

Gammel medicin kan give gennembrud i behandlingen af type 1 diabetes

Et kolesterolsænkende lægemiddel kan potentielt bruges til behandling af type 1 diabetes, så patienter helt kan undgå at tage insulin. Så kort kan resultaterne af mit Ph.d.-projekt formuleres.

Type 1 diabetes er en kronisk sygdom, som oftest rammer børn og unge. Det er en såkaldt autoimmun sygdom, hvilket betyder at det er kroppens eget immunforsvar, som angriber kroppens egne celler. Normalt er immunforsvaret en god ting, som hjælper som med at bekæmpe bl.a. bakterier og virus. Men i type 1 diabetes angriber immunforsvaret i stedet raske celler i bugspytkirtlen. Disse celler kaldes for betaceller og de producere det blodsukkersænkende

hormon insulin som udskilles når vores blodsukker stiger, altså når vi spiser og drikker. Det er ikke kendt hvorfor immunforsvaret slår betaceller ihjel. Der findes ingen kur og patienter er nødsaget til at selv at efterligne betacellerne. Dette gøres ved flere gange dagligt at måle deres blodsukker og tage den rigtige mængde insulin. For højt blodsukker øger risikoen for komplikationer og gør at man får det dårligt. Modsat kan lavt blodsukker som følge af en for høj insulin dosis i værste fald være dødeligt. En tæt regulering af blodsukker niveauet er derfor nødvendigt.

Min forskning omhandler et særligt fedtstof kaldet sulfatid, som har en vigtig funktion i immunforsvaret og betacellerne. Under min Ph.d. opdagede jeg, at det kolesterolsænkende lægemiddel fenofibrate kunne øge mængden af sulfatid i betaceller. Samtidigt viste det sig, at fenofibrate forhindrede udviklingen af type 1 diabetes i mus. Disse resultater betyder, at vi måske har fundet et stof med en så positiv en effekt på udviklingen af type 1 diabetes, at patienter måske helt kan undgå at tage insulin.

Behandlingen med fenofibrate adskiller sig fra andre eksperimentelle behandlinger, som er blevet afprøvet de senere år. I mange studier har man afprøvet forskellige måder at bremse immunforsvarets angreb på betacellerne. Resultaterne fra disse forsøg har været skuffende og har kun fremvist små forbedringen af sygdommen. Derudover så indebærer sådanne immunhæmmende behandlinger en forøget kræftisiko. Fenofibrate adskiller sig ved, at den primært fokuserer på at genoprette betacellers naturlige beskyttelse mod immunforsvaret. Der er endda studier, som har fundet at fenofibrate muligvis også har en gavnlig effekt på behandling af kræft.

Fenofibrate har allerede nu demonstreret sit store potentiale mod type 1 diabetes i en menneskelig case. Her blev en ny diagnosticeret type 1 diabetes patient behandlet med

Fakta

- Type 1 diabetes patienter mangler det gavnlige fedtstof sulfatid i der insulin-producerende betaceller
- Det kolesterolsænkende lægemiddel fenofibrate øger mængden af sulfatid og forbygger udviklingen af type 1 diabetes i mus
- Fenofibrate fjernede behovet for insulin i en patient. Klinisk forsøg starter i begyndelsen af 2020
- Forskning ligger op til screening af børn for at kunne udpege dem som har stor risiko for at udvikle type 1 diabetes

fenofibrate syv dage efter diagnosen. Behandlingen resulterede i, at patienten på blot tre uger kom ud af insulinbehandlingen. Patienten har nu et normalt blodsukker og har ikke taget insulin i 19 måneder. Disse resultater har været så positive, at der på Steno Diabetes Center snart starter et klinisk forsøg, hvor en større gruppe ny diagnosticerede type 1 diabetes patienter får enten fenofibrate eller placebo. På denne måde vil vi bedre kunne konkludere om effekten af fenofibrate er så positiv, at den skal tilbydes til alle patienter med type 1 diabetes.

Humant væv banede vejen til fenofibrate

Udgangspunktet for min Ph.d. var at vi fra studier af mus vidste, at sulfatid er vigtig for betacellernes evne til at producere og udskille insulin og dermed for at regulere blodsukkeret. Sulfatid hjælper desuden med at beskytte betacellerne, da det har en naturlig hæmmende effekt på immunforsvaret. Formålet med Ph.d.-projektet var derfor at få en bedre forståelse for hvordan sulfatid påvirker udviklingen af type 1 diabetes hos mennesker. For at lykkes med dette blev vi del af et internationalt forskningssamarbejde omkring en række prøver taget fra bugspytkirtlen i type 1 diabetes patienter. Sådanne prøver er meget sjældne, da prøveudtagning fra bugspytkirtlen er forbundet med en stor risiko for komplikationer.

