

Fosfodiesterashämmare: nya läkemedel når kliniska prövningar inom kort



CHDI och Pfizer presenterar spännande djurförsök och planerar studier på människa av 'fosfodiesterahämmare'

Av Carly Desmond på 8 augusti 2012

Redigerad av Dr Jeff Carroll ; Översatt av Dr Jimmy Sundblom

Först publicerad den 7 juni 2012

Vi den senaste terapikongressen för HS presenterade Pfizer och CHDI-stiftelsen stora planer för nya HS-läkemedel som fungerar på ämnen som kallas "fosfodiesteraser". Vad är det som är så spännande med dessa nya läkemedel, och hur ser planen ut för att få ut dem till kliniken?

Fosfo-di-vadå?

Alla har väl hört talas om Viagra. Däremot kanske inte alla vet att det "lilla blå pillret" ursprungligen utvecklades som en behandling för högt blodtryck, och det var först under de kliniska försöken som man upptäckte de - hm - oväntade bieffekterna.

Viagra är bara en av många läkemedel i klassen **fosfodiesterashämmare**, vilka har använts för att behandla åkommor som hjärtsjukdom och astma. De fungerar alla på liknande sätt, men de har väldigt olika effekter i kroppen. De har så stor spännvidd att just nu undersöks vissa utvalda fosfodiesterashämmare som möjliga behandlingsalternativ för HS.

För att förstå hur fosfodiesterashämmare kan ha en positiv effekt på HS, måste vi först titta lite på de olika fosfodiesteraserna och vilken roll de spelar i våra hjärnor.



Viagra, ett välkänt läkemedel mot impotens, fungerar som fosfodiesterashämmare

Hjärnceller måste koppla

Våra hjärnceller (neuron) ser till att vi kan tänka och röra oss genom att bilda många kopplingar med andra omgivande neuron, vilka alla har unika roller i att skapa och skicka signaler till vår kropp. Varje neuron kan göra tusentals kopplingar.

Signaler skickas från neuron till neuron genom kemiska signaler, så kallade neurotransmittorer. Som ett stafettlopp skickar en neuron ut en neurotransmittor till ett annat neuron, vilket startar ett förlopp i den mottagande cellen, som förbereder den på att skicka signalen vidare.

Neurotransmittorer kallas för 'första linjens budbärare' (first messengers) eftersom de är den första signalen som anländer när ett neuron har skickat iväg signalen. Inuti neuronerna finns det 'andra linjens budbärare' (second messengers), bland annat ämnen som **cykliskt AMP** och **cykliskt GMP**, vilka ändrar det mottagande neuronets beteende beroende på den första signalen.

Man kan likna det här vid en brevbärare som försöker dela ut ett brev. När han ringer på dörren, öppnar ett barn, och brevbäraren ber barnet att ge brevet till sin mamma. Här är brevbäraren neurotransmittorn (första linjens budbärare), som skickar brevet (signalen) från utanför huset, och barnet är den andra linjens budbäraren som skickar brevet vidare till sin mamma.

De andra budbärarna, cykliskt AMP och cykliskt GMP är avgörande för hjärnans funktion. Ett av sätten de arbetar på är genom att aktivera och stänga av olika gener med hjälp av så kallade 'transkriptionsfaktorer'.

Trots att en signal från en neurotransmittor är extremt kortlivad, kan den påverka det mottagande neuronet för lång tid framöver genom att, via cykliskt AMP och cykliskt GMP och sedan transkriptionsfaktorer, aktivera eller stänga av gener.

För att växa till och lära sig saker, behöver neuron formas och anpassas beroende på signalerna de får. Signalering via andra linjens budbärare är väldigt viktigt för inläring och minne. Gener som slås på eller av genom ökade koncentrationer av andra linjens budbärare gör att kopplingen till andra neuron förstärks eller förloras. Denna flexibilitet i neuronkopplingarnas styrka gör att vi kan skapa nya minnen och lära oss nya färdigheter.

Att ha rätt nivåer av cykliskt AMP och cykliskt GMP är uppenbarligen väldigt viktigt. Neuron som inte kan ta emot och tolka signaler korrekt kommer att förlora sina kopplingar, vilket kan göra att de dör.

Fosfodiesteraser i hjärnan då?

Slutligen så når vi då fosfodiesterasernas viktiga uppgift. Fosfodiesteraser deaktiverar cykliskt AMP och cykliskt GMP genom att bryta ner deras kemiska struktur.

