

Maja Bele Dyrendalsli

Er peptidvaksiner fremtiden for behandling av Alzheimers sykdom?

Bacheloroppgave i KJ2900

Veileder: Odd Reidar Gautun

April 2020

INNHALDSFORTEGNELSE

1 Abstrakt.....	3
2 Introduksjon.....	3
3 Teori.....	5
3.1 Alzheimers sykdom.....	5
3.2 Peptidvaksiner.....	8
3.2.1 UB-311.....	8
3.2.2 AADvac-1.....	10
4 Diskusjon.....	12
5 Konklusjon.....	15
6 Referanser.....	17

1 Abstrakt

Det estimeres at nesten 50 millioner mennesker lever med Alzheimers sykdom eller andre former for demens. Det finnes i dag ingen sikker kur mot sykdommen, og de behandlingene som benyttes går derfor ut på å dempe hukommelsessymptomer og andre kognitive forandringer. Hvert år er det 9,9 millioner nye tilfeller av demens, noe som innebærer et nytt tilfelle hvert 3,2 sekund. De totale estimerte verdensomspennende kostnadene for demens er 818 milliarder dollar i 2015, noe som utgjør 1,09% av verdens BNP. Alzheimers medbringer store konsekvenser for samfunnet, og en kur ville derfor hatt enorm påvirkning. Dagens behandlinger er lite effektive, og det brukes derfor mange ressurser på å finne alternative behandlinger. De siste årene har det blitt forsket på om peptidvaksiner kan ha virkning på sykdommen, deriblant UB-311 og AADvac-1, som begge har gitt svært positive resultater ved testing. Det er blitt publisert resultater som viser at disse peptidvaksinene er trygge, samt at ønsket immunrespons blir generert. Studiene utført med UB-311 og AADvac-1 indikerte at ønsket immunrespons ble generert hos hele 96% av pasientene ved behandling med UB-311, mens ønsket immunrespons ble generert hos 98,2% av pasientene ved behandling med AADvac-1. Dette er lovende tall. Dersom de pågående utvidelsesstudiene viser at vaksinene fungerer over lengre tid, kan de muligens etter hvert erstatte dagens behandlingsmetoder. Det er funnet at dødsraten er mer enn fire ganger høyere etter diagnose av Alzheimers sykdom hos personer i alderen 75 til 84 år. Det vil si at dersom peptidvaksinene viser å gi vesentlig virkning, vil man kunne forlenge mange liv. I denne oppgaven ser vi derfor på om peptidvaksiner er fremtiden for Alzheimers sykdom.

2 Introduksjon

Alzheimers sykdom er en irreversibel, progressiv hjernesykdom, og den vanligste årsaken til demens blant eldre.¹ Sykdommen fører til tap av hukommelse og etter hvert evnen til å utføre de enkleste oppgaver. Det virker som mesteparten av skaden finner sted i hippocampus, en del av hjernen som er essensiell i dannelsen av minner.¹ Blant kjennetegnene på Alzheimers er lav produksjon av bestemte neurotransmittere, deriblant acetylcholin, som er essensiell for behandling av minner og læring. En følge av dette er nedsatt kommunikasjon mellom nerveceller, og senere også nervecelledød.² Sykdommen forverrer seg med tiden, da ytterligere deler av hjernen vil bli påvirket etter hvert som nevronene dør.¹

Behandlinger som brukes mest ved Alzheimers sykdom i dag er kolinesterasehemmere¹⁰ og memantin.¹¹ Kolinesterasehemmere gir beskjeden effekt, og kan medføre ulike bivirkninger.¹⁰ I en studie som ble utført med memantin var stoffet i stand til å utsette forverringen av kognitiv ytelse over en periode på seks måneder hos omtrent 1 av 10 personer.¹¹ Det gjenstår altså å finne en behandling som kurerer en større andel pasienter.

De siste årene har det blitt utviklet peptidbaserte vaksiner med sikte på å behandle pasienter med Alzheimers sykdom.¹² Det har blitt publisert lovende resultater fra kortere studier som er blitt utført med vaksinene, men den det gjenstår å se hvordan de fungerer over lengre tid. Det pågår derfor i dag utvidelsesstudier, som vil gi oss mer informasjon når de fullføres. Disse studiene tar sikte på å undersøke hvor trygge vaksinene er, samt hvor effektive de er i behandling av sykdommen. Eksempel på to slik peptidvaksiner er UB-311 og AADvac-1. Vi skal se nærmere på begge disse senere i oppgaven, og finne ut hvordan de virker. For å finne ut om peptidvaksinene vil være et bedre alternativ enn medikamentene som benyttes i behandling i dag, skal vi sammenligne dem med memantin og kolinesterasehemmere.

Det vi skal svare på i denne bacheloroppgaven er ikke om peptidvaksiner kan fullstendig kurere alle som lider av Alzheimers sykdom, men om de vil gi større virkning enn alternative behandlinger som finnes i dag, og dermed:

Er peptidvaksiner fremtiden for behandling av Alzheimers sykdom?

For å svare på dette spørsmålet skal vi se på hvordan pasienter reagerer på tilførsel av vaksinene. Dette innebærer blant annet om det medfølger bivirkninger og om symptomene som kjennetegner sykdommen dempes. Vi skal også se på hvordan vaksinene virker, og om de bremser utviklingen av Alzheimers. Alle tallene som benyttes i oppgaven kommer fra publiserte studier fra seriøse aktører.

