

Huntingtons sykdom – hva skjer på forskningsfronten?

Lasse Pihlstrøm

LHS – åpen fagdag, april 2018



Disposisjon

- Bakgrunn: Genetikk og sykdomsmekanismen ved Huntingtons sykdom
- Huntingtin-reduserende terapi med antisense oligonikleotider: IONIS-HTT_{Rx}
- Observasjonsstudier og grunnforskning underbygger kliniske behandlingsstudier
- Hva skjer I Oslo?

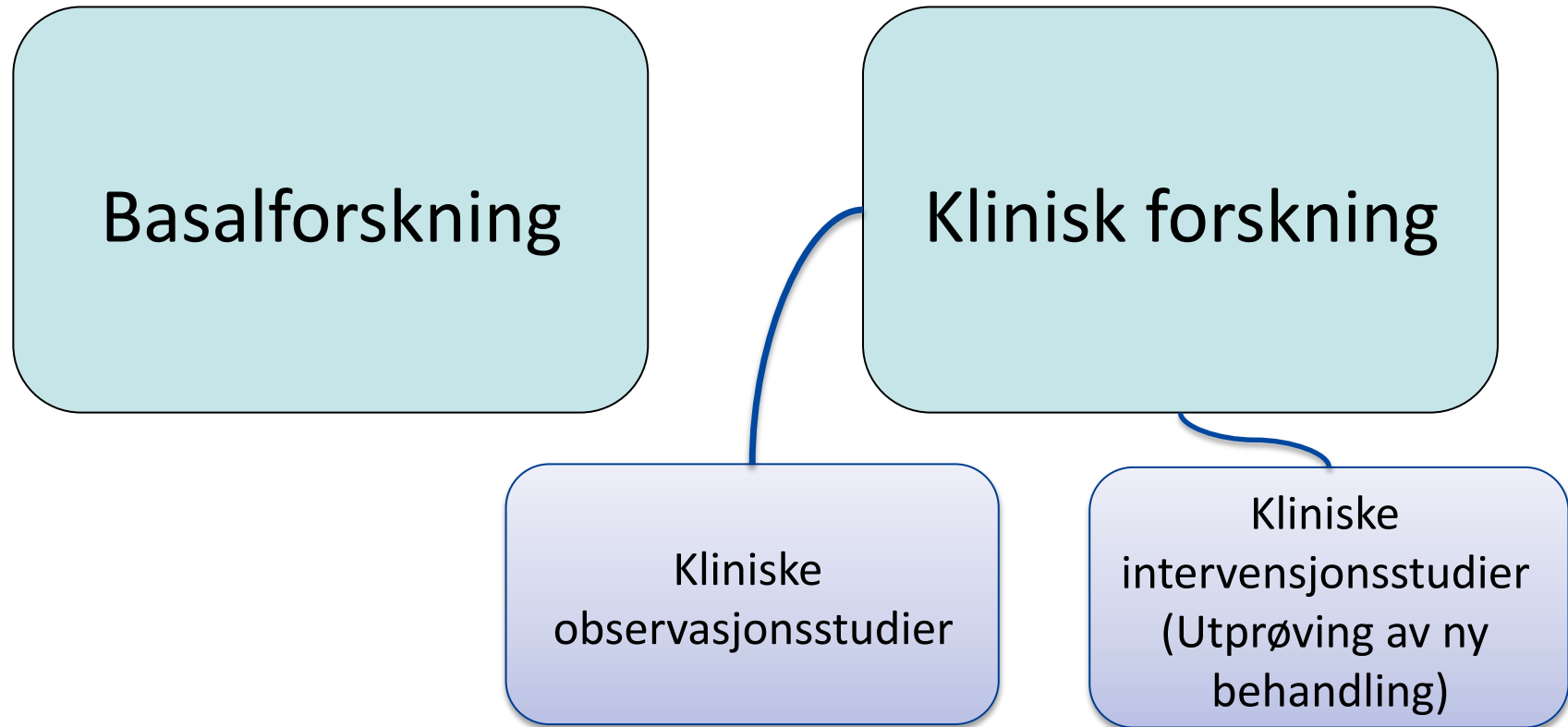


Ulike typer forskning

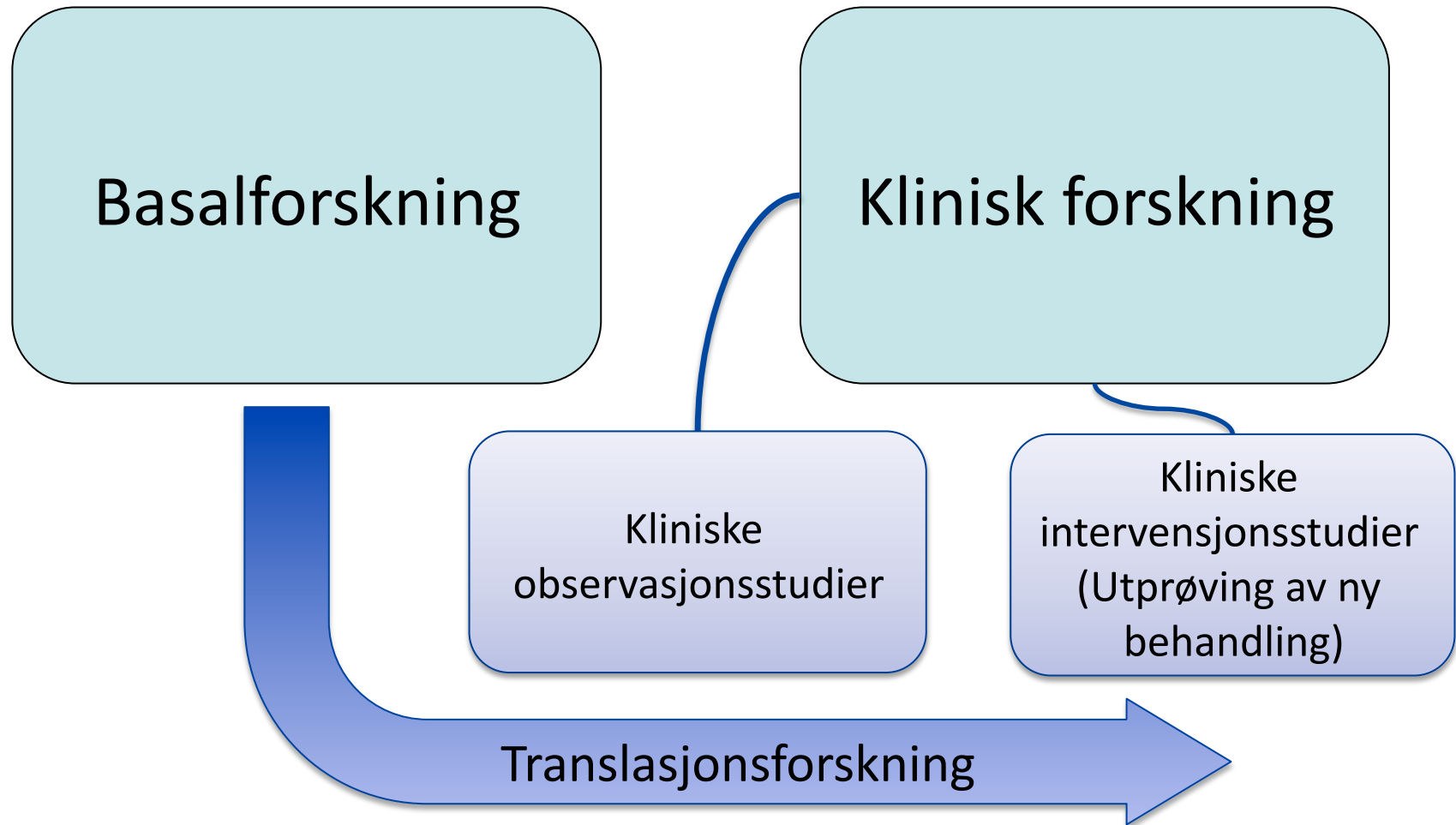
Basalforskning

