

## Ekscentryk przebija się z lekiem na chorobę Alzheimera

AUTORKA: JEANNE WHALEN

Niektórzy kolekcjonują znaczki, a inni stare samochody. Będąc młodym doktorantem na Uniwersytecie Cambridge w latach 80. XX wieku, Claude Wischik pragnął kolekcjonować mózgi.

Nie było to łatwe. W tym czasie w niewielu bankach narządów przechowywano całe mózgi. Ale dr Wischik, Australijczyk, w owym czasie tuż po trzydziestce, chciał znaleźć rozwiązanie zagadki, która do tej pory pozostaje nierozwiązana w świecie naukowców: co powoduje chorobę Alzheimera? Aby móc to zrobić, dr Wischik musiał badać tkankę mózgu pochodzącą od pacjentów chorych na chorobę Alzheimera tuż po ich śmierci. Oznaczało to uzyskiwanie pozwoleń od rodziny i zaangażowanie pracowników kostnic w proces pobierania mózgow, „niezależnie od tego, czy była to noc, czy dzień” - mówi Wischik. I nie chodziło tylko o kilka mózgow: w przeciągu kilkunastu lat naukowiec zebrał ich ponad 300.

Ponadto miał hipotezę, która, jeżeli tylko ma rację, mogłaby ostatecznie przyspieszyć badania nad chorobą Alzheimera i zapewnić nową nadzieję dla około 36 milionów osób na świecie cierpiących na chorobę Alzheimera lub otępienie.

63-letni naukowiec uważa, że białko o nazwie tau - przybierające postać splecionych włókien znanych pod nazwą spletki i znajdujących się wewnątrz komórek mózgowych u osób cierpiących na chorobę Alzheimera - jest w znacznej mierze odpowiedzialne za rozwój tej choroby. Jest to teoria, która przeciwstawia się większości społeczności naukowców: od ponad 20 lat wartość miliardy dolarów inwestycji farmaceutyczne wspierały odmienną teorię, która główny nacisk kładzie na inne białko, beta amyloid, tworzące lepkie złoże w mózgu chorych osób. Ale szereg leków eksperymentalnych, zaprojektowanych po to, aby atakować beta amyloid, okazało się nieskutecznych w niedawno prowadzonych badaniach klinicznych, w tym w dwóch badaniach przeprowadzonych tego lata przez firmę Eli Lilly & Co. oraz spółkę partnerską obejmującą Pfizer Inc., Johnson & Johnson i Elan Corp.

Po latach przebywania na bocznej linii dr Wischik, obecnie mieszkający w Szkocji, postrzega to jako wielką szansę dla białka tau. Firma, którą współzałożył 10 lat wcześniej, TauRx Pharmaceuticals Ltd., opracowała eksperymentalny lek na chorobę Alzheimera, którego ocena rozpocznie się w ciągu nadchodzących tygodni w dwóch dużych badaniach klinicznych. Powoli i inne firmy zaczynają inwestować w badania nad białkiem tau. Latem tego roku firma Roche Holding AG wykupiła prawa do pewnego eksperymentalnego leku przeciwko tau od szwajcarskiego koncernu AC Immune SA.

Historia obfituje w naukowców, w przypadku których po okresie walki z powszechnie panującymi ortodoksyjnymi poglądami, okazywało się, że mieli rację. W roku 1854 brytyjskiemu lekarzowi, Johnowi Snow, udało się powiązać wybuch cholery w Londynie ze skażonym ujęciem wody, ale jego odkrycie zostało odrzucone przez innych naukowców, którzy uważali,



Po latach trudów badacz, dr Claude Wischik, oczekuje wyników nowych badań klinicznych, w których badana będzie jego teoria na temat przyczyny choroby Alzheimera.

Ale nierozstrzygające wyniki badań były także przeszkodą dla dra Wischika. Niewielkie badanie kliniczne oceniające lek firmy TauRx, prowadzone w roku 2008, dało zachęcające, ale mieszane wyniki. Co więcej, wielu wpływowych naukowców nadal wspiera hipotezę, że to beta amyloid odgrywa kluczową rolę. Chociaż firma Roche inwestuje w badania nad tau, Richard Scheller, dyrektor działu badań nad lekami jednostki biotechnologicznej firmy Roche o nazwie Genentech, mówi, że firma nadal mocno wierzy w rolę beta amyloidu. Uważa, że leki skierowane przeciwko amyloidowi należy

### Oznaki pogorszenia

Złoże składające się z białka, beta amyloidu i splecione włókna białka tau powstają w mózgu pacjentów z chorobą Alzheimera. Naukowcy nie mieli powodzenia w powstrzymaniu progresji choroby poprzez atakowanie białka beta amyloid. Teraz niektórzy z nich poświęcają więcej uwagi atakowaniu białka tau.