3 Teori

3.1 Alzheimers sykdom

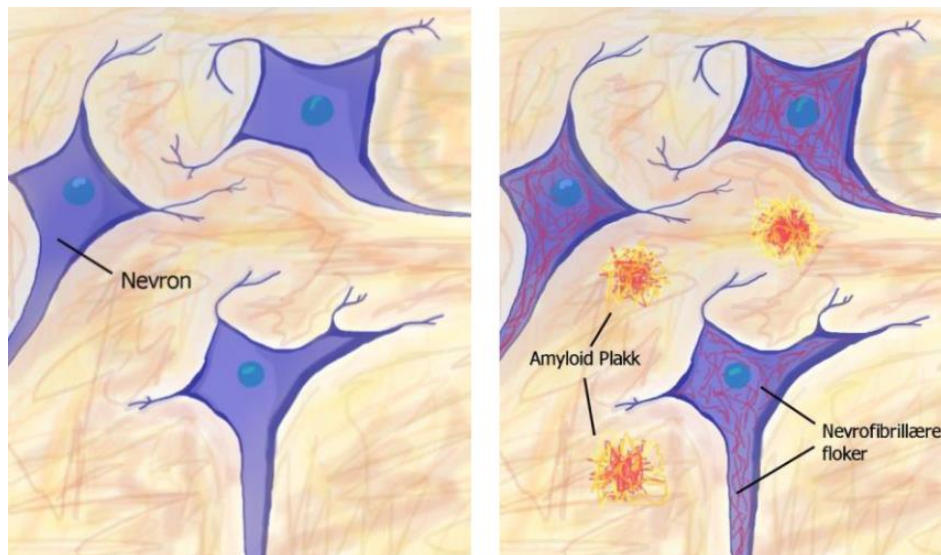
Alzheimers sykdom er en irreversibel, progressiv hjernesykdom, og den vanligste årsaken til demens blant eldre.¹ Sykdommen forekommer sjelden hos personer som er yngre enn 60 år, men det hender.¹ Det estimeres at nesten 50 millioner mennesker lever med Alzheimers eller andre former for demens. Dette tallet er forventet å dobles hvert 20. år. Mye av denne økningen vil finne sted i utviklingsland. Det er over 9,9 millioner nye tilfeller av demens hvert år, noe som innebærer et nytt tilfelle hvert 3,2 sekund. De totale estimerte verdensomspennende kostnadene for demens er 818 milliarder dollar i 2015, noe som utgjør 1,09% av verdens BNP.⁸ Sykdommen medfører altså en stor belastning for samfunnet. Det er funnet at dødsraten er mer enn fire ganger høyere etter diagnose av Alzheimers sykdom hos personer i alderen 75 til 84 år, og nesten tre ganger høyere hos personer i alderen 85 år og eldre.⁹

Alzheimers sykdom fører til tap av hukommelse og etter hvert evnen til å utføre de enkleste oppgaver.¹ Det virker som mesteparten av skaden finner sted i hippocampus, en del av hjernen som er essensiell i dannelse av minner.¹ Blant kjennetegnene på Alzheimers er lav produksjon av bestemte nevrotransmittere, som fører til nedsatt kommunikasjon mellom nerveceller, og senere også nervecelledød.² Sykdommen forverrer seg med tiden, da ytterligere deler av hjernen vil bli påvirket etter hvert som nevronene dør. Hjernevevet krymper betydelig, og skader blir mer utbredt. Selv om ulike behandlinger kan lindre symptomene på Alzheimers, finnes det i dag ingen sikker kur mot sykdommen.

Nøyaktig hva som fører til utvikling av Alzheimers sykdom er det uenigheter om.² En mulig årsak er oppbygging av proteiner/peptider i hjernen, og dannelse av strukturer som kalles plakk.²

Plakken som dannes i hjernen ved Alzheimers inneholder amyloid- β -protein ($A\beta$), et protein som er giftig for synapser.³ Beta-amyloidproteinet dannes fra sammenbrudd av et større protein, kalt amyloid forløperprotein. Spesielt beta-amyloid 42 antas å være spesielt giftig.¹ I hjerner påvirket av Alzheimers klumpes unormale nivåer av dette naturlig forekommende proteinet seg sammen til oligomerer, deretter kjeder av klustere som kalles

fibriler, og så matter av fibriler som danner sekundærstrukturen beta sheets. Til slutt dannes plakk, bestående av klumper av beta sheets i en blanding med andre stoffer, som samles mellom nevroner og forstyrrer cellefunksjonen.⁴ Dette er illustrert i figur 1. Noen forskere mener at feil i prosesser som regulerer produksjon, akkumulering eller avhending av beta-amyloid er den viktigste årsaken til Alzheimers. Denne teorien kalles amyloidhypotesen.⁴



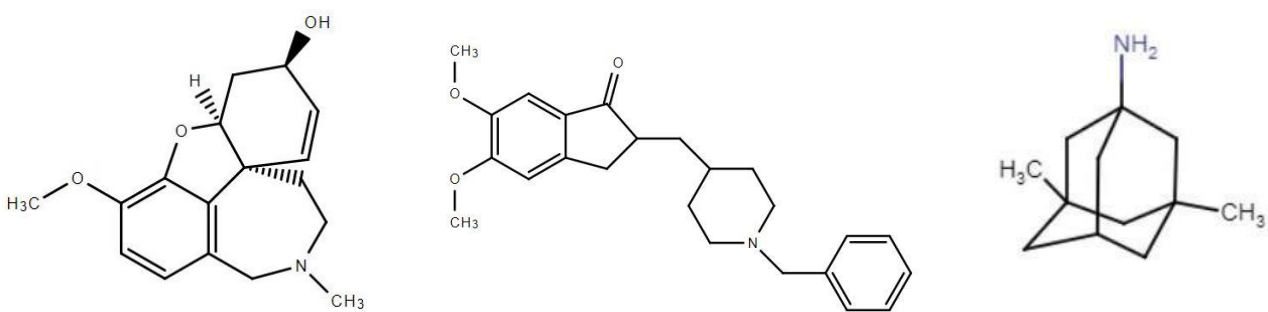
Figur 1: Illustrasjon av hvordan det ser ut blant nevronene i hjernen til en frisk person (venstre), sammenlignet med en som har Alzheimers (høyre).¹⁷

