

Alkoholberoende – den dubbla utmaningen

Markus Heilig

SÖDERBERGSKA PRISET I MEDICIN 2018

*Torsten Söderbergs stiftelse
har i samarbete med
Svenska Läkaresällskapet
tilldelat*

MARKUS HEILIG
SÖDERBERGSKA PRISET
I MEDICIN 2018

"FÖR INTERNATIONELLT

*väletablerad forskning med flera viktiga
originalupptäckter inom beroendeforskning
och området affektiva sjukdomar."*

Alkoholberoende – den dubbla utmaningen

Markus Heilig

SÖDERBERGSKA PRISET I MEDICIN 2018

Torsten Söderbergs Stiftelse · Svenska Läkaresällskapet
Text: Markus Heilig. Foto/illustration: CSAN, LiU om inte annat anges.
Svenska Läkaresällskapet's handlingar · Band 127 häfte 1 · 2018
Diplom: Pontus Ljungberg (konstnär), Anders Thorsander (kalligraf)
Layout: Charlotta Lindgren
Tryck: Danagårds Litho 2019
ISSN 0349-1722

Förord

BLAND SVENSKA LÄKARESÄLLSKAPETS viktigaste och roligaste uppdrag ingår möjligheten att få belöna och uppmuntra god medicinsk forskning. Det kan vi göra tack vare generösa donationer och inspirerande samarbeten.

Ett av svensk medicinsk forsknings viktigaste priser delas ut vartannat år av Torsten Söderbergs Stiftelse i samarbete med Svenska Läkaresällskapet – Söderbergiska priset i medicin. Priset är en miljon kronor.

Priset tilldelades i år professor Markus Heilig, Centrum för social och affektiv neurovetenskap, Linköpings universitet, för viktiga forskningsinsatser för förståelsen av affektiva sjukdomar och alkoholism. Prisjuryn konstaterar i sin motivering att Markus Heiligs forskning har haft stor betydelse för såväl grundläggande neurovetenskap som kliniska tillämpningar inom psykiatri och beroendevård.

Priset delades ut i samband med det seminarium som är en del av priset och arrangeras av pristagaren i samarbete med Läkaresällskapet. Seminariet *Developing Medications for Alcohol Addiction: the Choices ahead* hölls på SLS den 28 maj tidigare i år.

Betydelsen av uppmuntran och uppmärksamhet för goda forskningsresultat kan inte nog betonas. Ny kunskap och kunskapsspridning genom medicinsk forskning är den viktigaste parametern i utvecklingen av en effektiv och säker hälso- och sjukvård för patientens bästa!

Stockholm, december 2018.

*Britt Skogseid, professor
ordförande i Svenska Läkaresällskapet*

Tidigare mottagare av Söderbergska priset

- 2017 Ingen utdelning
- 2016 Kaj Blennow*
- 2015 Tore Ellingsen och Magnus Johannesson**
- 2014 Leif Groop*
- 2013 Maarit Jänterä-Jareborg**
- 2012 Christopher Gillberg*
- 2011 Bertil Holmlund**
- 2010 Lars Klareskog*
- 2009 Lennart Pålsson**
- 2008 Felix Mitelman*
- 2007 Per Krusell**
- 2006 Catharina Svanborg och Lars Björck*
- 2005 Nils Jareborg och Jan Ramberg**
- 2004 Anita Aperia*
- 2003 Lars Calmfors**
- 2002 Hans G. Boman*
- 2001 Per Henrik Lindblom**
- 2000 Anders Björklund och Olle Lindvall*
- 1999 Jörgen W. Weibull**
- 1998 Jan-Åke Gustafsson*
- 1997 Anders Agell**
- 1996 Björn Dahlbäck*
- 1995 Torsten Persson**
- 1994 Jan Holmgren och Ann-Mari Svennerholm*
- 1993 Bertil Bengtsson**
- 1992 Per Ingvar Brånemark*
- 1991 Lars E. O. Svensson**
- 1990 Per Björntorp*
- 1989 Kurt Grönfors**
- 1988 Nils G. Kock*
- 1987 Assar Lindbeck**
- 1986 Rolf Luft*

* Genom Svenska Läkaresällskapet

** Genom Kungl. Vetenskapsakademien

Svenska Läkaresällskapets kommitté för Söderbergska priset 2018

Stefan Lindgren (ordförande), Britt Skogseid, Kerstin Nilsson, Mats Ulfendahl och Jan-Ingvar Jönsson.
Adjungerade: Marianne Lunde och Hans Wigzell, Torsten Söderbergs Stiftelse samt Per Johansson och Agneta Davidsson Ohlson (sekreterare), Svenska Läkaresällskapet

Svenska Läkaresällskapet

Svenska Läkaresällskapet är läkarkårens oberoende och vetenskapliga professionsorganisation – en ideell, partipolitiskt och fackligt obunden förening. Syftet är att verka för förbättrad hälsa och sjukvård genom att främja och stärka medicinsk vetenskap, utbildning, etik och kvalitet i hälso- och sjukvården. Tillsammans skapar vi bästa möjliga hälsa för alla.

