



Ulrika Nyberg, chefredaktör för Neurologi i Sverige träffar professor Bengt Winblad och delar av hans forskargrupp, Sophia Schedin Weiss och Lars Tjernberg, på Bioclinicum i Solna.



Proteinbindare kan bli en pusselbit i kampen mot Alzheimer

Alzheimerhjärnan “drunknar” i för mycket amyloida plack. Forskare på Karolinska Institutet kan nu visa ett nytt sätt att påverka nybildningen av proteinet.

– Vi har hittat en behandling som hindrar hjärnan från förstörelse, det är försiktigt hoppfullt, säger Lars Tjernberg, docent på Karolinska Institutet.

Att tappa minne och personlighet är för den enskilde och dess anhöriga en stor sorg, men även för samhället är demenssjukdomarna ett växande problem. Fler lever längre och hinner utveckla kognitiva sjukdomar, samtidigt som den grupp människor som ska försörja och ta hand om de äldre minskar. Att hitta lindring är ett prioriterat område. Sedan 2019 finns en nationell demensstra-

tegi som bland annat ska uppmuntra forskning och mer kunskap om diagnostik och behandlingar inom demensområdet. En forskargrupp som antagit utmaningen är gänget bakom Bengt Winblad, på Karolinska Institutet i Solna.

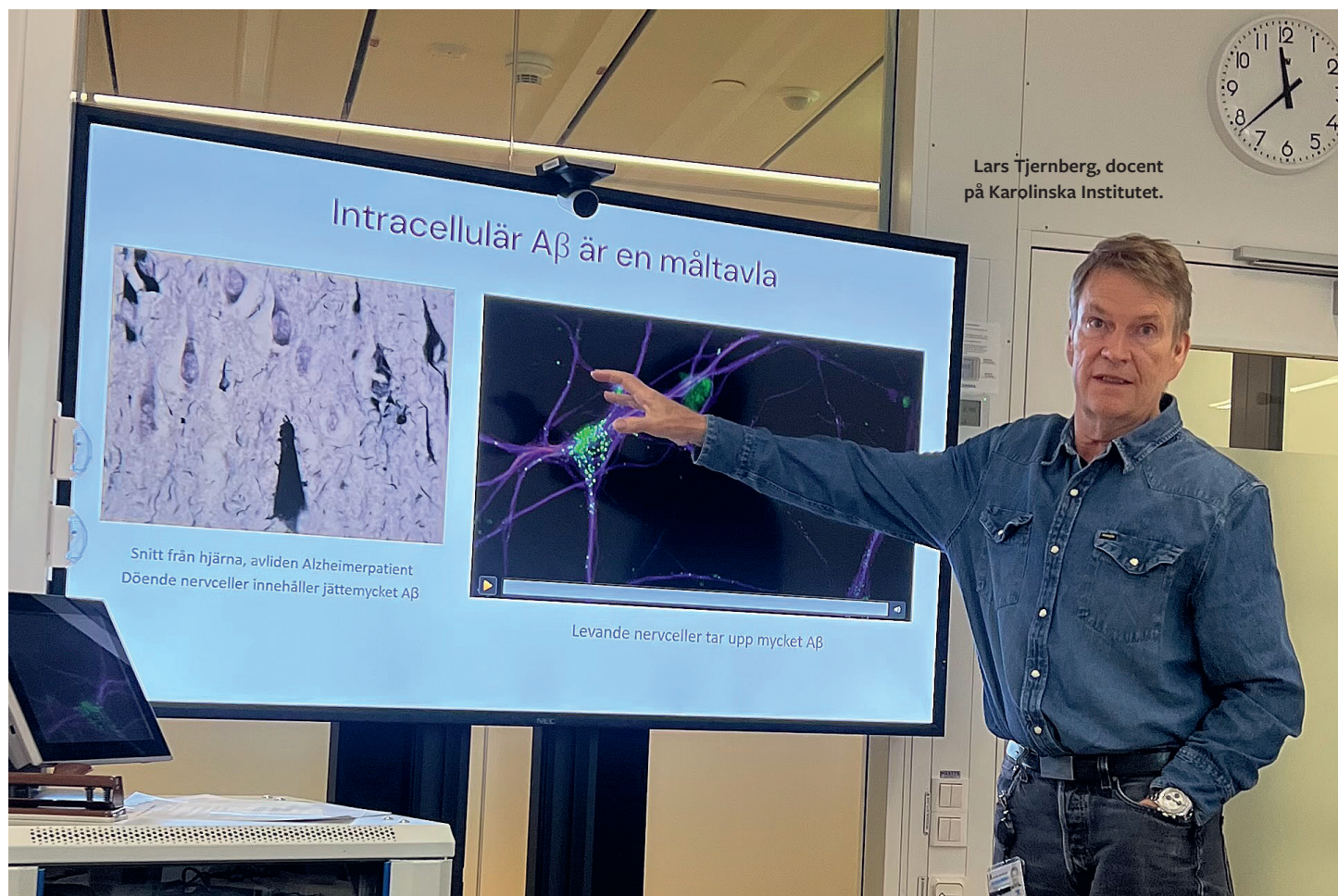
Här jobbar gruppen på dubbel front. Både med ny sorts diagnostik och ny behandling. Hemligheten är att stimulera nedbrytningen av skadliga proteiner med hjälp av så kallade PROTACs.

– Vi ser ett användningsområde och det är att behandla hjärnan med proteinbindaren, säger Lars Tjernberg, analytisk kemist i grunden och gruppleddare på Institutionen för neurovetenskap och samhälle på Karolinska Institutet.