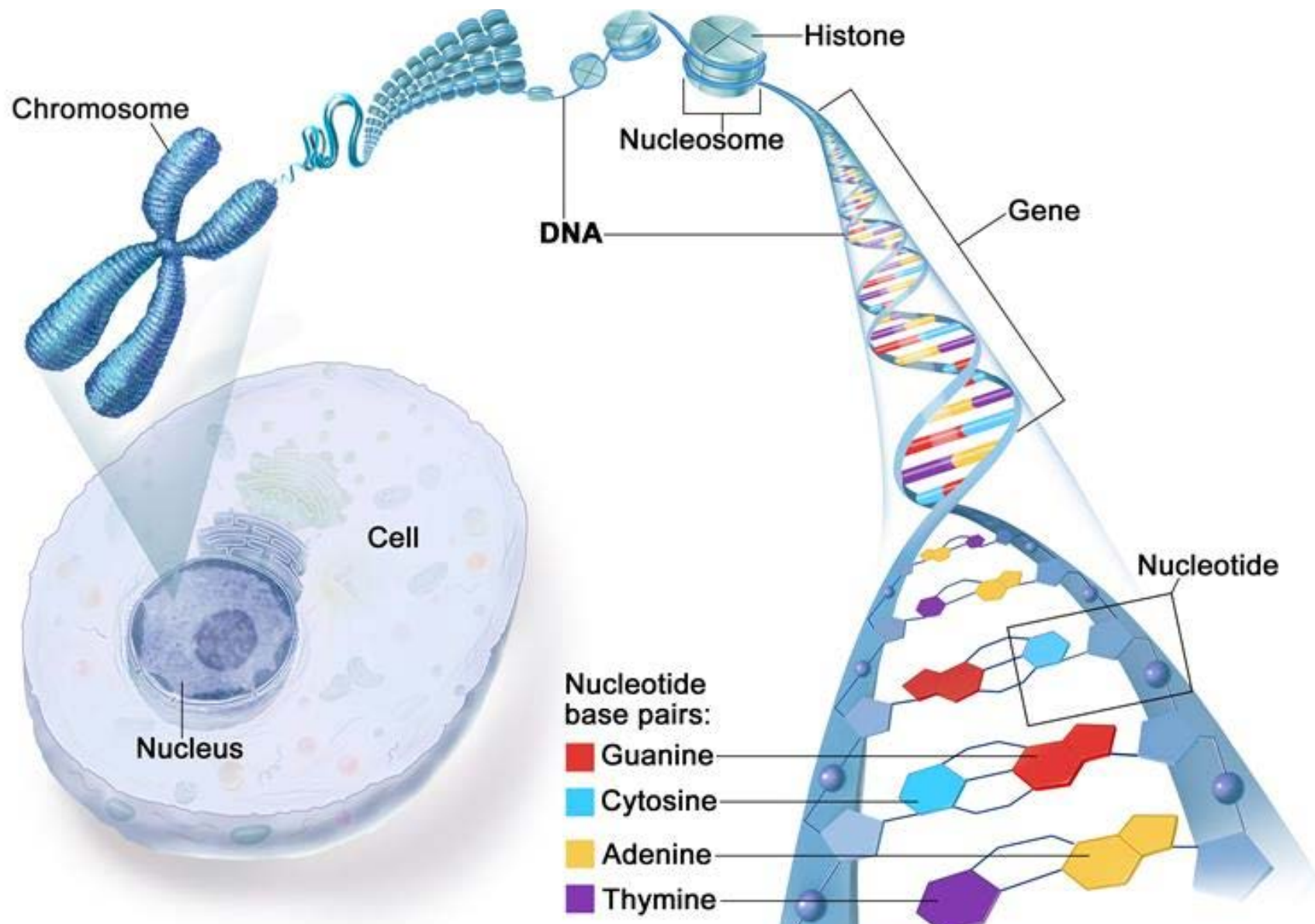
Klinisk forskning

Ulike typer forskning



Ulike typer forskning



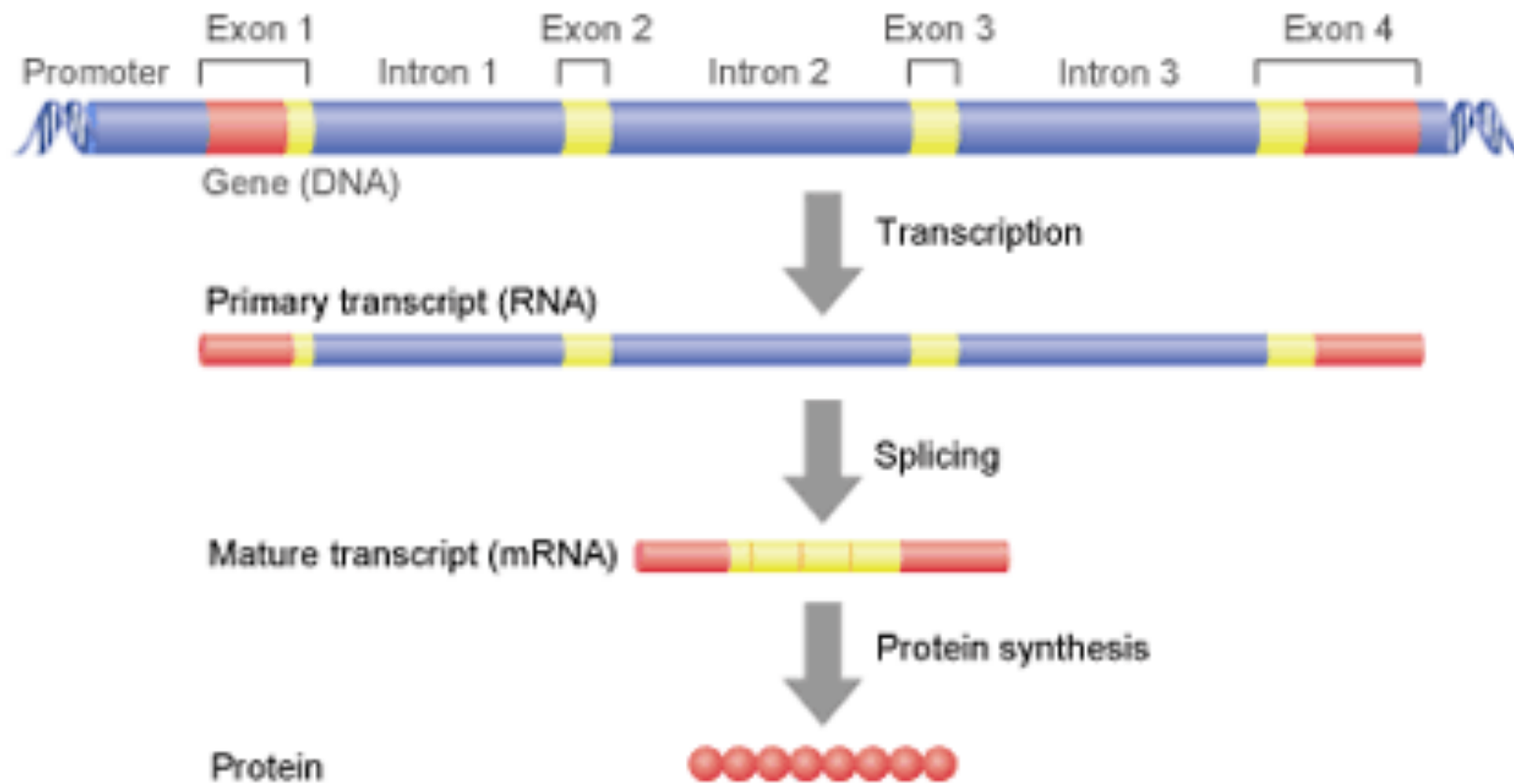




119 bind!