ALKOHOLBEROENDE – DEN DUBBLA UTMANINGEN



Foto: Peter Holgersson, U.U.

BEROENDESJUKDOMAR STÄLLER OSS inför en dubbel utmaning. De leder till obесkrivligt lidande, sjukdom och död. Bland män uppskattas till exempel omkring vart sjätte dödsfall i världen vara relaterat till alkoholanvändning. Behovet av effektiv behandling är därmed enormt. Men beroendesjukdomarna tycks också ställa oss inför en paradox. Beteendet hos människor med dessa problem ter sig vid en yttlig anblick mycket svårt att förstå. Patienterna söker och brukar drogerna – inklusive den vanligaste av dessa, alkohol – trots uppenbar vetskap om de svåra negativa konsekvenser som bruket leder till. För den som själv inte drabbats av ett beroende ter det sig närmast obegripligt att någon kan bete sig på det sättet. Och det som är obegripligt skrämmer. Här finns antagligen en viktig anledning till att så många reagerar på människor som har beroendeproblem med ett avståndstagande. Men avståndstagandet leder bara till stigmatisering och utanförskap som gör ont värre.

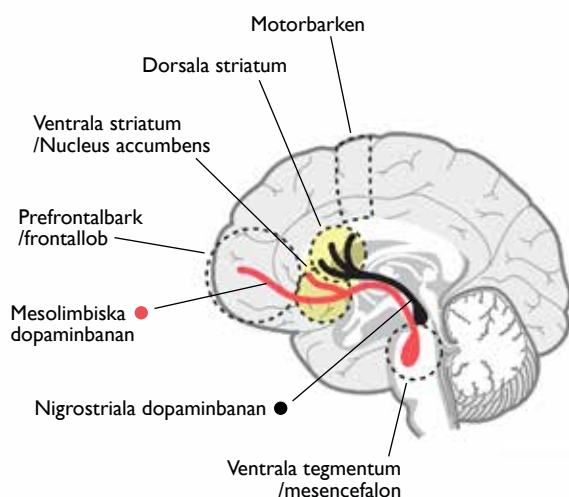
Att försöka förstå de mekanismer i hjärnan som ligger bakom beroendepatientens tvångsmässiga drogbruk är därför viktigt av åtminstone två skäl. För det första hoppas jag att en sådan förståelse ska vara till hjälp för att avstigmatisera beroendesjukdomarna. Dessa tillstånd avspeglar aktiviteten hos hjärnsystem som vi alla bär inom oss. När den insikten når ut blir det förhoppningsvis lättare att komma ifrån moraliserande attityder som beroendepatienter ofta möts av: att allt skulle bli bra om bara personen tog sig i kragen eller skärpte sig. Jag hoppas att en neurobiologiskt grundad, medicinsk förståelse av beroendets mekanismer kan leda till insikten, bland oss som inte drabbats, att det lika gärna hade kunnat vara vi. Upp emot 70 procent av risken för att utveckla beroende är genetiskt betingad. Ingen av oss har fått välja den DNA-sekvens vi råkar födas med.

Hand i hand med förhoppningen om att forskning kan ta fram kunskap som hjälper oss få bort stigmat av beroendesjukdomar finns, för det andra, ett hopp att

den ska hjälpa oss få fram nya, effektiva läkemedel. När det gäller vissa beroendesjukdomar har det redan skett. Heroinberoende, den kanske svåraste formen av narkomani, leder i avsaknad av behandling till en dödlighet som är mellan 15 och 50 gånger förhöjd jämfört med vad som är normalt. Det är värre än många cancerformer. Med läkemedel som kommit fram genom forskningen kan dessa patienter idag i många fall inte bara överleva, utan också återgå till ett socialt välfungerande liv. När det gäller alkoholberoende finns dock ännu bara ett fåtal läkemedel och dessa har mycket begränsad effektivitet. Därmed är behovet av forskning särskilt stort inom detta område.

Belöningssystem?

STORA FÖRHOPNINGAR om läkemedel mot beroendesjukdomar har knutits till neurovetenskaplig forskning om det som kommit att kallas »hjärnans belöningssystem«. Begreppet är vid det här laget spritt långt utanför forskarkretsar. Det refererar till ett system av nervbanor och deras transmittorer som genom sin aktivitet ligger bakom motivationen att anstränga sig för att uppnå olika typer av värdefulla belöningar, och upplevelsen av lust- eller välbehag som uppkommer när individen erhåller belöningen ifråga. Det har nu i flera decennier varit en populär hypotes att droger »kidnappar« dessa belöningssystem. Tanken är att drogerna kan aktivera belöningsupplevelser med en lätthet och på en nivå som naturliga belöningar har svårt att konkurrera med. På så sätt skulle drogen vara svår att motstå. Tanken är tilltalande. Men om det är så enkelt, varför blir vi inte alla beroende?