Nevrofibrillære floker, som vist i figur 1, er unormale ansamlinger av et protein som kalles tau, som samler seg inne i nevroner.⁵ I sunne nevroner binder tau seg normalt til og stabiliserer mikrotubuli. Ved Alzheimers sykdom fører derimot unormale kjemiske forandringer til at tau løsner fra mikrotubuli, og fester seg til andre tau-molekyler, og danner tråder som til slutt danner floker inne i nevronene. Slike floker blokkerer nevronets transportsystem, noe som skader den synaptiske kommunikasjonen mellom nevroner. Nye bevis tyder på at Alzheimers-relaterte hjerneforandringer kan være resultatet av et sammensatt samspill mellom unormale tau- og beta-amyloidproteiner og flere andre faktorer. Det ser ut til at unormal tau akkumuleres i spesifikke hjerneregioner involvert i hukommelsen. Beta-amyloid klumper seg sammen i plakk mellom nevroner. Ettersom nivået av beta-amyloid når et tippepunkt, er det en rask spredning av tau gjennom hjernen.⁵

Det finnes i dag ingen sikker kur mot Alzheimers sykdom, og behandling av sykdommen går derfor ut på å dempe hukommelsessymptomer og andre kognitive forandringer.¹⁰ Et eksempel på en slik medisin som benyttes i dag er kolinesterasehemmere.

Kolinesterasehemmere er en gruppe medikamenter som blokkerer den normale

nedbrytningen av acetylkolin til acetat og kolin, og derved øker både nivåene og varigheten av virkningene av acetylkolin som finnes i det sentrale og perifere nervesystemet.²⁰ Dette øker kommunikasjonen mellom cellene. I tillegg kan medisinen dempe nevropsykiatriske symptomer som depresjon og agitasjon. Eksempel på mye brukte kolinesterasehemmere er galantamin og donepzil. Strukturen til disse to er vist i figur 2. Effekten ved bruk av kolinesterasehemmere er beskjedent, og medisinen kommer ofte med bivirkninger som kvalme, diare og søvnforstyrrelser¹⁰



Figur 2: Skisse av strukturen til galantamin (venstre)²³, donepzil²⁴ og memantin (høyre)¹⁸

En annen medisin som hyppig brukes er memantin.¹¹ Det er godkjent til bruk for personer med moderat til alvorlig Alzheimers sykdom. Strukturen til memantin er presentert i figur 2. Studier viser at memantin kan forsinke forverringen av kognitiv ytelse, som tap av hukommelse og evne til å utføre dagligdagse aktiviteter.¹¹ Det antas at memantin bidrar til å forhindre at overflødig nivåer av stoffet glutamat skader hjernen. Glutamat er et stoff som er ansvarlig for å bære nervesignaler. Eksperimenter utført på dyr viser at mennesker med Alzheimers sykdom antagelig har for mye glutamat i hjernen. I en studie som ble utført for å lære om virkningen av memantin, var stoffet i stand til å utsette forverringen av kognitiv ytelse over en periode på seks måneder hos omtrent 1 av 10 personer.¹¹ Behovet for en alternativ behandling er derfor fortsatt stort.

3.2 Peptidvaksiner

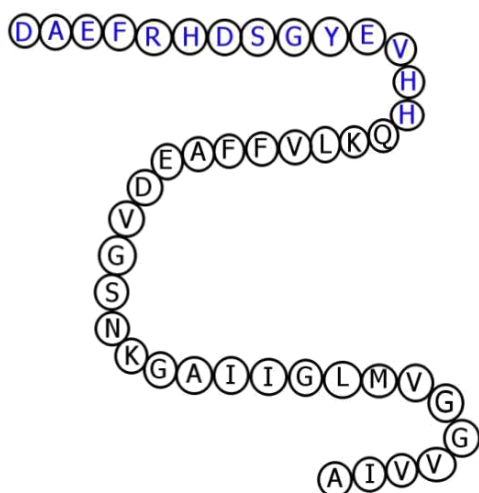
Det finnes foreløpig ingen effektive behandlinger som reverserer progresjon av Alzheimers sykdom.¹² I dag gjøres den mest betydningsfulle innsatsen i terapeutisk utvikling med å fokusere på å angripe patologiske arter av β -amyloid ($A\beta$) og tau-proteiner. Det finnes omfattende bevis for at aggregeringen av disse to proteinene, $A\beta$ og tau, spiller en viktig rolle i den patologiske nevrodegenerasjonen som kjennetegner sykdommen. Flere vaksinekandidater bestående av forskjellige N-terminale fragmenter av $A\beta$ undersøkes. Blant disse har vi UB-311.¹²

En utfordring med peptidvaksiner – som med andre vaksiner – er at immunresponser er svært vanskelig å forutsi, og at utvikling av optimale immunogener dermed ofte krever en arbeidskrevende prøve-og-feile prosess av dyreimmuniseringer, etterfulgt av karakterisering av resulterende immunresponser.¹² Likevel kan det være artsforskjeller som gjør at det som fungerer i en mus ikke nødvendigvis fungerer i en primat.¹²

Den siste tiden har patologiske konformasjoner av tau blitt sett på i utvikling av Alzheimers vaksiner.¹² En stor utfordring har vært identifisering av patologiske epitoper som vil fremkalle en selektiv antistoffrespons som ikke involverer de mange fysiologiske artene i tau. Blant vaksinene som utvikles er AADvac-1, som vi skal se nærmere på i denne oppgaven.¹

3.2.1 UB-311

UB-311 er en syntetisk peptidvaksine for Alzheimers sykdom. Vaksinen utvikles av United Neuroscience.⁶ UB-311 består av aminosyrene 1-14 i beta-amyloid proteinet.⁶ Aminosyrerekkefølgen i beta-amyloid er illustrert i figur 3.