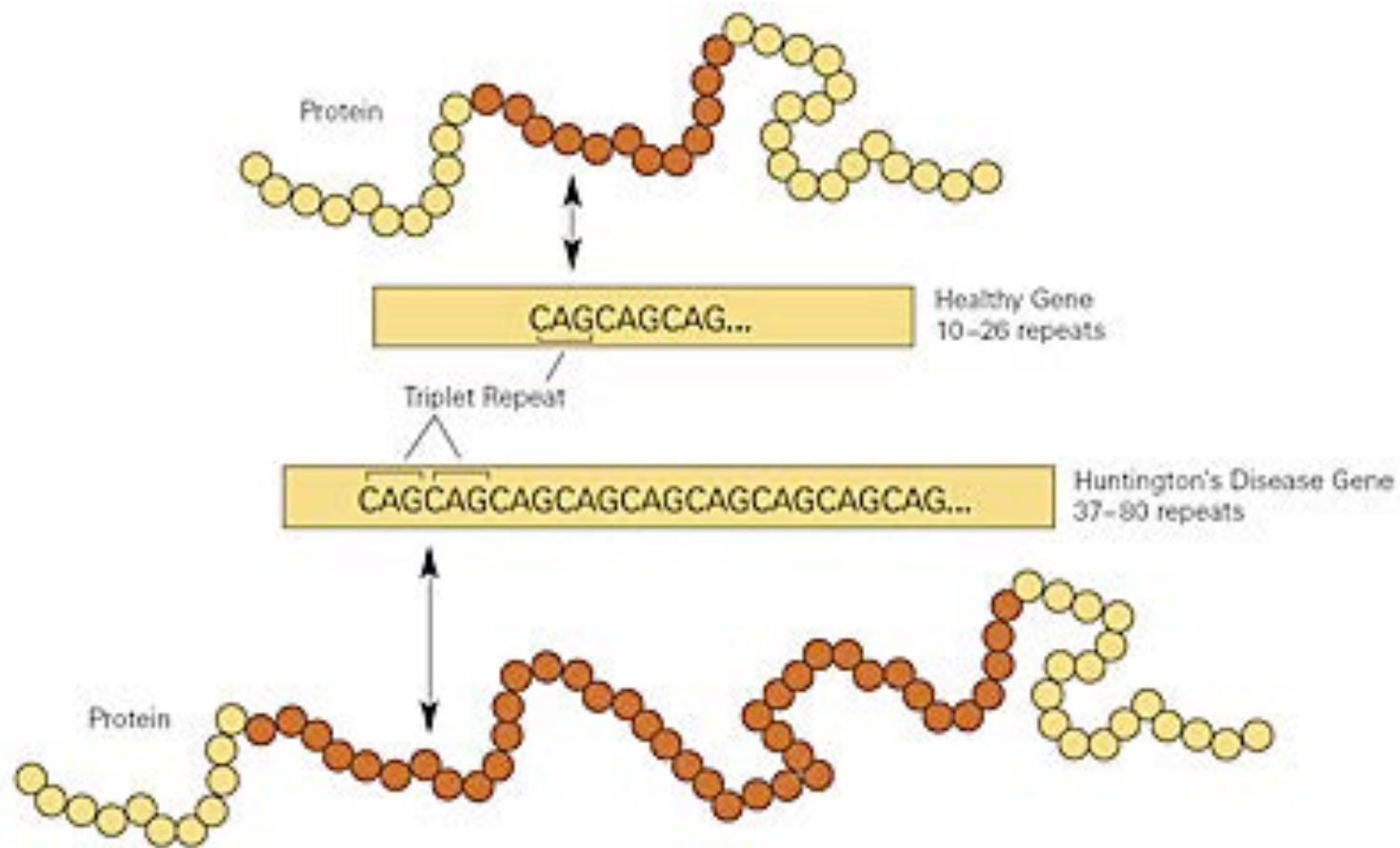
Wellcome Trust, London

Structure of a Gene

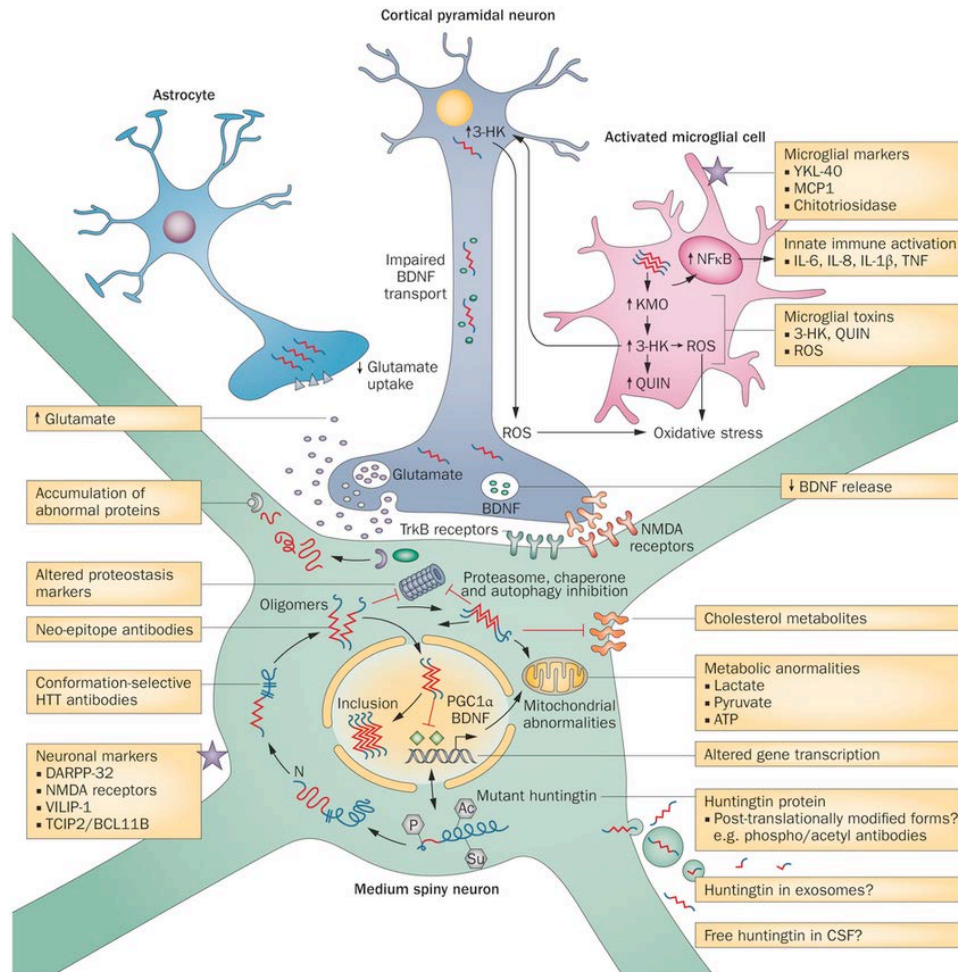