Første trin i min Ph.d. var at undersøge om mennesker har sulfatid i betaceller. For at gøre dette brugte jeg et særligt antistof, dvs. et protein, som binder til sulfatid og som gør det muligt at se hvor i kroppen der er sulfatid. Jeg tilbragte derfor en del af min Ph.d. hos en forskningsgruppe i England, som er eksperter i denne type analyser. Min undersøgelse viste, at raske børn og voksne har et højt niveau af sulfatid i betacellerne.

Det næste trin var at undersøge om patienter med type 1 diabetes har den samme mængde sulfatid i deres betaceller som raske mennesker. Her fandt vi at type 1 diabetes patienter har mistet langt størstedelen af deres sulfatid. Dette er yderst interessant, da tabet af sulfatid kan være med til at forklare hvorfor immunforsvaret i lige præcis disse mennesker angriber betacellerne. Men hvad er årsagen til dette tab af sulfatid?

For at undersøge dette nærmere besluttede vi os for at undersøge om type 1 diabetes patienter har nogle ændringer i mængden af de enzymer som laver sulfatid. I samarbejde med en forskningsgruppe i USA gik vi i gang med at isolere betaceller fra humane prøver. Ved hjælp af en laser og et mikroskop var vi i stand til skære betacellerne fri af det omkringliggende væv. Højest interessant fandt vi, at type 1 diabetes patienterne har en formindsket mængde af disse enzymer i forhold til raske mennesker og patienter med type 2 diabetes. Konklusionen er at type 1 diabetes patienter mangler ikke kun sulfatid, men også de enzymer der medvirker til dannelsen af dette særlige fedtstof.

Igen spurte vi os selv hvad den bagvedlæggende årsag kunne være til manglen af disse enzymer. Der kan grundlæggende set være to årsager til at vi bliver syge; gener og miljø. Miljøfaktorer er meget svære at identificere, så vi undersøgte i stedet om vores gener kunne være en del af forklaringen. I samarbejde med vores kollegaer på Steno Diabetes Center kiggede vi efter genvarianter indenfor disse sulfatid enzymer for at se om de kunne indeholde en løsning. Her fandt vi 8 genvarianter, som øger risikoen for at udvikle type 1 diabetes. En

særlig genvariant gav 47% højere risiko for at udvikle sygdommen. Samlet set overbeviste disse forsøg os om, at sulfatid spiller en vigtig rolle i sygdomsudviklingen.

Vi satte os derfor for at udvikle en behandling, som ved at øge mængden af sulfatid kunne stoppe udviklingen af type 1 diabetes. Vi blev derfor glædeligt overrasket, da vi opdagede et studie, som beskrev hvordan fenofibrate øger mængden af sulfatid i tarmen på mus. For at undersøge effekten af fenofibrate på udviklingen af type 1 diabetes valgte vi at bruge forsøgsdyr. Vi brugte derfor en særlig type mus, som normalt udvikler type 1 diabetes. Halvdelen af disse mus blev behandlet med fenofibrate, mens den anden halvdel fik placebo. Resultaterne var meget overbevisende. Alle mus i kontrolgruppen blev syge, mens de mus som blev behandlet med fenofibrate alle forblev raske. Fenofibrate øgede desuden mængden af sulfatid i betacellerne. Behandlingen betød også, at musene blev bedre til at regulere deres blodsukker.

Normalt er processen med at udvikle nye lægemidler meget lang og dyr. Dette kan vi springe over med fenofibrate, da det har været i brug siden 1970'erne. Vi kender derfor allerede bivirkningerne. Fenofibrate er desuden ikke længere patenteret, hvilket betyder at det er meget billigt og derfor er økonomisk attraktivt i forhold til insulin. Det er vigtigt at understrege at resultater fra mus ikke direkte kan overføres til mennesker. Vi kan derfor først konkludere om fenofibrate er gavnligt hos mennesker når det kliniske studie på Steno Diabetes Center er færdigt.

Potentiale for nationalt screeningsprogram

Vi har i Danmark screeningsprogrammer med håbet om fx at afsløre tidlige stadier af brystkræft. Resultaterne fra min Ph.d. foreslår at vi også burde screene børn for tidlige tegn på udvikling af type 1 diabetes. Fundet af de 8 genvarianter betyder at vi nu kender over 60 genvarianter, som øger risikoen for at udvikle type 1 diabetes. En simpel blodprøve vil kunne afsløre hvilke børn som har disse genvarianter og om de har særlige antistoffer. Antistofferne er et tegn på at kroppen er begyndt at angribe de insulin-producerende betaceller. På denne måde vil vi kunne identificere de børn som senere vil udvikle type 1 diabetes. Det vil gøre det muligt at starte en behandling før diagnostidspunktet og dermed forhåbentligt forsinke eller helt bremse udviklingen af sygdommen. Et sådan screeningsprogram er dyrt og det kan kun blive en realitet hvis der politisk gives en stor økonomisk håndsrækning. På den anden side kan et sådant program være en god investering, da en typisk type 1 diabetes patient koster samfundet over 100.000kr om året.