Figur 3: Skisse av aminosyrerekkefølgen i beta-amyloid 42.¹⁹ De første 14 aminosyrene som inngår i UB-311 er merket med blå skrift.

UB-311 er konstruert av to syntetiske A β 1–14-måltrettede peptider (B-celleepitop), hver knyttet til forskjellige hjelper T-cellepeptidepitoper (UBIth®) og utformet i et Th2-partisk avleveringssystem.⁷ UBIth® A β 1–14 peptidimmunogener for UB-311-vaksineproduktet og A β -peptidantigener for immunanalyser ble syntetisert ved hjelp av automatisert fastfasesyntese, for deretter å bli rensset ved hjelp av preparativ høytrykkesvæskrokromatografi (HPLC). De ble så karakterisert ved matriseassistert laser desorpsjon-ionisering massetid (MALDI-TOF) massespektrometer, aminosyreanalyse og omvendtphase HPLC.⁷

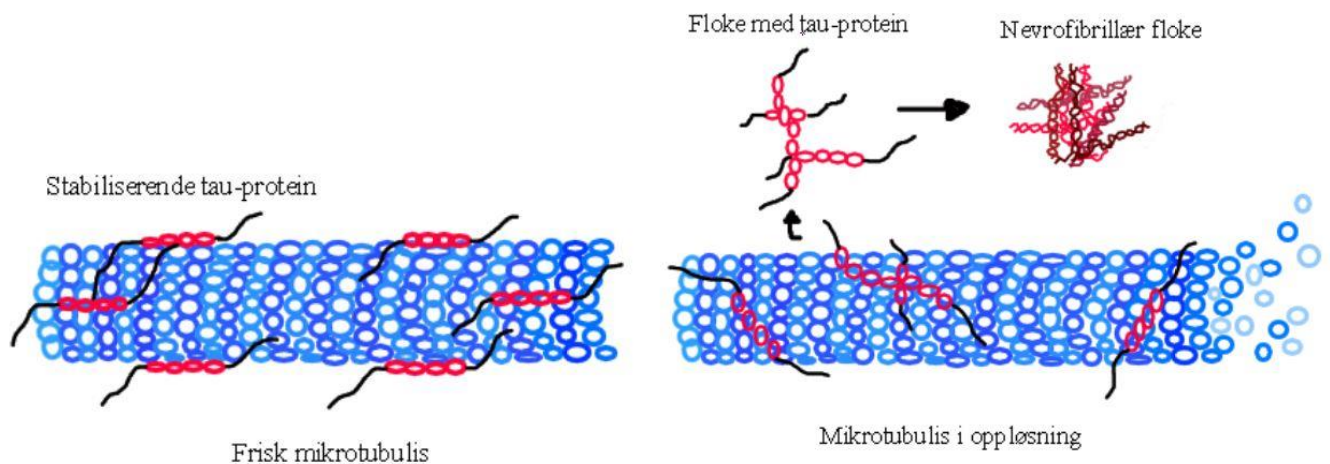
Målet med UB-311 er å provosere en antistoffrespons mot beta amyloid, slik at den fjernes uten å føre til betennelser som kan være skadelige.⁶ Pre-kliniske studier utført på dyr, viste at vaksinen som ønsket genererte antistoff, som greide å stoppe giftigheten forårsaket av beta-amyloid. Intramuskulære injeksjoner av UB-311 har også blitt testet ved en rekke menneskelige forsøk i Taiwan. Blant disse var et forsøk som evaluerte sikkerheten ved vaksinen, samt toleranse og evne til å utløse en antistoffrespons. I 2019 ble resultatene, som viste at UB-311 var trygt, publisert. I tillegg indikerte resultatene at antistoffene genererte immunrespons hos hele 96% av pasientene. Kognitive og funksjonelle tester ga også positive resultater, men grunnet at de bare ble utført på 43 deltagere er det vanskelig å si noe sikkert.⁶ Ingen alvorlige bivirkninger er så langt rapportert.¹³

Det foregår for tiden en utvidelsesstudie for deltagerne som var med i den forrige studien. Pasientene, som alle har Alzheimers, får tildelt 3 eller 5 doser UB-311 over en periode på 96 uker.⁶ Deretter kommer en oppfølgingsperiode på 12 uker for å evaluere langtidseffektene av vaksinen. Resultatene av studien er forventet i mars 2021. Fokuset ligger på sikkerhet og

toleranse av vaksinen, immunrespons, samt endringer i kognitiv ytelse, funksjonalitet og biomarkører for Alzheimers.⁶

