



Kan det bli mulig å behandle tuberøs sklerose?

Crino PB

Do we have a cure for tuberous sclerosis complex?

Epilepsy Curr 2008; 8: 159-62

Bakgrunn: Tuberøs sklerose (TS) er en autosomal dominant systemsykdom med variabel fenotype som kan omfatte infantile spasmer, ukontrollert partiell epilepsi, utviklingshemning og autisme. Funnet av mutasjoner i TSC 1 og TSC 2-genene har gjort det mulig å studere bakenforliggende patogenetiske mekanismer. Det foreligger nå håp om at dette kan føre til målrettet behandling av TS.

Mekanismen: TSC1 og 2-proteinene, hamartin og tuberin, danner et kompleks som regulerer en spesiell kinase [mammalian target of Rapamycin (mTOR)] i cellenes cytoplasma. Svikt medfører økt proteinsyntese, cellevekst og proliferasjon som leder til forandringer i blant annet hjerne, hud og nyrer. Rapamycin er et makrolid som hemmer dette systemet og kan motvirke effekten av mutasjonene.

Dyrestudier: Det har vært mulig å foreta undersøkelser på mus som mangler TSC-1 genet. Slike "knock-out"- mus utvikler bl.a. progredierende astrocytose i korteks og epileptiske anfall. Rapamycin gitt tidlig har forhindret utvikling av fenotypen og gitt senere har det bedret symptomene og økt overlevelsen.

Kliniske studier: Det er utført en observasjonsstudie på TS-pasienter der behandling med rapamycin i ett år reduserte størrelsen på angiomyolipomer i nyrer og bedret lungefunksjonen ved lymfangioleiomyomatose. Hos fem pasienter med storcellete ependymale astrocytomer ble svulstene mindre, men vokste igjen etter at rapamycin var seponert. Det er også rapportert om bedring av angiofibromer i ansiktet. Begrensninger er bivirkninger i form av infeksjonstendens, hyperlipidemi og orale after og ulcerasjoner.

Konklusjon: Tiden er nå inne for kontrollerte multisenterstudier for å dokumentere en eventuell klinisk effekt av rapamycin på anfall, kognitive funksjoner og autisme ved TS.

Egne kommentarer:

Den historien om TS som gjengis i denne oversiktsartikkelen er et godt eksempel på en vellykket kaskade av translasjonell forskning for å komme frem til en mekanistisk behandling. Mutasjonen ble identifisert hos pasienter (1); effekten av mutasjonene har vært gjenstand for in-vitro studier (2); dyremodeller har gjort det mulig å prøve ut hvordan farmaka kan påvirke svikten (3), før man nå går tilbake til pasientene med kliniske forsøk (4). Dette ble det satt fokus på under Epilepsy Society Meeting i Seattle i desember 2008.

Rapamycin eller sirolimus (Rapamune[®]) er etablert som et immunsupprimerende middel bl.a. til bruk etter nyretransplantasjon. Det er kjemisk beslektet med tacrolimus, men har en spesiell antiproliferativ profil som følge av hemningen av mTOR.

Foreløpig er det uklart i hvilken grad rapamycin kan brukes til å forhindre videre utvikling av fenotypen hos nydiagnostiserte barn med TS, eller om det kan påvirke etablerte symptomer i form av epileptiske anfall, autisme eller utviklingshemning. Kontrollerte kliniske studier er i startgropa. Kan rapamycin bidra til kontroll av infantile spasmer ved TS? Vi får håpe det beste og vente og se.

Eylert Brodtkorb