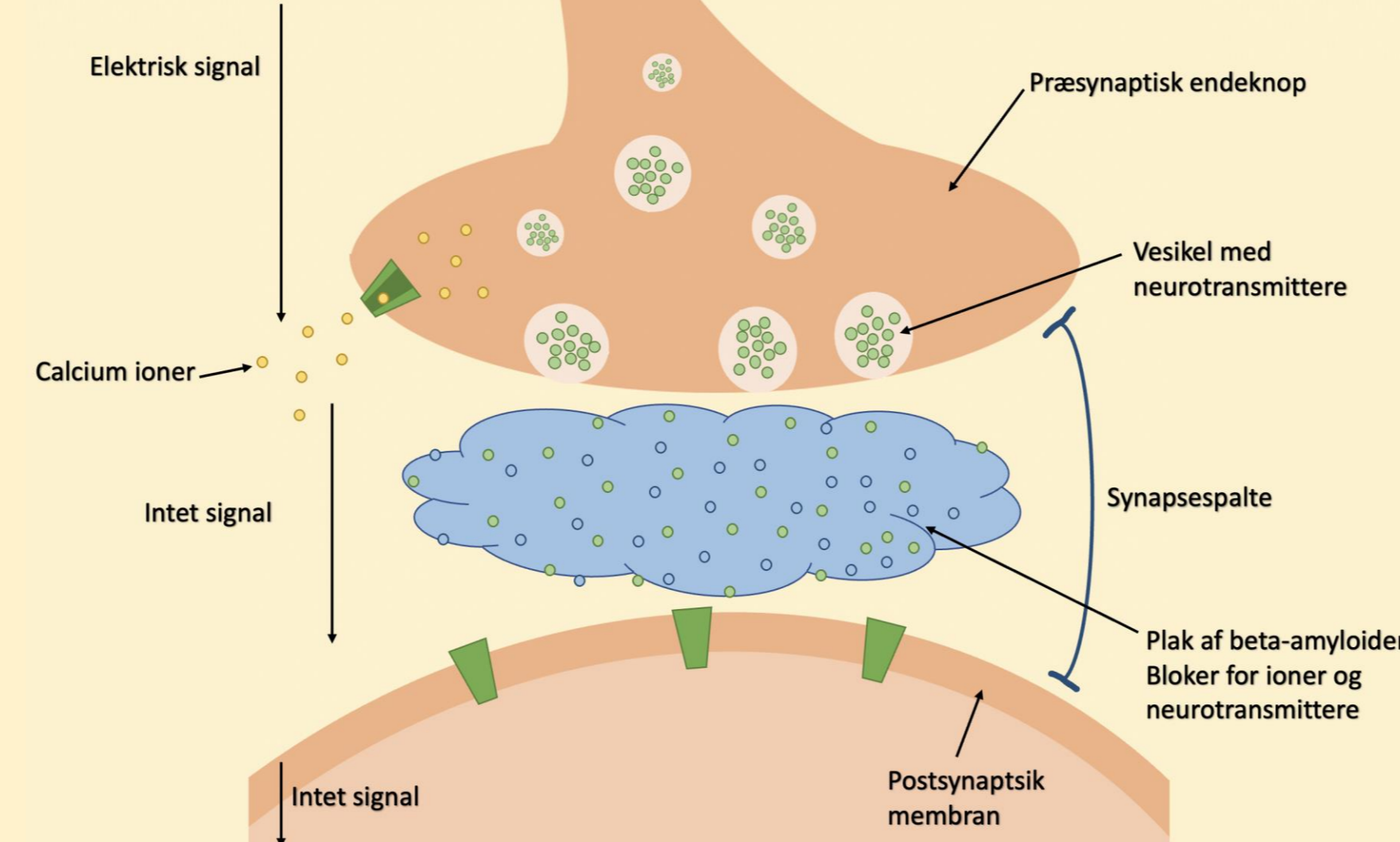


Illustration lavet af: Mads Lilliendahl Nielsen

4. Vores idé

Ved Alzheimers patienter er det enzymet beta-secretase, der skærer i proteinet APP, hvor det hos en rask person, i stedet er enzymet alpha-secretase som skærer. Efterfulgt af afskæringen ved beta-secretase, vil enzymet gamma-secretase danne peptidet β -amyloid, som er en af hovedårsagerne til sygdommen. For at ændre i denne syntese, skal ASO'en ramme basesekvensen BACE1, som sidder i kromosom 11 og netop koder for beta-secretase. Det er vigtigt at ASO'en er komplementær til endelsen af poly-A halen, men også et stykke før sekvensen for poly-A halen, så ASO'en ikke fjerner halen på alle præ-mRNA molekyler.

Vores ASO skal derfor ændre i det præ-mRNA som BACE1 koder for, så det ikke får en poly-A hale. Det er vigtigt for behandlingen at poly-A halen fjernes, da det vil gøre det færdige mRNA-molekyle mere ustabil. Produktionen af beta-secretase vil derved falde, da nogle af mRNA-molekylerne vil blive nedbrudt grundet ustabiliteten. Hvis der ikke er nok beta-secretase vil APP skæres med alpha-secretase, og dermed bliver β -amyloid ikke dannet. Når proteinet beskæres af alpha-secretase, vil gamma-secretase efterfølgende danne peptidet p3 i stedet for β -amyloid. Således vil ASO'en altså indirekte hæmme produktionen af β -amyloid uden direkte at stoppe den helt.