**Spletki** (splecione włókna białka tau) znajdują się w neuronach. Tutaj pokazane pod mikroskopem.



### Wewnątrz mózgu

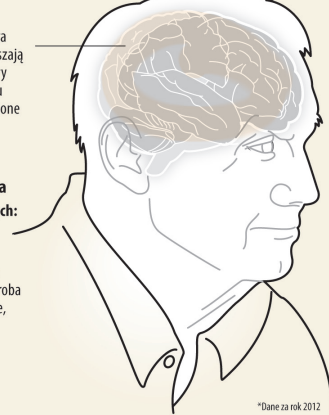
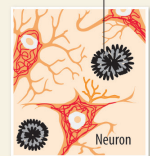
W miarę jak choroba Alzheimera postępuje, złoże i spletki zwiększają swój zasięg i przechodzą do kory mózgowej, czyli obszaru mózgu odpowiedzialnego za takie złożone czynności, jak mowa i przetwarzanie informacji.

### Objawy choroby Alzheimera

**Ze strony funkcji poznawczych:** utrata pamięci i pogorszenie funkcji myślenia i planowania.

**Ze strony funkcji fizycznych:** w umiarkowanym stadium choroba może powodować spowolnienie, sztynność i drżenia.

**Złoże** (złoże beta amyloidu) znajdują się pomiędzy neuronami.



**36** MILIONÓW osób\* na świecie cierpi na otępienie, przy czym choroba Alzheimera jest najczęstszą postacią otępienia.

**7,7** MILIONÓW nowych przypadków otępienia każdego roku. Według oszacowań Światowej Organizacji Zdrowia liczba przypadków wzrosnie do 66 milionów do roku 2030.

Źródło: Stowarzyszenie Choroby Alzheimera, Uniwersytet Waszyngtoński, Światowa Organizacja Zdrowia

\*Dane za rok 2012

The Wall Street Journal

że to złe wapory w powietrzu powodują cholera. W latach 80. XIX wieku ostatecznie powiązano cholera z bakteriami znajdującymi się w skażonej wodzie. W roku 1982, gdy dwóch Australijskich naukowców stwierdziło, że to bakterie powodują wrzody trawienne, powszechnie panujące poglądy nadal winiły stres i styl życia. A w 2005 roku naukowcy zostali uhonorowani nagrodą Nobla w dziedzinie medycyny za swoje osiągnięcie.

Jeszcze nie wiadomo, czy dr Wischik dołączy do ich szeregów. Chociaż zainteresowanie białkiem tau jest coraz większe, opinie na temat przyczyny choroby Alzheimera pozostają nadal głęboko podzielone. Niektórzy naukowcy uważają, że to interakcja między beta amyloidem a tau odgrywa kluczową rolę. Inni sądzą, że istnieje wiele możliwych czynników wywołujących, przy czym niektóre z nich nie są związane ani z beta amyloidem, ani z tau.

Dr Wischik mówi, że on i inni naukowcy zajmujący się białkiem tau byli przez lata zakrzykiwani przez, jak to określa, „ortodoksyjnych amyloidowych”, czyli silną grupę naukowców, którzy żarliwie wierzyli, że to beta amyloid jest główną przyczyną choroby. „Nauka to polityka” - mówi dr Wischik. „I tym samym polityka amyloidu wygrała.”

badac w pacjentów chorych na chorobę Alzheimera na dużo wcześniejszym etapie choroby, aby były skuteczne - i firma Roche ogłosiła niedawno plany przeprowadzenia takiego właśnie badania.

Jednocześnie naukowcy, których dr Wischik oskarża o niewłaściwe skupienie się tylko na beta amyloidzie, jak harwardzki neurolog, Dennis Selkoe, mówią, że dowody przemawiające na korzyść amyloidu są mocne. Dr Selkoe mówi: „Sądzę, że Claude postrzega świat w nieco ciemnych barwach. Jeżeli faktycznie przyczyniliśmy się do umocnienia pozycji [beta amyloidu], nie ma w tym nic złego”. Dodaje, że także popiera badania nad białkiem tau i uważa, że będą konieczne leki skierowane zarówno przeciwko beta amyloidowi, jak i przeciwko białku tau.