© Wellcome Trust

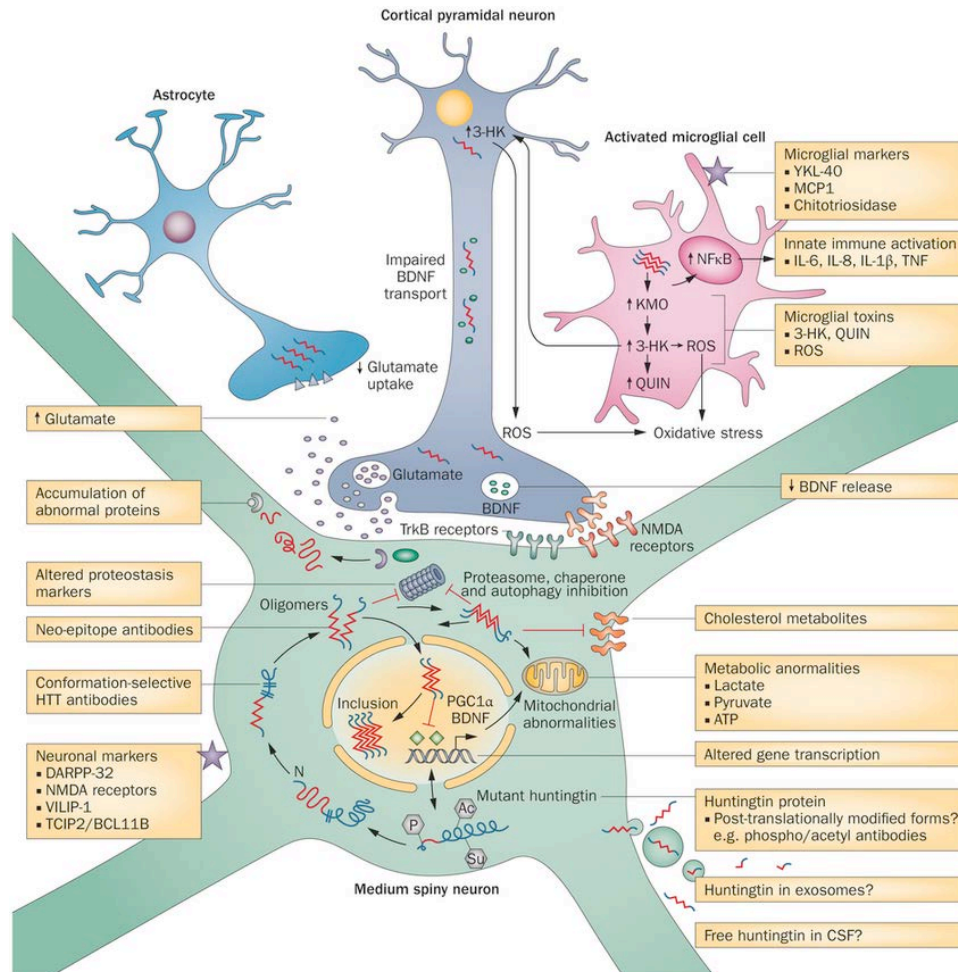
Økt antall CAG-repetisjoner i *HTT* – roten til alt ondt