3.2.2 AADvac-1

AADvac1-vaksinen består av et syntetisk peptid avledet fra aminosyrer 294 til 305 av tau-sekvensen, dvs. KDNIKHVPGGGS, koblet til keyhole limpet hemocyanin (KLH).¹² KLH er et stort antigen som ofte brukes som en immunadjuvans.²⁵ AADvac-1 gjenkjenner fortrinnsvis patologisk avkortet og feilfoldet tau over sunn tau i full lengde. De ulike foldingene er vist i figur 4, hvor vi ser hva som skjer når tau ikke stabiliserer mikrotubuli som det skal. AADvac-1 induserer generering av antistoffer som retter seg mot konformasjonsepitomer i tau MBR, og forhindrer tau-aggregering og spredning. Potensialet til vaksinen som et tau-måltrettet terapeutisk middel ble vurdert i tau-transgene mus og rotter. I disse eksperimentene førte vaksinen til reduksjon av tau-fosforylering og nevrofibrillære floker og det ble observert en forbedring av kognitive og behagelige svikt i hjernen til musene og rottene.²



Figur 4: Skisse av frisk mikrotubuli med stabiliserende tau-protein (venstre) og mikrotubuli i oppløsning, hvor tau-proteinet danner nevrofibrillære floker (høyre).²⁶

En fase 1 studie ble utført med vaksinen fra mai 2013 til mars 2015 på tretti pasienter med mild til moderat Alzheimers.¹⁴ Pasientene mottok tre månedlige subkutane injeksjoner av vaksinen.²¹ At injeksjonene var subkutane vil si at de sattes i underhudsvevet.²² Etter tre måneder med en dobbeltblind placebokontrollert fase, fulgte tre måneder med åpen månedlig dosering. Behandlingsgruppen fikk totalt seks injeksjoner, mens placebo-deltakere fikk tre. Deretter fikk pasientene valget om å melde seg inn i en oppfølgende utvidelsesstudie som varte i ytterligere 18 måneder. Vaksinen viste seg å ha en gunstig sikkerhetsprofil og utmerket immunogenisitet.¹⁴ Immunogenisitet er muligheten et molekyl eller stoff har til å provosere en immunrespons.¹⁵

I 2019 publiserte Axon Neuroscience resultatene fra Fase 2 forsøket for AADvac-1.¹⁶ Studien var designet som en dobbeltblindet, placebokontrollert studie for mild Alzheimers sykdom. Primærmålet var sikkerhet, mens sekundære mål innebar evaluering av immunogenisitet, effekt på kliniske utfall, samt viktige biomarkører. Studien ble utført på 196 pasienter i 8 europeiske land over en periode på 24 måneder. Studien bekreftet av vaksinen er trygg, uten forskjell i forekomst og art av bivirkninger mellom behandlingsgruppen og placebogruppene. Behandlingen viste seg å være meget effektiv til å inducere en robust immunrespons, da hele 98,2% av pasientene genererte antistoffer mot patologisk tau. Funnet stemmer overens med tidligere observasjoner fra fase 1-studien.¹⁶

Resultatene viste en meget signifikant innvirkning på nevrodegenerasjon og nevraltap, målt i blod av Neurofilament Light Chain (NfL).¹⁶ NfL er en biomarkør for å spore og overvåke effekter på nevrodegenerasjon hos pasienter med nevrologiske lidelser, deriblant Alzheimers sykdom. Det ble observert en markant avtakelse av den forventede økningen av NfL hos pasientene som ble behandlet med AADvac-1, med 12,6% endring fra baseline over to år mot 27,7% for pasienter med placebo. Dette indikerer at AADvac1 bremser progresjonen av den nevrodegenerative prosessen til nivåer som er mer typisk sett hos friske individer. Studien ga også resultater som tyder på at AADvac-1 lykkes med å bremse progresjonen av tau-patologi.¹

4 Diskusjon

Grunnet at peptidvaksine for Alzheimers sykdom er noe som først har blitt forsket mye på de siste årene, er det ikke kjempestore mengder litteratur publisert om emne. Dette betyr at det som er publisert er relativt nytt og dermed også relevant og oppdatert. Dessverre betyr det også at det er mye man ennå ikke vet om peptidvaksiner, men så er dette også en del av utgangspunktet for oppgaven. Alt av materialet som ble brukt i denne oppgaven er fra troverdige kilder og basert på forskning og studier fra kjente og seriøse aktører.

Studiene gjort med både UB-311 og AADvac-1 har gitt gode resultater. Studien utført med UB-311 indikerte at antistoffene genererte immunrespons hos hele 96% av pasientene. Også behandling med AADvac-1 induserte en robust immunrespons, da hele 98,2% av pasientene genererte antistoffer mot patologisk tau. Dette er høye tall, men det gjenstår å se hvor mye de vil endres når vaksinen gis jevnlig over lengre tidsperioder. Viktigst med tanke på om vaksinene vil kunne brukes bredt i fremtiden, er at foreløpige studier viser at begge er funnet å være trygge. Det vil si at vaksinene kan benyttes uten å medføre en sikkerhetsrisiko for pasientene som bruker dem. I tillegg har det ikke blitt observert alvorlige bivirkninger ved testing av disse peptidvaksinene. Dette til forskjell fra flere alternative behandlinger som benyttes i dag, deriblant kolinesterasehemmere, som kan medføre bivirkninger som kvalme, diare og søvnforstyrrelser. Dette taler altså for at peptidvaksiner har potensiale til å bli kompetente behandlinger for pasienter med Alzheimers sykdom.

Nylige studier tyder på at Alzheimers-relaterte hjerneforandringer kan være resultatet av et sammensatt samspill mellom unormale tau- og beta-amyloidproteiner, samt flere andre faktorer. Studiene gjort på UB-311, både med dyr og mennesker, viste at vaksinen provoserte en antistoffrespons mot nettopp beta amyloid, noe som førte til at den fjernes uten å føre til potensielt skadelige betennelser. Dette er et tydelig tegn på at UB-311 har mulighet til virkelig å gjøre en forskjell for mennesker som lider av Alzheimers sykdom.