Beroendeforskningen har länge fokuserat på hjärnans »belöningssystem«, vars viktigaste komponenter är markerade med rött i figuren. Denna forskning har givit viktiga inblickar i normala motivationsmekanismer. Däremot har den inte resulterat i att läkemedel mot beroende kunnat utvecklas.

Ur Heilig, »Alkohol, droger och hjärnan«. Illustratör Airi Ilste. Natur och Kultur 2016.

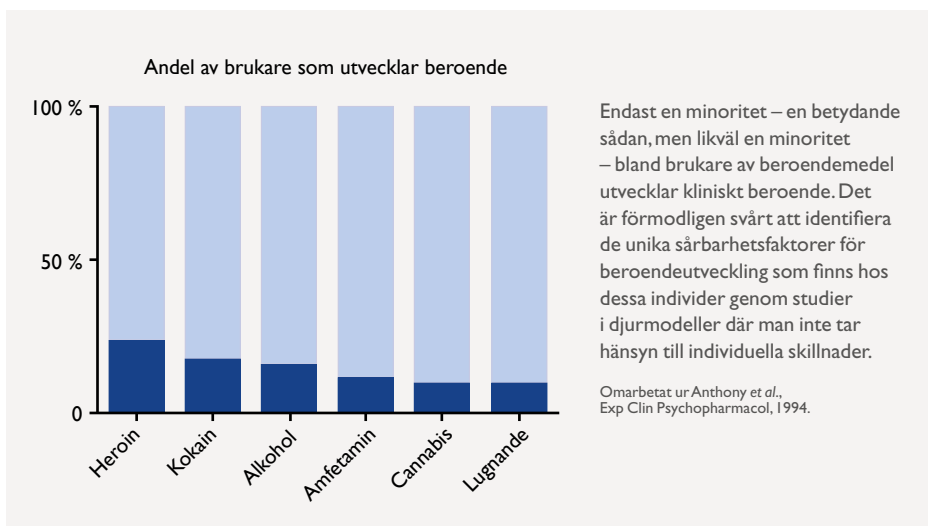


Drogers belöningsvärde har länge studerats i den här typen av självadministrationsmodeller där en spaktryckning levererar en dos av drogen – här, en droppe alkohollösning. Men i dessa modeller, där försöksdjuren inte har något alternativ till drogbelöningen, självadministrerar alla djuren. Detta är en grundläggande skillnad mot kliniska beroendesjukdomar, där endast en sårbar minoritet av individer väljer drog framför naturliga belöningar.

Forskning om hjärnans belöningsystem har gett oss ovärderliga inblickar i mekanismer bakom normal motivation. Däremot har den tyvärr inte varit framgångsrik när det gäller att leda till utveckling av nya, effektiva läkemedel mot beroende. Läkemedel som i djurmodeller verkat mycket lovande har vid utvärdering på patienter helt enkelt inte fungerat. Vår forskargrupp, och en del kollegor runt om i världen, har under de senaste åren försökt förstå detta. Vi tror att en viktig anledning återfinns i de djurexperimentella modeller som forskningen använt. Det framstår allt tydligare att dessa modeller antagligen inte fångar centrala kännetecken hos kliniskt beroende.

Begränsningar i tidigare forskningsstrategier

DE MODELLER SOM VANLIGTVIS ANVÄNDS inom beroendeforskningen tar fasta på att alla droger som har beroendepotential hos människa självadministreras av försöksdjur. Vad det betyder i praktiken är att en mus eller en råtta placeras i en box där den kan trycka på en spak som leder till att djuret får en dos av drogen. Under dessa omständigheter lär sig så gott som alla djur snabbt att trycka på spaken. De fortsätter att göra det så länge drogen fortsätter att komma. Att alla medel som missbrukas av människor självadministreras av försöksdjur sågs ursprungligen som en styrka hos djurmodellerna, men har med tiden alltmer kommit att framstå som en av deras viktigaste begränsningar. Här finns nämligen en fundamental skillnad mot den kliniska verkligheten. Bland personer som börjar använda alkohol är det bara en minoritet som utvecklar beroende. Det är en stor minoritet, omkring 15 procent av alla brukare, men likväl en minoritet. Så ser det också ut för alla andra beroendemedel. En fundamental fråga blir då: Kan



en modell där alla individer självadministrerar drogerna fånga in de mekanismer som ligger bakom uppkomsten av beroende hos människor?