Choroba Alzheimera jest wiodącą przyczyną otępienia u osób w podeszłym wieku i według oszacowań Światowej Organizacji Zdrowia koszt opieki nad osobami cierpiącymi na otępienie sięga około 600 miliardów \$ każdego roku na całym świecie. Choroba została po raz pierwszy rozpoznana w roku 1906 przez niemieckiego lekarza, Aloisa Alzheimera, który badał mózg zmarłej kobiety cierpiącej na otępienie i udokumentował obecność złożeń i spletków, które jakby podziurawiły tkankę.

(c.d. na drugiej stronie)

W ciągu kolejnych dziesięcioleci poczyniono niewiele postępów w zrozumieniu choroby, częściowo ze względu na trudności badania ludzkiego mózgu, w przypadku którego, w przeciwieństwie do innych tkanek, biopsję i badania można przeprowadzić dopiero po śmierci.

Jeszcze w latach 60. XX wieku brytyjski naukowiec Martin Roth wykazał wraz ze współpracownikami, że stopień klinicznego otępienia jest większy u osób, u których w mózgu znajduje się więcej splątków. W latach 80. XX wieku będący doktorantem dr Wischik dołączył do grupy badawczej dra Rotha na Uniwersytecie Cambridge i szybko przydzielono mu zadanie określenia, z czego złożone są splątki, co zapoczątkowało jego misję zbierania mózgow i lata badania tkanek.

W końcu w roku 1988 wraz ze współpracownikami w Cambridge opublikował pracę, w której po raz pierwszy wykazano, że splątki pierwotnie zaobserwowane przez Alzheimera są przynajmniej częściowo złożone z białka tau. W późniejszych badaniach białko tau określono jako ich główny składnik. Podobnie jak wszystkie białka organizmu, białko tau pełni prawidłową, pomocną funkcję wewnątrz neuronów, pomagając stabilizować włókna łączące komórki nerwowe. Ale w przypadku nieprawidłowego działania białko tau zbija się, tworząc szkodliwe splątki zabijające komórki mózgu.

Odkrycie dra Wischika było istotnym doniesieniem w dziedzinie badań nad chorobą Alzheimera: dzięki określeniu budowy splątków było możliwe rozpoczęcie badań nad metodami, jak powstrzymać ich powstawanie. Ale na początku lat 90. XX wieku białko tau zostało pokonane przez inne białko: beta amyloid.

Kilka prac przedstawiających dowody przekonało wpływową grupę naukowców, że to beta amyloid jest główną przyczyną choroby Alzheimera. Wśród tych dowodów znajdowało się odkrycie kilku mutacji genetycznych, z których wszystkie gwarantowały, że u danej osoby rozwinię się dziedziczna postać choroby. Wydawało się także, że te mutacje zwiększają wytwarzanie lub nagromadzenie beta amyloidu w mózgu i na tej podstawie naukowcy doszli do wniosku, że to złoży amyloidu są główną przyczyną choroby.

Tak zwana „hipoteza amyloidowa” szybko stała się popularna, a atakowanie białka stało się główną strategią zwalczania choroby Alzheimera. Athena Neurosciences, firma biotechnologiczna, której współzałożycielem był między innymi harwardzki naukowiec, dr Selkoe, szybko skoncentrowała się na badaniach nad lekami, których celem był amyloid. Badacze zajmujący się białkiem tau mówią, że w tamtym czasie mieli problem ze zdobyciem środków na badania lub z publikacją prac w czasopiśmie medycznych.

„Bardzo trudno było uzyskać dobrą publikację na temat białka tau, ponieważ kaskada amyloidowa była prawie dogmatem” - mówi Luc Buee, badacz zajmujący się białkiem tau we francuskim Narodowym Instytucie Zdrowia i Badań Medycznych. „Przez 15 lat, jeżeli nie pracowałeś nad amyloidem, to nie pracowałeś nad chorobą Alzheimera.”

