

Om möss och människor



Likheten möss-människor är knappast slående – inte heller i forskningshänseende.

Foto: IBL Bildbyrå

Inte givet att fynd hos alzheimermöss kan appliceras i klinisk verklighet



LENNART MINTHON, docent, chefsöverläkare, enheten för klinisk minnesforskning, kliniska vetenskaper, Malmö, Lunds universitet
lennart.minthon@skane.se

I år är det 100 år sedan det första fallet av Alzheimers sjukdom beskrevs. Det var dock först i mitten av 1980-talet, då man lyckades visa att senila plack består av β -amyloidprotein [1], som den patogenetiska forskningen tog fart.

Därefter har forskningsframsteg gett en detaljerad kunskap om den molekylära patogenesen kring bildningen av plack – den förändring som rönt mest uppmärksamhet vid Alzheimers sjukdom. Enligt den centrala hypotesen vid alzheimer, »amyloidkaskadhypotesen» [2], orsakas sjukdomen av en överproduktion av β -amyloid i hjärnan.

Under de senaste åren har det gjorts en mycket stor satsning på att ta fram läkemedel som skall hämma antingen bildningen av β -amyloid eller aggregeringen till plack.

För att testa om olika läkemedelskandidater kan hämma plackbildningen används i stor omfattning genmodifierade (transgena) möss. Dessa möss bär på en eller båda av de gener (APP [amyloidprekursorprotein] och presenilin) som är involverade i den mycket sällsynta familjära formen av Alzheimers sjukdom (FAD, familial Alzheimer disease), och de utvecklar β -amyloidplack med åldern. Det önskade behandlingsresultatet är en minskning av β -amyloidplack i hjärnan (jämfört med bilden hos obehandlade möss), vilket kallas minskad » β -amyloidbörda«.

Mössen är inte som människor

I en översiktsartikel i Lancet av Blennow och medarbetare [3] ifrågasätts relevansen av fynden hos dessa alzheimermöss för den vanliga åldersrelaterade formen av alzheimer. Det poängteras att så många som 46 olika molekyler visats ge en dramatisk (50–90 procent) minskning av β -amyloidbördan hos transgena möss.

Förutom att ett så stort antal molekyl-

er är effektiva påpekas också att många behandlingar som visats effektiva hos dessa möss kan upplevas som osannolika, t ex behandling med curry, grönt te och vanliga antibiotika (erytromycin), hostmediciner (acetylcystein) och anti-depressiva (paroxetin).

Andra framgångsrika behandlingsstrategier är uppenbart motsägelsefulla. Exempelvis leder ökat intag av kolesterol liksom kolesterolsänkande läkemedel samt tillsats av koppar till dricksvattnet liksom kopparrelatorer till markant reduktion av plack.

Slutligen har flera behandlingsstrategier visats ha god effekt för att minska β -amyloidbördan hos möss, medan kliniska studier inte visat någon effekt vid sporadisk alzheimer, t ex nikotin, pro-pentofyllin, vitamin E och östrogener.

Man kan endast spekulera över orsakerna till varför så många divergenta behandlingsstrategier har så god effekt på transgena möss. Alzheimermössen visar endast marginella tecken på nervcellsdegeneration, trots den massiva utfällningen av β -amyloid. Dessutom har dessa möss mycket kraftig, livslång överproduktion inte bara av β -amyloid utan även av ett eller två muterade, främmande (humana) proteiner och en mycket snabbare utveckling av plack än alzheimerpatienter.

Åldersrelaterad folksjukdom: hos möss?

Kanske är transgena möss en alltför artificiell modell, och kanske är de betydligt mer känsliga för olika behandlingar än alzheimerpatienter, vilket leder till en uppenbar risk att övervärdera effekten av olika läkemedelskandidater.

För denna förklaring talar att egenskaperna hos β -amyloid påtagligt skiljer sig mellan transgena möss och patienter med sporadisk Alzheimers sjukdom, eftersom en PET-ligand kallad PIB specifikt binder till β -amyloidplack hos människor [4] men inte hos transgena möss [5], trots att de har massiv β -amyloidutfällning i hjärnan.

Detta talar för att det finns skillnader i β -amyloidens fysikaliskt kemiska egenskaper mellan genmodifierade möss och människor.

Slutligen kan man ifrågasätta om alzheimermössen, där genmodifieringen utgår från FAD-mutationerna, är en relevant modell för sporadisk Alzheimers sjukdom – en åldersrelaterad folksjukdom.

Öppen debatt behövs

I slutsatsen efterlyser författarna större försiktighet då forskningsresultat översätts från möss till människor.

Personligen efterlyser jag en öppen debatt, inte bara om alzheimermöss, utan om transgena djurmodellens relevans för åldersrelaterade folksjukdomar i allmänhet. Kanske vore en sådan debatt av värde inte bara för forskare, utan även för bidragsgivare, t ex Vetenskapsrådet?

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Masters CL, Simms G, Weinman NA, Multhaup G, McDonald BL, Beyreuther K. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985;82:4245–9.
2. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297:353–6.
3. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2006;368:387–403.
4. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004;5:306–19.
5. Klunk WE, Lopresti BJ, Ikonomic MD, Lefterov IM, Koldamova RP, Abrahamson EE, et al. Binding of the positron emission tomography tracer Pittsburgh compound-B reflects the amount of amyloid-beta in Alzheimer's disease brain but not in transgenic mouse brain. *J Neurosci*. 2005;25:10598–606.

■ SAMMANFATTAT

Genmodifierade (transgena) möss används idag ofta för att testa läkemedelskandidaters potential att hämma den för alzheimer så karakteristiska plackbildningen.

Risken att övervärdera positiva fynd i dessa djurmodeller är dock stor – många särskiljande faktorer har identifierats.