5. FORDELE OG ULEMPER

Fordele:

I modsætning til den eksisterende behandling, som kun er i stand til at udsætte sygdommen, vil ASO'en faktisk være i stand til at forebygge og derved hindre sygdommens udvikling. Med ASO'er er det derudover muligt at designe et konkret RNA-stykke, som er komplementært til netop den sekvens, som forårsager hjernesygdommen. Derfor sikres det også at der ikke sker en hæmning af andre nødvendige synteser.

Ulemper:

Ved behandling med vores ASO foregår hæmningen ukontrolleret, hvilket er et problem, da både overskydende og manglende β -amyloid er skadeligt. En anden udfordring af at vores behandling ikke tager højde for at fjerne allerede eksisterende plak mellem neuronerne. Som behandlingsforslaget er nu er det derfor nødvendigt at gribe ind ved et tidligt stadie.

6. Udvikling

En essentiel udvikling vil være at vide hvor meget β -amyloid der er til stede i hjernen. På nuværende tidspunkt risikerer vi nemlig, at produktionen enten ikke bliver hæmmet tilstrækkeligt eller bliver hæmmet for meget. Det vil derfor forbedre behandlingen hvis hæmningen blev kontrolleret så vi kunne sikre en sund og konstant mængde af β -amyloid. Derudover vil behandlingen kunne optimeres hvis allerede overskydende β -amyloid kunne fjernes. Et problem er nemlig at hvis der allerede er sket en faretruende overproduktion, vil det ikke kunne modarbejdes med denne behandling.

Udover overproduktionen og manglen på nedbrydelse af β -amyloider så er en af hovedårsagerne til Alzheimers også, at Tau-proteinerne i hjernen ofte folder forkert. Hvilket forårsager at den struktur, som Tau-proteinet indgår i misformers og derfor ikke fungerer optimalt. Derfor vil en udvikling af behandling af Alzheimers altså være at designe en ASO, der kan sikre at Tau-proteinet ikke misformes.

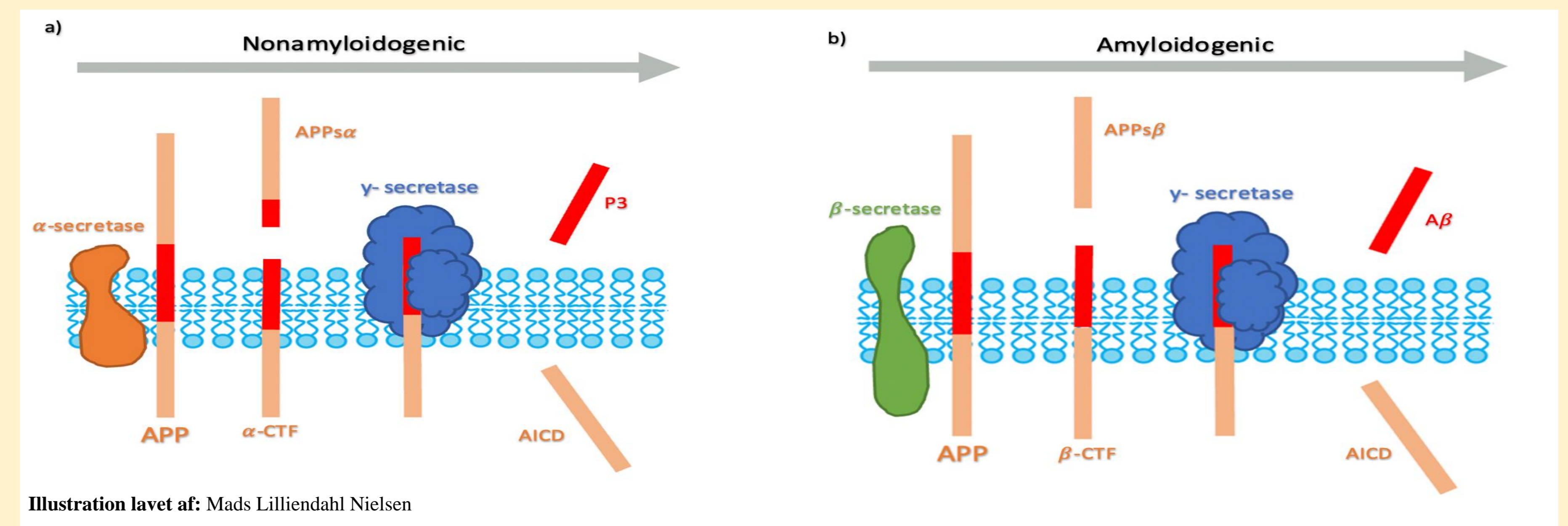


Illustration lavet af: Mads Lilliendahl Nielsen

Litteraturliste:

- Alzheimer.dk, besøgt 23.03.21 - <https://www.alzheimer.dk/viden-om-demens/behandling-pleje-og-omsorg/medicinsk-behandling/>
- Apoteket.dk, besøgt 05.04.21 - <https://www.apoteket.dk/sygdom/hjerne-og-nerve/alzheimers-sygdom>
- C. Frank Bennett - Therapeutic Antisense Oligonucleotides Are Coming of Age
- NIH, besøgt 23.03.21 - <https://www.nia.nih.gov/health/what-happens-brain-alzheimers-disease>
- Pubmed, besøgt 23.03.21 - <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21456963/>
- Ældresagen, besøgt 23.03.21 - <https://www.aeldresagen.dk/viden-og-raadgivning/helbred/demens/fakta/symptomer-paa-alzheimers>



AARHUS KATEDRALSKOLE

Lavet af: Mads Lilliendahl Nielsen, Nikoline Hempel Christiansen, Thomas Beck Johnsen og Wanda Vous Ortmann

2.a Aarhus Katedralskole