Mówi, że dr Wischik i jego współpracownicy walczyli o kontynuację finansowania ze strony Rady ds. Badań Medycznych w Wielkiej Brytanii, aby zachować bank tkanek mózgow przechowywany w Cambridge. Bank mózgow stał się ważnym narzędziem. We wczesnych latach 90. XX wieku dr Wischik i jego współpracownicy porównali w czasie autopsji mózgi osób chorych na chorobę Alzheimera z osobami, które zmarły i nie chorowały na demencję, aby zobaczyć, jak różnią się poziomy amyloidu i tau. Stwierdzili, że zarówno mózgi od osób zdrowych, jak i od osób z chorobą Alzheimera były wypełnione złogami amyloidu, ale agregaty

tau stwierdzono jedynie w mózgu osób z chorobą Alzheimera. Co więcej, w miarę wzrostu poziomu agregatów tau w mózgu, rosła ciężkość otępienia. „Stwierdziliśmy, że to nie amyloid odpowiada za otępienie” - mówi dr Wischik.

W połowie lat 90. XX wieku dr Wischik odkrył, że lek, który czasem jest stosowany w leczeniu psychoz, powoduje rozpuszczenie splątków w próbówce. Próbował założyć firmę w celu opracowania tego leku w ramach leczenia choroby Alzheimera, ale okazało się, że amerykańscy i brytyjscy kapitaliści chcą inwestować w projekty dotyczące amyloidu, a nie białka tau.

Do roku 2002 dr Wischik zebrał razem od inwestorów azjatyckich około 5 milionów \$ dzięki pomocy pochodzącego z Singapuru lekarza, który był ojcem kolegi syna dra Wischika w Cambridge. Firma TauRx ma siedzibę w Singapurze, ale większość swoich badań prowadzi w Aberdeen w Szkocji.

Gdy rozpoczęto badania nad tau, wczesne wyniki badań nad lekami skierowanymi przeciwko złogom amyloidu były niezadowolające. Szczepionka opracowana przez firmę Athena Neurosciences nie poprawiała funkcji poznawczych pacjentów w badaniu, które zakończyło się w roku 2002.

Aby lepiej zrozumieć uzyskane wyniki, zespół brytyjskich naukowców w znacznym stopniu niezwiązanych z firmą Athena czy zakończonym niepowodzeniem badaniem klinicznym podjął decyzję o zbadaniu mózgow pacjentów, którzy uczestniczyli w badaniu. Po śmierci pacjentów i zbadaniu ich mózgow naukowcy doszli do wniosku, że szczepionka faktycznie oczyściła tkankę ze złogów amyloidu, ale nie zapobiegło to dalszej neurodegeneracji.

Niemniej jednak pozostało przywiązanie do hipotezy amyloidowej. Peter Davies, badacz zajmujący się chorobą Alzheimera w Instytucie Feinstein ds. Badań Medycznych, Manhasset, NY, przypomina sobie, że na konferencji na początku XXI wieku słyszał naukowca, który stwierdził, że jego wyniki badań nad amyloidem „nie pasują do hipotezy, ale będziemy tak długo pracować, aż będą”.

„Pamiętam, że siedziałem zaszokowany” - mówi.

W roku 2004 firma TauRx rozpoczęła badanie kliniczne leku o nazwie błękit metylenowy z udziałem 332 pacjentów chorych na chorobę Alzheimera. Mniej więcej w tym samym czasie firma farmaceutyczna o nazwie Elan Corp., która wykupiła Athena Neurosciences, rozpoczęła badanie nad lekiem skierowanym przeciwko amyloidowi o nazwie bapineuzumab z udziałem 234 pacjentów.

Kluczowym momentem był rok 2008, gdy dr Wischik i Elan przedstawili wyniki swoich badań na konferencji dotyczącej choroby Alzheimera w Chicago.

Lek firmy Elan nie poprawił funkcji poznawczych w większym stopniu niż placebo i dlatego udziału firmy Elan spadły o ponad 60% w ciągu kolejnych kilku dni.

Wyniki dla TauRx przedstawione przez dra Wischika były bardziej pozytywne, chociaż nie były jednoznaczne. Wyniki badania wykazały, że po 50 tygodniach leczenia u pacjentów chorych na chorobę Alzheimera przyjmujących placebo stwierdzono wynoszącą 7,8 punktów spadek funkcji poznawczych, natomiast u osób przyjmujących lek TauRx w dawce 60 mg trzy razy na dobę stwierdzono spadek o jeden punkt, co się przekłada na 87% spadek wskaźnika pogorszenia u osób przyjmujących TauRx.