Det finns en annan aspekt av forskningsmodellerna som antagligen är lika viktig och som vi med tiden förstått antagligen utgör en lika viktig begränsning. Självadministration av droger används för att utvärdera förmågan hos tilltänkta nya läkemedel att minska motivationen till drogsökande och intag. Men detta görs utan att alternativ till drogen finns tillgängliga. Djuren har en spak i boxen som de kan trycka på, eller låta bli. Detta är ännu en gång en stark kontrast mot verkliga livet där patienter i alla fall till en början har ett spektrum av alternativ att välja mellan. Det som kännetecknar beroendesjukdomar är inte att patienterna självadministrerar en drog. Det är att de gång på gång väljer drogen framför friska, naturliga belöningar, och gör det trots vetskap om de negativa konsekvenser som följer.

Ett annat sätt att närma sig problemet

FÖR OMKRING FEM ÅR SEDAN bestämde vi oss att försöka angripa problemet på ett annat sätt. Vi började studera stora grupper av genetiskt olika råttor i en ny modell. Djuren fick välja mellan alkohol och en söt lösning, urtypen för en naturlig belöning. Efter att ha lärt sig vilken spak som levererar den ena respektive den andra av belöningarna kunde de gång på gång välja fritt. Men tryckte de på den spak som levererade alkohol försvann den andra spaken, som levererar sockerlösningen, och vice versa. Vi hade tidigare sett att så gott som alla försöksdjur självadministrerar alkohol. Men när det nu plötsligt fanns en alternativ belöning

att tillgå såg det helt annorlunda ut. Det övervägande flertalet råttor valde den naturliga belöningen. Detta är en direkt parallell till situationen hos människor, bland vilka flertalet brukare inte utvecklar beroende.

Men det verkade också finnas en minoritet bland våra råttor som konsekvent valde alkohol. I det första försöket var de bara 4 av 30 djur. Fyra djur är inte mycket att rapportera inom forskningen. Kanske var detta bara slumpmässiga statistiska avvikelser från normen? Våra forskarkollegor på andra labb skulle ha skrattat åt oss om vi försökt dra några långtgående slutsatser baserat på så lite. Men vi trodde vi hade sett något som var värt att följa upp. Eric Augier, den postdoc i vår grupp som ledde projektet, tog en stor risk när han bestämde sig för att försöka förstå om dessa djur kunde ge oss några viktiga insikter om alkoholberoendets mekanismer. Men den risken skulle komma att betala sig.

Fem år och hundratals testade råttor senare var det ingen som skrattade. I grupp efter grupp var frekvensen djur som valde alkohol trots att de hade tillgång till ett värdefullt alternativ omkring 15 procent. Detta var i sig helt fascinerande. Andelen var precis lika hög som andelen alkoholbrukare vilka utvecklar beroende. Djuren visade dessutom andra beteendemässiga kännetecken som liknade vad vi ser kliniskt hos alkoholberoende patienter. De var villiga att anstränga sig betydligt mer än övriga djur för att få alkohol. Och de fortsatte att förse sig med alkohol även då detta medförde negativa konsekvenser i form av obehagliga elstötter.

Allt mer talade för att den här minoriteten bland våra försöksdjur skulle kunna ge oss viktiga inblickar i de molekylära och biokemiska mekanismer i hjärnan som ligger bakom centrala fenomen i alkoholberoende.

Molekylär upptäcktsfärd

KÄNSLOR, TANKAR OCH BETEENDEN är produkten av hjärnans arbete. Vi hade hos vår sårbara minoritet hittat en konstellation av beteenden som i kliniken är typiska för patienter med beroendesjukdomar. Dessa beteenden måste vara orsakade av avvikelser i hur något av hjärnans system fungerar på molekylär nivå. Vi var redo att påbörja sökandet efter dessa molekylära mekanismer. Men hur skulle vi göra?

En gång i tiden brukade forskare närma sig den här typen av frågeställningar genom att försöka gissa vilken molekyl eller signaleringsväg som var ansvarig och sedan testa den hypotesen i mödosamma experiment. Men i hjärnans nervceller är omkring hälften av människans alla 20 000 gener aktiva och producerar, eller »uttrycker« sina genprodukter. Det finns variationer i mönstret av genuttryck mellan olika nervceller och mellan olika centra i hjärnan. Vi hade ingen aning om

var i hjärnan vi skulle börja titta, och även om vi hade vetat det, hade vi inte vetat vilka molekyler vi skulle titta efter.