Tidskriften Neurologi i Sverige träffar delar av demenstruppen en förmiddag i mitten av januari. Värd för mötet är Bengt Winblad, 82, en kändis i hjärnvärlden. Han har forskat på demenssjukdomarna i mer än 40 år och har kommit fram till en del slutsatser. Bland annat att han älskar sitt jobb och att det fortfarande finns mycket att göra.

– Jag får ju inte vara gruppleddare längre eftersom det är emot reglerna, säger han och ler pillemariskt, men de kan inte hindra mig från att bidra.

Kollegerna lyssnar. Inget vittnar egentligen om åldersskillnaden i gruppen, förutom att Bengt har aningen stelare muskler där vi går i korridorerna på väg till ett bokat seminarierum. Vi rör oss mellan våningsplanen i den byggnad som heter Bioclinicum, den nya byggnaden som ligger i samma hus som det nya sjukhuset. Går genom stora och breda korrido-



Lars Tjernberg, docent på Karolinska Institutet.

rer med gula plastmattor som fortfarande luktar nytt. Överallt sitter skyltar som upplyser besökaren om att det är tysta lokaler. Trots att vi är här mitt på dagen en vanlig tisdag är det också mestadels tomt och helt tyst.

Bengt slår ut med armen och förklarar ödsligheten med att de nyligen tömt rummen för att inhysa nya avdelningen för "... det där precisionsmedicin", som han säger lite som om han motvilligt vill ta det trendiga ordet i sin mun.

Men allt går väl mot precisionsmedicin nu, frågar jag, även demensforskningen?

– Ja, jo, så är det ju, men här blir det bara cancerforskning har jag förstått det som, svarar Winblad.

Väl framme i rätt rum börjar Lars Tjernberg dagens möte med att berätta om gruppens upptäckter. Behandlingsmekanismen de studerar ska kunna stå för sig själv, eller i kombination med andra läkemedel med delvis annan verkningsmekanism. Det handlar om att nå de olika proteinerna i hjärnans nervceller som tar död på cellen. Bovarna är tau, närmare bestämt fosfo-tau och protein-fragment som bland annat kallas amyloid β -peptid eller ($A\beta$). Nivåerna av det skadliga proteinet fosfo-tau kan minskas genom att inhibera ett enzym som kallas AEP. Alternativt kan man använda PROTACS som stimulerar nedbrytningen av skadligt tau.

För att vi ska förstå börjar Lars Tjernberg från början. Den sjuka hjärncellen har ett överskott av glykaner,

»Vi är ganska unika med det här projektet, att använda PROTACs som behandling.«

en sorts socker, och det är lektinerna som binder till proteinet.

För att illustrera mekanismen visar Tjernberg en bild på en sjuk hjärna, bredvid en skannad skalle med en hjärna från en person som inte hade alzheimer som dödsorsak.

– Vi är ganska unika med det här projektet, att använda PROTACs som behandling, säger Lars Tjernberg, men fortsätter först att förklara bakgrunden:

– Döende nervceller innehåller jättemycket A som ansamlas och bildat fibriller i lysosomerna. Fibriller kan göra hål på lysosomerna vilket i sin tur leder till bildandet av fosfo-tau förklarar han.

För att forskargruppen ska testa PROTAC som behandling av Alzheimers sjukdom behövs modellsystem för att testa dem. De har nu 7000 odlade nervceller med fina fungerande synapser.

Det har hänt mycket inom området behandlingar vid demenssjukdomar. De mest lovande och nu godkända är de inom immunterapin är svenskutvecklade lecanemab och nyligen godkända donanemab. De behand-



Bengt Winblad, 82, behöver för de flesta ingen närmare introduktion. Han har forskat på demenssjukdomar i mer än 40 år.

lingarna går ut på att ge patienterna antikroppar som minskar bildandet av amyloida plack. Den kliniska effekten är fortfarande begränsad.

Här bryter Bengt Winblad in i samtalet.

– Det beror på många orsaker, säger han. Det är fortfarande dyra behandlingar och blir inte aktuella för många patientgrupper. Dessutom kommer de in sent i sjukdomsförloppet på grund av trubbig diagnostik.

De befintliga läkemedlen används alltså sparsamt. Den person som har den kända genen för alzheimer, APOE4, behandlas inte med lecanemab. De sätts in efter att minnessvikt uppkommit. Då det inte går att återskapa eller reparera döda hjärnceller är demensläkemedlens uppgift alltid att hindra celledöd. Att stoppa processen innan hjärnvävnad dör.

Säkert menar Winblad, är att det behövs fler sorters läkemedel än bara antikroppar.

Utmaningen för alla läkemedel som ska nå delar av hjärnans inre är att komma förbi den massiva blod-hjärnbarriären.

– Av lecanemab-substansen är det en mycket liten del som lyckas tränga igenom blod- hjärnbarriären. En promille går in i hjärnan och det räcker tydligen.

Man vill komma in så tidigt som möjligt.

Med PROTAC-metoden har forskargruppen hittat en väg förbi och in genom i blod-hjärnbarriären via proteinerna.

När har ni något att presentera för en tillverkare?

– De kan nog vara intresserade redan nu, men visst är det långa tidsramar i forskningen, kanske 20 år, säger Bengt Winblad.

Lars Tjernberg instämmer och konstaterar att alla delar tar tid.

– Halva tiden lägger vi på att söka finansiering och halva tiden på att rapportera, forska får man göra övrig tid.

Socialstyrelsens underlag för en nationell demensstrategi:



Rapport: Demenssjukdomarnas samhällskostnader i Sverige 2019, från Predem – innovationsmiljö för demensprevention, Karolinska Institutet:



Text **ULRIKA NYBERG**
Chefredaktör
Neurologi i Sverige
ulrika@pharma-industry.se