Ale firma TauRx nie opublikowała pełnego zestawu danych z badania, co sprawiło, że niektórzy badacze byli sceptycznie nastawieni. (Dr Wischik mówi, że nie zrobiono tego, aby chronić tajemnice handlowe firmy.)

Co więcej, wyższa dawka leku wynosząca 100 mg nie dała takich samych korzystnych efektów u pacjentów. Dr Wischik tłumaczy to metodą wytwarzania dawki 100 mg i mówi, że firma bada obecnie poprawioną wersję leku w nowych badaniach klinicznych, do których rozpocznie się włączanie pacjentów pod koniec tego roku.

Jednocześnie leki, których celem jest beta amyloid, nadal nie są skuteczne. Latem tego roku trzy firmy, które obecnie są właścicielami praw do bapineuzumabu - Elan, Pfizer i Johnson & Johnson - porzuciły badania nad lekiem, który okazał się nieskuteczny w dwóch dużych badaniach klinicznych.

Następnie w sierpniu firma Eli Lilly & Co. ogłosiła, że jej lek eksperymentalny skierowany przeciwko beta amyloidowi, solanezumab, okazał się nieskuteczny w zmniejszaniu utraty pamięci lub zaburzeń podstawowych umiejętności jak mycie czy ubieranie się w dwóch badaniach z udziałem 2050 pacjentów z łagodną lub umiarkowaną chorobą Alzheimera. Niedawno firma Lilly ujawniła, że w jednym z badań po usunięciu pacjentów z umiarkowaną postacią choroby stwierdzono, że lek zmniejszył spadek czynności poznawczych jedynie u pacjentów z łagodną postacią choroby. Firma Lilly mówi, że będzie w kontakcie z organami ds. rejestracji leków przed podjęciem decyzji, co dalej należy robić z tym lekiem eksperymentalnym.

Ze względu na niepowodzenia badań zmniejszyły się wsparcie dla hipotezy amyloidowej, ale nadal istnieją żarliwi wyznawcy twierdzący, że beta amyloid należy atakować na bardzo wczesnym etapie choroby, być może nawet przed pojawieniem się objawów, aby takie leki mogły działać. Tej wiosny rząd amerykański zgodził się na finansowanie wartego 100 milionów \$ badania firmy Roche nad lekiem skierowanym przeciwko amyloidowi, krenezumabem, z udziałem 300 osób, u których stwierdzono predyspozycje genetyczne do rozwoju wczesnej postaci choroby Alzheimera, a u których nie ma jeszcze objawów. Dr Selkoe, jeden z autorów hipotezy amyloidowej, mówi, że to badanie powinno dostarczyć „ostateczną” odpowiedź w kwestii tej teorii.

Jednocześnie naukowcy i badacze poświęcają coraz więcej uwagi białku tau. Firma Roche stwierdziła, że w tym roku przekaże szwajcarskiej firmie AC Immune płatność zaliczkową o nieujawnionej wysokości za prawa do nowego typu leku skierowanego przeciwko tau oraz maksymalnie 400 milionów CHF w kolejnych płatnościach, jeżeli jakkolwiek lek pojawi się na rynku.

Dr Buee, długoletni badacz nad tau we Francji, mówi, że firma Johnson & Johnson poprosiła go o konsultację w sprawie tau w ubiegłym roku i że obecnie omawia kontrakt na badania białka tau z dużą firmą farmaceutyczną. (Rzecznik firmy Johnson & Johnson potwierdza, że firma zaprosiła dra Buee i innych naukowców na spotkanie w celu omówienia szeregu podejść do walki z chorobą Alzheimera.)

Prrowadząc swój nowy program badań klinicznych, firma TauRx jest pierwszą firmą badającą lek skierowany przeciwko białku tau stosowany w leczeniu choroby Alzheimera w dużym badaniu z udziałem ludzi, które w przemyśle farmaceutycznym jest określane mianem badania fazy 3. Prezentując swoje mocne poglądy, dr Wischik przyznaje, że może tak samo żarliwie wspiera białko tau, jak oskarża innych, że popierają beta amyloid. „Być może tak jest” - mówi. „Ale ostatecznie wszystko zależy od wyników badania fazy 3.”