Moderna teknologier har dock gjort det möjligt att närma sig den här typen av frågeställningar på ett annat sätt. Vi försökte inte gissa i vilket hjärncentrum avvikelserna fanns, eller vilka proteiner det handlade om. Istället tog vi ut hjärnområde efter hjärnområde och skapade profiler av nervcellernas genaktivitet. Gener uttrycker sina produkter genom vad som kallas budbärar-RNA. Detta är blåkopior av en DNA-sekvens. De avskrivs från DNA och används sedan för att bygga upp de specifika proteiner som olika gener kodar för. Antalet budbärar-RNA-molekyler för ett visst protein är ett mått på genaktiviteten och bestämmer hur mycket av just det här proteinet som ska tillverkas.

Vi renade fram RNA från de olika hjärnområden forskare tror kan vara inblandade i beroendemekanismer. Inom vart och ett av dessa områden jämförde vi profilen av genuttryck mellan djur som valde naturlig belöning och dem som valde alkohol. Den teknik vi använde är en av mina favoriter. Med hjälp av några kemiska reaktioner märker den in budbärar-RNA från varje enskild gen med en unik molekyllär streckkod. Sedan lyser man på provet med laserstrålar i olika färger. En kamera fångar signalen och en dator räknar hur många gånger en viss streckkod förekommer i ett prov. Metoden klarar att räkna allt från enstaka RNA-molekyler till hundratusentals eller miljoner av dem. Om det fanns några väsentliga skillnader i genaktivitet borde vi ha goda chanser att hitta dem.

Vi analyserade hjärncentra som brukar förknippas med beroendesjukdomar. *Nucleus Accumbens* – den kanske viktigaste noden inom »belöningsystemet« var förstas först på vår lista. Men varken där eller i något annat av de undersökta hjärnombåden såg vi några tydliga skillnader mellan hjärnor från djur som valt naturlig belöning och dem som valt alkohol. Utom på ett ställe. I ett område belåget djupt i tinningloben, amygdala, såg vi en hel grupp gener vars aktivitet skilde sig mellan grupperna.

GABA i amygdala

AMYGDALA ÅR DET CENTRUM I hjärnan där jag en gång som doktorand började min forskarbana och strukturen har genom åren förblivit min favorit. Jag har alltid varit intresserad av hur hjärnan och kroppen reagerar på stress och faror. Amygdala är sambandscentralen för de system i hjärnan som styr våra känslomässiga, hormonella och beteendemässiga reaktioner på den typen av utmaningar.

Jag log när analysen var klar och jag fick se resultaten. Det var ett enkelt excelark, bifogat i ett e-postmeddelande från Eric. Normalt brukar enskilda geners

uttryck vara svårtolkat. Det finns en stor slumpvariation. Skillnader är sällan så stora att de går att se med blotta ögat. Det brukar krävas sofistikerade data-program, som utifrån små variationer i många gener försöker hitta mönster och rekonstruera de molekylära mekanismer där det kan finnas en avvikelse.

Jodå, vi gjorde allt det där till sist, i det här projektet också. Det är det man kan läsa i Science-artikeln som följde. Fast sanningen är att i det här fallet var allt det jobbet bara en bekräftelse på vad vi redan hade sett. Detta var enda gången hittills i min forskarbana jag kunde hålla upp en lista av gener på datorskärmen, titta på den med blotta ögat, och säga: »Vänta lite. Här ser man olika nivåer av RNA från en gen som har att göra med transmittorn GABA. Och här är en annan GABA-relaterad gen. Och en till. Och ännu en.«

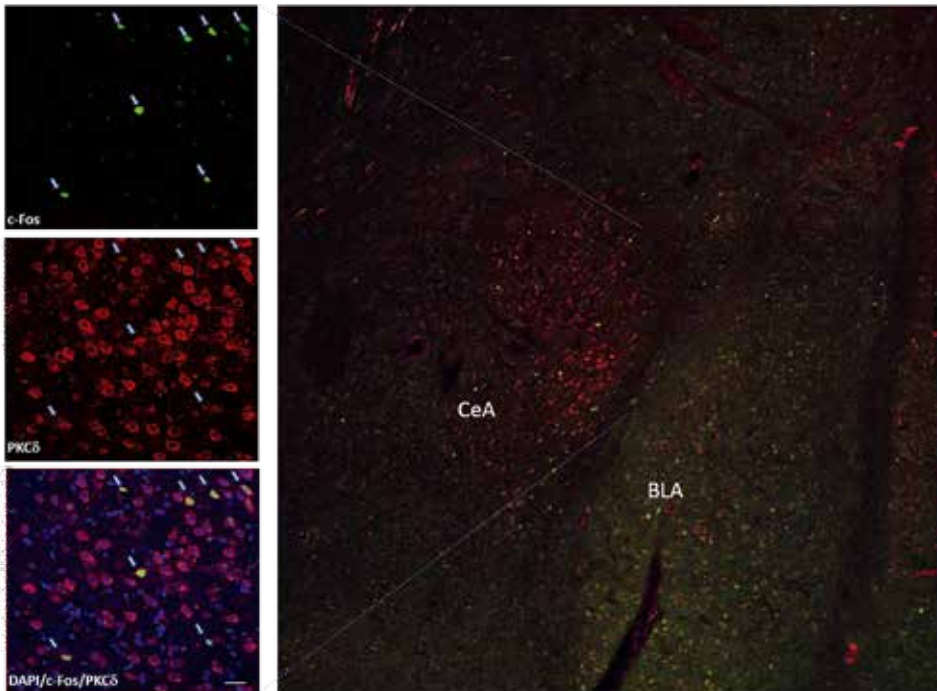
Det räckte att titta på data på det enkla sättet för att det skulle stå klart. Hos den grupp av djur som hade valt alkohol framför en naturlig belöning fanns det någon slags störning i funktionen av signalsubstansen GABA i amygdala. Vi såg snart vad som sannolikt låg till grund för den avvikande funktionen. I likhet med flertalet andra transmittorer frisätts GABA in i en synapsklyfta från en nervcell som blivit aktiv. Transmittorn sprider sig till nervcellen på andra sidan synapsen, där den sätter sig på sin receptor och aktiverar den. Den aktiverade receptorn skickar signalen in i cellen, i det här fallet genom att hämma dess aktivitet.