Eftersom fosfodiesteraser dämpar signalerna från andra linjens budbärare, så kan läkemedel som blockerar fosfodiesteraser - fosfodiesterashämmare - öka nivåerna av cykliskt AMP och cykliskt GMP, och därigenom förstärka signalen.

I vanliga fall är det bra att ha fosfodiesteraser aktiva i hjärnan - för mycket cykliskt AMP och cykliskt GMP skulle annars leda till överstimulering av neuron. Och när det gäller kemikalier i hjärnan, är rätt balans oerhört viktigt.

”

CHDI och Pfizer har gjort omfattande djurförsök för att bevisa att det här läkemedlet verkligen gör intressanta saker. De har också planerat en snabb men sund strategi för kliniska försök, för att se om det här kan vara det vi alla hoppas på - en effektiv behandling vid Huntingtons sjukdom.

”

Striatum, tilltrasslade signaler och nytt hopp

I musmodeller av HS har forskare sett att nivåerna av cykliskt AMP i en del av hjärnan kallad striatum är lägre än i friska försöksdjur (möss, i det här fallet). Det kan förklara varför den delen av hjärnan är speciellt känslig för effekterna av Huntingtons sjukdom.

Även om neurotransmittorer kanske sänder rätt signaler till de känsliga cellerna i en HS-påverkad hjärna, så kan låga nivåer av andra linjens budbärare betyda att cellerna inte kan tolka informationen rätt.

Ett forskarlag vid CHDI under ledning av dr Vahri Beaumont, är väldigt intresserade av att kunna mäta neural kommunikation. De tänker att det är bättre att utveckla sätt att testa hur neuron talar med varandra istället för att vänta på att de ska dö.

Genom att arbeta med experter på neural kommunikation, så har Beaumonts grupp utvecklat tester på noggrant mäter kommunikation mellan neuron. Med hjälp av dessa har de kunnat visa att kommunikationen mellan neuron är tydligt påverkad i hjärnan vid HS, och speciellt i striatum - den region som är känsligast för HS.

Det mest övertygande fyndet är att känsliga neuron i striatum hos HS-möss är 'rastlösa' och för lättaktiverade.

Ny läkemedelsstudie på människor på gång

För att kunna komma tillrätta med denna hyper-excitabilitet, har CHDI startat ett samarbete med Pfizer, den internationella läkemedelsjätten. Pfizer har välutvecklade läkemedel som fungerar som fosfodiesterashämmare, däribland Viagra, så de har stor erfarenhet vilket kan visa sig väldigt värdefullt när det gäller att lösa det här problemet.

En av Pfizers fosfodiesterashämmare, TP-10, blockerar en speciell form av fosfodiesteras som finns i högre nivåer i de delar av hjärnan som är känsligast vid HS.

När man behandlat HS-möss med TP-10, var resultaten väldigt uppmuntrande. Man såg inte bara en förbättring av den motoriska funktionen hos mössen, utan också mindre förluster av nervceller i striatum.

Vid den årliga HD therapeutics Conference (terapikonferensen för HS), tillkännagav Pfizer och CHDI att de skulle arbeta tillsammans för att testa TP-10 och ett liknande läkemedel på människor. För närvarande håller man på att avsluta djurförsök, och man planerar ett flertal pilotstudier på människor under 2012 och 2013.

Dessa preliminära studier är viktiga för att bli säkra på att läkemedlet når rätt ställen i kroppen och hjärnan, och att de fungerar som det är tänkt när de väl är där. Om allt går enligt planerna,



Signaler mellan nervceller levereras på utsidan och insidan av cellen genom neurotransmittorer och andra linjens budbärare, som när en brevbärare lämnar ett brev till barnet vid dörren för att levereras till mamma inne i huset.

håll utkik efter en 6 månader lång studie i slutet av 2013 då man försöker visa att dessa läkemedel fungerar på patienter med HS.

Det här är en väldigt spännande utveckling. CHDI och Pfizer har gjort omfattande djurförsök för att bevisa att det här läkemedlet verkligen gör intressanta saker. De har också planerat en snabb men sund strategi för kliniska försök, för att se om det här kan vara det vi alla hoppas på - en effektiv behandling vid Huntingtons sjukdom.

Författarna har inga intressekonflikter att uppge. För mer information om vår informationspolicy se våra FAQ

© HDBuzz 2011-2018. Innehållet på HDBuzz är fritt att dela, under en licens Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz är inte en källa för medicinska råd. Mer information tillgänglig från hdbuzz.net

Skapad 18 januari 2018 — Nedladdad från <https://sv.hdbuzz.net/086>