For AADvac-1 ble det funnet noe av det samme, bare at de genererte antistoffer da var mot patologisk tau. At dette gjaldt hele 98.2% av pasientene er et svært godt resultat. Som kjent ser det ut til at unormal tau akkumuleres i spesifikke hjerneregioner involvert i hukommelsen, og dette er muligens en årsak til at personer som lider av Alzheimers sykdom opplever problemer med å huske.

Langtidseffekt av peptidvaksinene er enda ikke dokumentert. For UB-311 vil denne studien være ferdig i mars 2021. For å senke den høye dødsraten for pasienter diagnostisert med Alzheimers sykdom, er man helt avhengig av at behandlingen som brukes gir langvarig effekt. Dersom forverring av symptomene kun senkes i en kort periode, vil det ikke være mye ekstra tid pasienten får. Det er blitt vist gjennom studier at memantin, en av de dagsaktuelle medisinene for behandling av Alzheimers sykdom, kan forsinke forverringen av kognitiv ytelse hos 1/10 pasienter over et tidsrom på seks måneder. 1/10 er ikke spesielt mange, men dersom pågående studier viser at peptidvaksinene ikke har fungerende langtidseffekt, vil det likevel fremstå som et bedre alternativ statistisk sett. Memantin medfører heller ikke bivirkninger, og er derfor et av nåtidens beste alternativer.

At peptidvaksinene ennå ikke er blitt testet over lengre perioder gjør at man heller ikke kan utelukke bivirkninger ved langtidsbruk. Studier som ble gjort over kortere perioder viste at antistoffrespons provosert av UB-311 førte til fjerning av beta amyloid uten skadelige betennelser. Det kan ikke garanteres at dette også er tilfellet når pasientene får tildelt 3 eller 5 doser UB-311 over en periode på 96 uker, som er tilfelle i den pågående studien som gjennomføres av Axon Neuroscience. Man er avhengig av at kroppen ikke utvikler en ny respons som følge av den kontinuerlige tilførselen av vaksinen.

Immunresponsen ved bruk av vaksiner er som nevnt vanskelig å forutsi, og følgelig kreves en grundig prøve-og-feile prosess av dyreimmuniseringer, samt analysering og karakterisering av resulterende immunresponser før man kan gå videre med testing av vaksinene. For UB-311 ble det først utført pre-kliniske studier på dyr, og da resultatene fra disse studiene viste seg å være positive, ble det etterhvert også utført menneskelige forsøk. Dette skjer ikke med mindre omfattende studier først er gjennomført på dyr, og en stor hindring i utviklingen av vaksinen ble dermed overvunnet. Også for AADvac-1 er det blitt gjennomført studier med mennesker.

Det er oppgitt at de eneste kognitive testene som ble gjort med UB-311 gav positive resultater, men grunnet at de kun ble utført på 43 deltakere, er det vanskelig å si noe sikkert om vaksinens virkning på kognitiv ytelse, og det er derfor ikke publisert tall fra disse testene. Det er likevel naturlig å forvente at den nyeste studien vil gi positive resultater, da vi kjenner til amyloidhypotesen, som mange forskere støtter. Siden feil i produksjonen eller akkumuleringen av beta-amyloid trolig er den viktigste årsaken til Alzheimers, gir det mening dersom fjerning av denne beta-amyloiden også fører til demping av symptomene på sykdommen. Blant resultatene av de nylige studiene på AADvac-1 var at vaksinen bremser

progresjonen av den nevrodegenerative prosessen til nivåer som er mer typisk sett hos friske individer. Det forventes derfor at også denne peptidvaksinen gir positive resultater på de neste kognitive testene ved fremtidige studier.

For å vurdere om peptidvaksiner er fremtiden for behandling av Alzheimers sykdom, må vi se på hvilke resultater disse vaksinene gir, sammenlignet med andre behandlingsmetoder som benyttes i dag. Peptidvaksinene som nevnes i denne oppgaven, UB-311 og AADvac-1 er begge funnet å være trygge, samt uten bivirkninger. Dette kan f.eks. ikke bli sagt for kolinesterasehemmere, som kan medføre flere bivirkninger. Det er også blitt funnet gjennom pålitelige studier at UB-311 og AADvac-1 genererer antistoffer mot henholdsvis beta amyloid og patologisk tau, som begge antas å være årsaker til Alzheimers sykdom. Prosentandelen av pasienter det observeres endring hos er også mye høyere blant peptidvaksinene enn f.eks. memantin, som i dag er en av de mest brukte behandlingene mot sykdommen. Hele 98.2% av pasientene som fikk tilført AADvac-1 utviklet antistoffer mot patologisk tau, noe som tyder på at en stor andel også vil oppleve mindre symptomer. Til sammenligning viste en studie på memantin at stoffet var i stand til å utsette forverringen av kognitiv ytelse over en periode på seks måneder hos bare 1 av 10 personer.

Det at man ikke ennå har resultater på langtidsvirkningen av peptidvaksinene gjør at de er mer usikre enn behandlingene som brukes i dag og har vært brukt i lengre tid. På dette tidspunktet er det vanskelig å si om virkningen av vaksinene vil svekkes over tid, eller føre til en forverring av sykdommen etter et visst antall injeksjoner. Man vet derimot både at vaksinene er trygge, ikke har ført til noen bivirkninger, og at de gir ønsket immunrespons ved bruk, samt gir positive resultater hos en merkverdig stor andel av pasientene. Man vet også at behandlingene som er i bruk i dag, kun gir positive resultater på et fåtall av pasientene, som 10% ved bruk av memantin. Når man tar alt dette i betraktning, vil konklusjonen og svaret på oppgavens problemstilling være at ja, peptidvaksiner ligger an til å være fremtiden for behandling av Alzheimers sykdom.