Men det finns en fas till i den här processen. För att nästa signal ska kunna nå fram måste den föregående transmittormolekylen elimineras. För att det ska kunna ske lossnar den från receptorn, faller tillbaka in i synapsklyftan och sugts tillbaka in i den cell som skickade signalen från början. Det jobbet sköts av proteiner som vi lite på skoj brukar kalla molekylära dammsugare. Deras jobb är att hålla rent i synapsen. Lite mer officiellt kallas de »återupptagspumpar«.

I amygdala från våra alkoholväljande djur saknades omkring hälften av en återupptagspump för transmittorn GABA. Detta kunde förklara alla de andra förändringarna. Nedregleringen av dammsugarproteinet, vars kodnamn är GAT-3, borde leda till att transmittorn GABA ansamlades i förhöjda nivåer i synapsen och på så sätt störde amygdalas funktion. Med hjälp av vår samarbetspartner, docenten Louise Adermark från Göteborg, kunde vi visa att det var precis det som hände.

Brist på GABA-transportören GAT-3 orsakar beteenden som ses vid alkoholberoende

DET VAR ETT VIKTIGT STEG att identifiera de låga GAT-3-nivåerna i amygdala hos råttor som valde alkohol framför en naturlig belöning. Men den observationen i sig var inte tillräcklig för att visa att GAT-3-sänkningen är vad som orsakar



Vi har identifierat en undergrupp av GABA-celler i Centrala Amygdala som är aktiva när en minoritet av råttor förser sig med alkohol trots negativa konsekvenser. På stora mikroskopbilderna ses en översikt över Centrala Amygdala (CeA). De små bilderna visar uppifrån och ner: aktiverade celler; undergruppen av celler som kännetecknas av att de producerar ett speciellt enzym, PKCdelta; och en hoplagd bild som visar att aktivering enbart sker just i de nervcellerna.

beteendet. Korrelation är inte nödvändigtvis orsakssamband. Mängden alkohol som konsumeras i en stad är starkt korrelerad med antalet kyrkor i staden, men det är inte för att kyrkor orsakar alkoholanvändning, det är för att båda måtten avspeglar hur stor staden är. Vi behövde göra det kritiska experiment som kunde etablera orsakssamband. Om vår hypotes stämde ledde den till en testbar förutsägelse: vi borde kunna ta djur som visade stark preferens för att välja naturlig belöning framför alkohol. Om vi lyckades stänga av produktionen av GAT-3 i deras amygdala borde det förvandla dem till djur som istället valde alkohol.

Estelle Barbier, biträdande lektor i vår grupp, utvecklade det molekylära verktyg som tillät oss genomföra de kritiska experimenten. Hon satte ihop oskadliggjorda viruspartiklar, »virala vektorer«, som kan sprutas in i hjärnan, infektera nervceller och stänga av produktionen av GAT-3. Vi testade vektorn på odlade nervceller och den fungerade bättre än vi vågat hoppas. Vi tränade upp nästa grupp av djur, valde ut dem som allra mest föredrog sockerlösningen och sprutade in vektorn i deras amygdala. När de hämtat sig från operationen lät vi dem återgå till dagliga sessioner av att välja mellan alkohol och sockerlösning.

Det här var ett av dessa experiment där det inte finns något mellanläge. Om djurens valpreferens skiftade i riktning mot alkohol var hypotesen korrekt. I annat fall var den inte det. Den typen av experiment är lika spännande som stressande. Vi väntade. Första veckan hände ingenting. Djurens alkoholpreferens var på samma nivå som den hade startat från – mycket låg. Eric Augier, som ledde försöket började se ordentligt stressad ut. Men vi visste att det tar cirka tre veckor för viruspartiklarna att infektera nervcellerna, föröka sig och stänga av GAT-3-produktionen. Vi väntade.

