

Medicinsk Nyhed

ACE-hæmning beskytter mod udvikling af Alzheimers sygdom

Et nyt eksperimentelt studie viser, at øget aktivitet af angiotensin II-systemet i hjernen er behæftet med tegn til Alzheimers sygdom i hippocampus, og at fænotypen kan reverteres ved ACE-hæmning.



Foto: Colourbox

Variation i angiotensinkonverterende enzym (ACE)-genet er associeret til risiko for udvikling af Alzheimers sygdom. I et nyt studie fra en forskergruppe i Chicago rapporteres der om effekten af genetisk knock-in af en kendt risikovariant (ACE1 R1279Q) i mus. Gruppen undersøgte histologiske tegn til sygdomsudvikling i hjernen. Forfattere viser, at knock-in-modellen udviser overaktivitet af angiotensin II-systemet i hjernen, og at effekten er tydeligst i hunmus. Endelig viser forfatterne, at udviklingen af tegn til Alzheimers sygdom er reversibel ved ACE-hæmning med lægemidler, der krydser blod-hjerne-barrieren. Arbejdet konkluderer, at hæmning af angiotensin II-medieret celledatering har en gavnlig effekt mod udvikling af Alzheimers sygdom, og at denne mekanisme kan medvirke til at forklare kønsforskelle i sygdommen.

Professor Ruth Frikke-Schmidt, Klinisk Biokemisk Afdeling, Rigshospitalet, kommenterer: »ACE1-genet blev for nylig identificeret som et risikogen for Alzheimers demens i store genome-wide association studies. I det aktuelle arbejde har man fra genomdatabaser i familier med Alzheimers demens fået oplysninger og mutationer i ACE1-genet og har udvalgt en specifik mutation, der formodes at være sygdomsassocieret. Der var dog ikke klar segregering i familien af mutationen, og mange af bærerne havde også den kendte risikoøgende APOE 4-allel. Den murine knock-in-model af den formodede ACE1 R1279Q-sygdomsfremkaldende mutation viste kønsspecifik overaktivitet af angiotensin II-systemet specielt i hippocampus, et centralt område for hukommelse. Forfatterne

konkluderede, at de har fundet en årsag til den observerede overrisiko for Alzheimers demens hos kvinder, og at angiotensin system inhibition med kendte medikamina beskytter mod Alzheimers demens. Det må påpeges at være en oversimplificeret fortolkning, da de nyeste, mest robuste data ikke viser en statistisk signifikant association mellem ACE-inhibitorer, angiotensin II-receptor-blokkere og nedsat risiko for Alzheimers demens, men mere overordnet viser, at generel antihypertensiv medicin er associeret med nedsat risiko. Den kønsspecifikke risiko må også påpeges at være mere kompleks end foreslået af forfatterne. Mænds levealder er substantielt kortere end kvinders, hvilket vil sige, at en større fraktion af mænd end kvinder er døde, før de når risikoalderen for demensudvikling. Dette kan delvist forklare den kønsspecifikke risiko. Arbejdet er et interessant translationelt studie, hvor man ud fra robuste humane genomiske data prøver at forstå den underliggende biologiske mekanisme – denne type af studier er vigtige for at kvalificere genetiske humane fund som brugbare drug targets«.

[Cuddy LK, Prokopenko D, Cunningham EP et al. Aβ-accelerated neurogeneration caused by Alzheimer's-associated ACE variant R1279Q is rescued by angiotensin system inhibition in mice. Sci Transl Med 2020;12:eaaz2541.](#)

INTERESSEKONFLIKTER: ingen.

SUMMARY

Redigeret af Jens Peter Gøtze, jpg@dadlnet.dk