Dersom det viser seg at UB-311 og AADvac-1 ikke gir så gode resultater i behandling av Alzheimers som ønsket, kan man ta med seg det man har lært gjennom forskning på disse vaksinene videre, med tanke på utvikling av fremtidige vaksiner. Det er mulig at virkningen av UB-311 og AADvac-1 svekkes over tid, og dersom dette er tilfelle må man finne ut hvorfor dette skjer, før man kan lage en hypotese om hvordan det kan motvirkes. Uansett utfall av de pågående studiene, vil man ende opp med ny kunnskap, som kan vise seg å være nøkkelen til kurering av Alzheimers. Et annet utfall er at vaksinene også over tid gir gode

resultater, men at de medfølger bivirkninger som oppstår etter injeksjon av vaksinene over lengre tid. Da må man finne ut nøyaktig hva det er som forårsaker disse bivirkningene, og lete etter en løsning som fjerner bivirkningene uten å svekke virkningen av vaksinen. Denne prosessen krever tid og ressurser, men med nesten 50 millioner personer som lever med Alzheimers, vil en kur være vell verdt det.

UB-311 og AADvac-1 er to forskjellige vaksiner som fokuserer på ulike karakteristikk ved Alzheimers sykdom i forhold til kurering, hhv. Beta amyloid og tau. UB-311 har som mål å provosere en antistoffrespons mot beta amyloid, mens AADvac-1 derimot, har som mål å generere antistoffer mot patologisk tau. Dersom verken av de to viser seg å være så vellykket som ønskelig, så er det ikke utenkelig at man kan kombinere kunnskapen man får fra de ulike studiene, for så å gå videre med en ny vaksine som bruker elementer fra hver av de to..

Resultatet av forskningen kan vise hvilken av disse målene man bør fokusere på, og hva som gir best resultat over tid. Med andre ord vil ikke skuffende resultater på langtidstestene bety at forskningen var forgjeves.

5 Konklusjon

Alzheimers er en hjernesykdom som rammer mange eldre, og fører blant annet til tap av hukommelse. Et kjennetegn på sykdommen er lav produksjon av bestemte nevrotransmittere, deriblant acetylkolin, noe som vil føre til nedsatt kommunikasjon mellom nerveceller, og senere også nervecelledød. Det finnes i dag ingen kur for Alzheimers, men blant behandlingene som brukes for demping av symptomer er kolinesterasehemmere og memantin. Kolinesterasehemmere er lite effektive og kan medføre bivirkninger som kvalme, diare og søvnforstyrrelser. Det er vist at memantin kan forsinke forverringen av kognitiv ytelse hos 1/10 pasienter over et tidsrom på seks måneder. Da dette er lave tall, har det de siste årene blitt forsket mye på alternative behandlinger for Alzheimers sykdom, og deriblant peptidvaksiner. To slike peptidvaksiner er UB-311 og AADvac-1, som har ulik virkning på pasienter.

For å vurdere om peptidvaksiner er fremtiden for behandling av Alzheimers sykdom, ble det sett på hvilke resultater disse vaksinene gir, sammenlignet med memantin og kolinesterasehemmere, som brukes mest i dag.

Studier tyder på at Alzheimers-relaterte hjerneforandringer antagelig er resultatet av et samspill mellom unormale tau- og beta-amyloidproteiner, samt flere andre faktorer. Studiene gjort på UB-311, både med dyr og mennesker, viste at vaksinen provoserte en antistoffrespons mot nettopp beta amyloid, noe som førte til at den fjernes uten å føre til potensielt skadelige betennelser. 96% av pasientene som ble tilført vaksinen genererte ønsket immunrespons. I pasienter som ble tilført AADvac-1 genererte vaksinen antistoffer mot patologisk tau. Dette gjaldt hele 98.2% av pasientene som deltok i AADvac-1 studien. Siden opphopning av tau- og beta-amyloidproteiner er et kjennetegn ved Alzheimers, er det sannsynlig at peptidvaksinene kan føre til en forbedring hos pasienter som lider av sykdommen.

Prosentandelen av pasienter det observeres endring hos er mye høyere blant peptidvaksinene enn memantin. Kolinesterasehemmerne er lite effektive og kan medføre en rekke bivirkninger. Fordelen med memantin og kolinesterasehemmere er at disse er blitt testet over lengre tid, og at det derfor finnes mer kjennskap til langtidsvirkningene og effekten på kognitiv ytelse. Da slike studier fortsatt pågår for peptidvaksinene, har man foreløpig ikke mange resultater å vise til når det gjelder tilførsel av vaksine over lengre tidsløp. Resultater fra tidligere studier tyder likevel på at vaksinene vil være trygge og effektive.

Er peptidvaksiner fremtiden for behandling av Alzheimers sykdom? Ja, det virker slik når man ser på resultater fra studiene. Konklusjonen baseres på at vaksinene er trygge og ikke har ført til noen bivirkninger, samt at de gir ønsket immunrespons ved bruk og positive resultater hos en stor andel av pasientene. Da behandlingene som benyttes i dag er lite effektive, vil peptidvaksinene kunne bety et stort fremskritt innenfor behandling av sykdommen, dersom de pågående og fremtidige studiene gir positive resultat. Gir ikke langtidsstudiene så gode resultater som man skulle ønsket, så har man likevel tilegnet seg masse kunnskap om bruk av peptidvaksiner, som man kan benytte seg av i videre utvikling av en vaksine for Alzheimers. Det behøver ikke å være UB-311 eller AADvac-1 som blir fremtidens behandling, men kanskje ender de opp som forløpere for en fremtidig peptidvaksine som blir det.