Och under den tredje veckan började djurens preferens skifta. Genom att stänga av produktionen av GAT-3 i amygdala hade vi förvandlat normala »majoritetsråttor« till djur som valde alkohol framför den naturliga belöningen. Det här var inte bara en korrelation. Vi hade hittat den molekylära orsaken till beteendevikelsen.

Klinisk relevans, någon?

JAG NÄMNDE I BÖRJAN att många mekanismer som sett mycket lovande ut i försöksdjur visat sig vara verkningslösa när läkemedel sedan prövats på människor. En del kan handla om forskningsstrategierna och djurmodellerna. Men det är också möjligt att det finns viktiga skillnader mellan möss och råttor å ena sidan, och människor å den andra. När vi presenterade data fick vi ofta frågor om GAT-3-sänkningen i amygdala även kunde ses i andra djurmodeller av alkoholberoende. Men vi visste att den viktiga frågan var en annan: finns avvikelsen hos patienter med alkoholberoende?

Det är en fråga som är oerhört svår att få svar på. För många proteiner finns verktyg som låter forskare märka in proteinet och med hjälp av en PET- eller SPECT-kamera mäta dess mängd. Så kan man till exempel göra vid Parkinsons sjukdom, där mängden dopamintransportör kan användas som ett mått på hur många av dopamincellerna som finns kvar. Men för GAT-3 finns ingen sådan inmärkning att tillgå. Vi var hänvisade till en annan strategi.

I Sydney, Australien, finns en hjärnbank som blivit en oerhört viktig resurs för alkoholforskare över hela världen. Med finansiering från American National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism har man där länge samlat hjärnor från noggrant undersökta avlidna personer som haft alkoholberoende och från kontroller som avlidit av orelaterade orsaker. Vi fick tillgång till sådan vävnad, och analyserade den för nivåer av GAT-3-uttryck. Det fanns inga skillnader mellan de alkoholberoende personerna och kontrollerna i något av de hjärnområden vi undersökte. Utom ett: centrala amygdala, där sänkningen var av lika stor magnitud som hos våra råttor, cirka 50 procent.

Med största sannolikhet är den här mekanismen alltså viktig även för människors benägenhet att välja alkohol framför naturliga belöningar. Hos människor med alkoholberoende vet vi inte i nuläget om sänkningen finns där från början, som en medfödd sårbarhetsfaktor, om den orsakas av lång tids tung alkoholanvändning eller båda delarna. Detta är något vi aktivt studerar.

Framtiden

JAG HOPPAS ATT DESSA RESULTAT hjälper till att skapa en förståelse för beroendepatienternas till synes svårförståeliga beteende. Det handlar förstås inte om att vi är maskiner och att en molekyllär avvikelse orubbligt tvingar fram ett visst beteende. Men livet är en serie ständiga val och beslut och med en sådan avvikelse tiltar spelplanen, så att risken för ett dåligt beslut ökar. Patienterna kämpar hela tiden i en uppförsbacke och förr eller senare återfaller de. Vi hoppas att läkemedel som normaliserar hjärnpatologin kan ge bättre förutsättningar för mera ändamålsenliga beslut.

Våra forskningsresultat ger hopp om att vi just på det sättet ska kunna utveckla läkemedel som griper in i de molekyllära avvikelserna hos alkoholpatienter och ställa dem till rätta. Mest logiskt skulle det förstås vara att normalisera nivåerna av GABA-transportören GAT-3, eller åtminstone få de GAT-3-molekyler som finns där att göra sitt jobb effektivare. Det är dock ingen enkel uppgift för ett läkemedel. Den är inte teoretisk omöjlig, men i dagsläget finns det inga exempel på läkemedel med förmåga att åstadkomma den typen av effekt. När jag frågar mina vänner bland läkemedelskemister om utsikterna till framgång får de alla något medlidamt i blicken.

Det finns dock en annan möjlighet. De låga GAT-3-nivåerna leder som sagt till att abnorma nivåer av transmittorn GABA ansamlas i amygdala-synapserna. Den störningen borde gå att korrigera, om än lite grovt, på ett annat sätt. Nervcellerna som frisätter GABA har på sina nervändslut receptorer som har förmåga att bromsa GABA-frisättningen. De kallas GABA-B-receptorer. Ett läkemedel som aktiverar dessa kan normalisera GABA-nivåerna i synapsen.

Det finns faktiskt redan ett läkemedel som fungerar på det sättet. Det heter *baklofen* och används sedan många år vid spasticitet, de muskelsammandragningar som kan bli följderna efter nervskador. Baklofen har även rapporterats ha positiva effekter vid alkoholberoende, men sättet det fungerar på gör att det förlorar sin effekt med tiden. Patienterna måste ta ständigt högre doser och till slut uppstår ofta oacceptabla biverkningar.

Men nya läkemedel är under utveckling som aktiverar GABA-B-receptorn på ett indirekt sätt och inte leder till toleransutveckling, det vill säga inte förlorar



sin effekt med tiden. Baserat på den forskning jag beskrivit hoppas jag att vi och andra kan utveckla den typen av molekyler till läkemedel mot alkoholberoende. Fina forskningsrapporter är förstås kul för oss forskare. Men som doktor är det rätt klart: det är först när vår, eller våra kollegors, forskning kan bidra till att förbättra livet för patienter som den verkligen är värd något!

MARKUS HEILIG

Markus Heilig är professor i psykiatri vid Centrum för Social och Affektiv neurovetenskap (CSAN), Institutionen för klinisk och experimentell medicin, Linköpings universitet. Han föddes 1959 i en judisk familj i Polens näst största stad, Lodz. Familjen kom till Sverige 1970 via ett flyktingläger i Rom, och hamnade i Lund.



Foto: Peter Holgersson, LiU.

Heilig tog läkarexamen 1985 och disputerade 1989 i Lund. Han genomförde postdoktorala studier vid Scripps Research Institute 1990–1992. Efter fullgjord specialistutbildning i psykiatri blev han docent vid Karolinska Institutet 1995, och var verksam inom Stockholmsjukvården. Åren 2004–2015 var han Clinical Director för alkoholinstitutet vid amerikanska National Institutes of Health. Sedan 2015 är han professor vid Linköpings universitet.

Heiligs forskargrupp har gjort flera viktiga originalupptäckter om hjärnans stress-system och deras betydelse för beroendesjukdomar. Heilig var också med och lade grunden för behandling av heroinberoende med läkemedlet buprenorfin i Sverige. Hans forskargrupp studerar för närvarande processer som styr val mellan alkohol och naturliga belöningar, i syfte att identifiera nya behandlingsmöjligheter.

KORT OM SEMINARIET

Svenska Läkaresällskapet, 28 maj 2018

Developing Medications for Alcohol Addiction: the Choices ahead

– Vi behöver bli bättre på att använda de läkemedel mot alkoholberoende som redan finns, konstaterade Markus Heilig i sitt inledningsanförande. Vi måste även lära oss mer om hjärnans belöningssystem – problemet är inte att missbrukare inte vet att droger är skadligt, problemet är att man fortsätter ta dem trots detta och trots den skada det leder till som påverkar andra.



Foto: Lasse Slog.

Försök med råttor visar att sociala relationer är viktigare än droger för hjärnans belöningssystem, och det verkar också gälla de flesta människor. Råttorna lär sig ganska snabbt att uppskatta och föredra belöning i form av lek med kompis framför obegränsade mängder rusningsmedel.

Till dem som undrar varifrån pengarna för att investera i utveckling av nya läkemedel inom området ska tas, kontrar Markus Heilig med: hur ska vi investera de pengar vi sparar genom att erbjuda dessa patienter behandling?

Inbjudna föreläsare var:

Bo Söderpalm, professor Sahlgrenska Akademin, Göteborgs universitet
Exploiting Brain Dopamine Systems for Treatment of Alcohol Use Disorder
Dopaminsystemet.

Åsa Magnusson, adjungerad docent Beroendecentrum Stockholm
Alcohol Use Disorder, Trauma and Post-traumatic Stress in Women
Hur skiljer sig kvinnors beroendeproblematik från mäns?

Nitya Jayaram-Lindström, verksamhetschef Centrum för psykiatriforskning, Stockholm
Impulsivity and Alcohol Dependence
Beroende vid ADHD.

Wolfgang Sommer, professor Central Institute for mental Health, Heidelberg University
Key Objectivities for the Treatment of Alcohol Dependent Patients
Hjärnans kontrollcentra.

Lorenzo Leggio, klinisk utredare National Institutes of Health, Bethesda, Maryland
Possible Novel Medications for Alcohol Addiction
Nya läkemedel mot beroende.



Torsten Söderbergs Stiftelse har i samarbete
med Svenska Läkaresällskapet tilldelat
professor Markus Heilig, Linköpings universitet,
det Söderbergiska priset i medicin 2018
”för internationellt väletablerad forskning
med flera viktiga originalupptäckter inom beroendeforskning
och området affektiva sjukdomar”.

Det Söderbergiska priset på en miljon kronor utdelas vartannat år inom ekonomi eller
rättsvetenskap och vartannat år inom medicin. I det förra fallet efter beslut av Kungl.
Vetenskapsakademien och i det senare fallet i samarbete med Svenska Läkaresällskapet.