Referanser

- 1) National Institute of Aging [Internett]. Washington, D.C.; **2017** [hentet 13.02.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nia.nih.gov/health/what-alzheimers-disease>
- 2) LMI [Internett]. Oslo; **2017** [hentet 13.02.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.lmi.no/2017/10/25/alzheimers-sykdom-gjennombrudd/>
- 3) Castellani RJ, Zhu X, Lee HG, Smith MA, Perry G. Molecular Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Reductionist versus Expansionist Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* **2009**, *10*,1386-1406.
- 4) Alzheimer's association. Beta-amyloid and the amyloid hypothesis. **2017**. Tilgjengelig fra: https://www.alz.org/national/documents/topicsheet_betaamyloid.pdf
- 5) National Institute of Aging [Internett]. Washington, D.C.; **2017** [hentet 16.02.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.nia.nih.gov/health/what-happens-brain-alzheimers-disease>
- 6) Stewart J. UB-311 [Internett]. Philadelphia: Alzheimer's News Today; **2019** [Hentet 24.02.2020]. Tilgjengelig fra: <https://alzheimersnewstoday.com/ub-311-vaccine-alzheimers-beta-amyloid-protein/>
- 7) Wang CY, Wang PN, Chiu MJ, Finstad CL, Lin F, Lynn S, Tai YH, De Fang X, Zhao K, Hung CH, Tseng Y, Peng WJ, Wang J, Yu CC, Kuo BS, Frohna PA. UB-311 a novel UBITH® amyloid β peptide vaccine for mild Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (N Y)*. **2017**,*3*,262–272.
- 8) Alzheimer's Disease International [Internett]. London. [hentet 24.03.2020].Tilgjengelig fra: <https://www.alz.co.uk/research/statistics>
- 9) MDedge [Internett]. Parsippany, NJ, USA: Frontline Medical Communications Inc; **2020**. [hentet 24.03.2020].Tilgjengelig fra: <https://www.mdedge.com/neurology/article/81391/alzheimers-cognition/alzheimers-disease-mortality-rate-higher-reported>

- 10) Mayo Clinic. [Internett]. 08.12.**2018**. [hentet 24.03.2020].Tilgjengelig fra:
<https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/alzheimers-disease/diagnosis-treatment/drc-20350453>)
- 11) InformedHealth.org [Internett]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); **2006**. [hentet 26.03.2020]. Tilgjengelig fra:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279356/>
- 12) Malonis RJ, Lai JR, Vergnolle O. Peptide-Based Vaccines: Current Progress and Future Challenges. Chem. Rev. **2020**,*120*, 3210-3229.
- 13) Smith A. Positive results for UB-311 Alzheimer's vaccine [Internett]. PharmaTimes; 18.01.**2019**. [hentet 26.03.2020]. Tilgjengelig fra:
http://www.pharmatimes.com/news/positive_results_for_ub-311_alzheimers_vaccine_1275579
- 14) Cook DLM. Stopping Alzheimer's with a preventive vaccine? BioSupply Trends Quarterly. **2019**, Fall 2019, 23.
- 15) Mahanty S, Prigent A, Garraud O. Immunogenicity of infectious pathogens and vaccine antigens. BMC Immunol. **2015**,*16*,31.
- 16) PR Newswire. [Internett]. Axon Neuroscience; 09.09.**2019**. [hentet 30.03.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.prnewswire.com/news-releases/axon-announces-positive-results-from-phase-ii-adamant-trial-for-aadvac1-in-alzheimers-disease-300914509.html>
- 17) Holland, Dr. Diagnostic testing for Alzheimer's [Internett]. 23.12.**2012**. [hentet 30.03.2020]. Tilgjengelig fra: <https://mmcneuro.wordpress.com/2012/12/23/diagnostic-testing-for-alzheimers/>
- 18) ncbi. Memantine [Internett]. USA; PubChem Database; 25.03.2020 [hentet 05.04.2020]. Tilgjengelig fra: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Memantine>

- 19) Chen GF, Xu T, Yan Y, Zhou YR, Jiang Y, Melcher K, Xu E. Amyloid beta: Structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta pharmacologica Sinica*. **2018**.38.4-5.
- 20) Singh R, Sadiq NM. Cholinesterase Inhibitors [Internett]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 24.03.**2020** [hentet 17.04.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544336/>
- 21) alzforum [Internett]. 17.04.**2020** [hentet 17.04.2020]. Tilgjengelig fra: <https://www.alzforum.org/therapeutics/aadvac1>
- 22) Vennerød, AM. Injeksjon [Internett]. Oslo: UiO; 27.06.**2018** [hentet 23.04.2020]. Tilgjengelig fra: <https://sml.sn.no/injeksjon>
- 23) ncbi. Galantamine [Internett]. USA; PubChem Database; 25.04.**2020** [hentet 30.04.2020]. Tilgjengelig fra: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Galantamine#section=Structures>
- 24) ncbi. Donepezil [Internett]. USA; PubChem Database; 25.04.**2020** [hentet 30.04.2020]. Tilgjengelig fra: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Donepezil#section=2D-Structure>
- 25) Gozes I, Levine J. Neuroprotection in Autism, Schizophrenia and Alzheimer's disease. Academic Press; **2019**. 262-263.
- 26) Engedal K. Alzheimers sykdom [Internett]. Oslo: UiO; 13.07.**2019** [hentet 30.04.2020]. Tilgjengelig fra: https://sml.sn.no/Alzheimers_sykdom