Mutert huntingtin ødelegger for cellen på mange komplekse måter

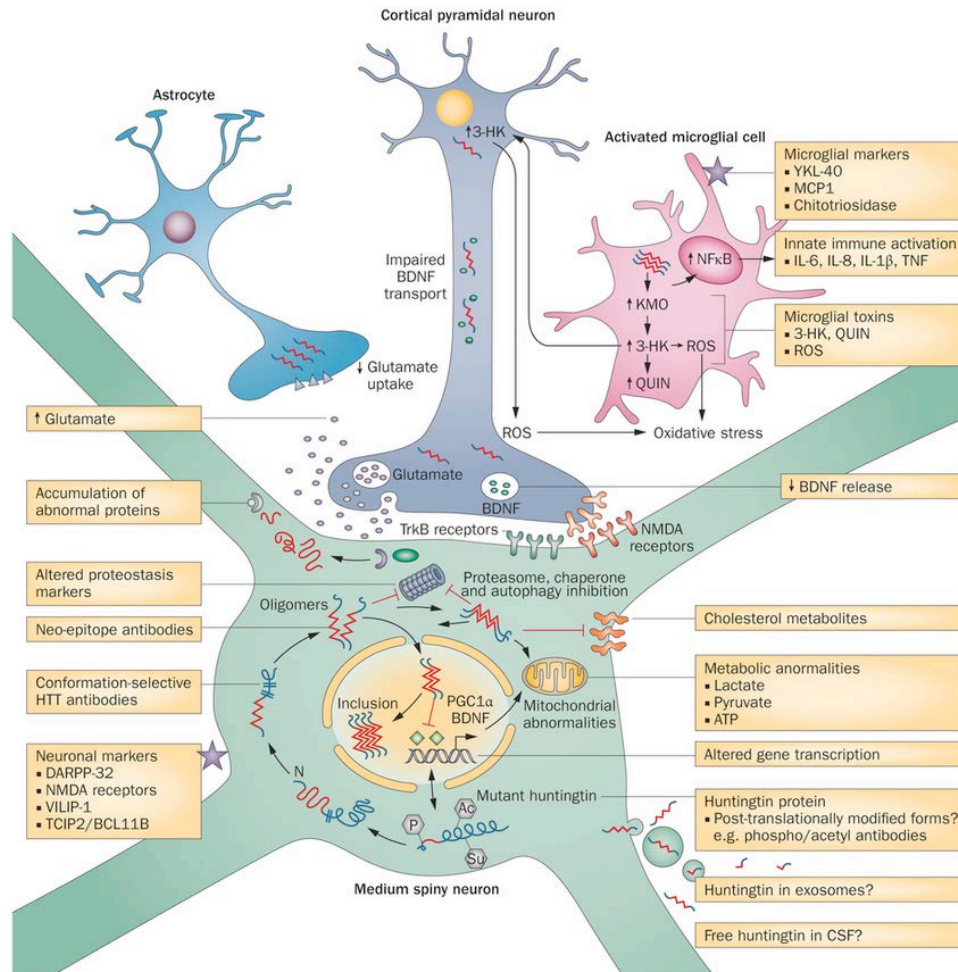


Mutert huntingtin ødelegger for cellen på mange komplekse måter



På tross av en rekke forsøk på å utvikle medisiner som kan påvirke disse prosessene, har ingen så langt vist seg å kunne bremse sykdomsutviklingen.

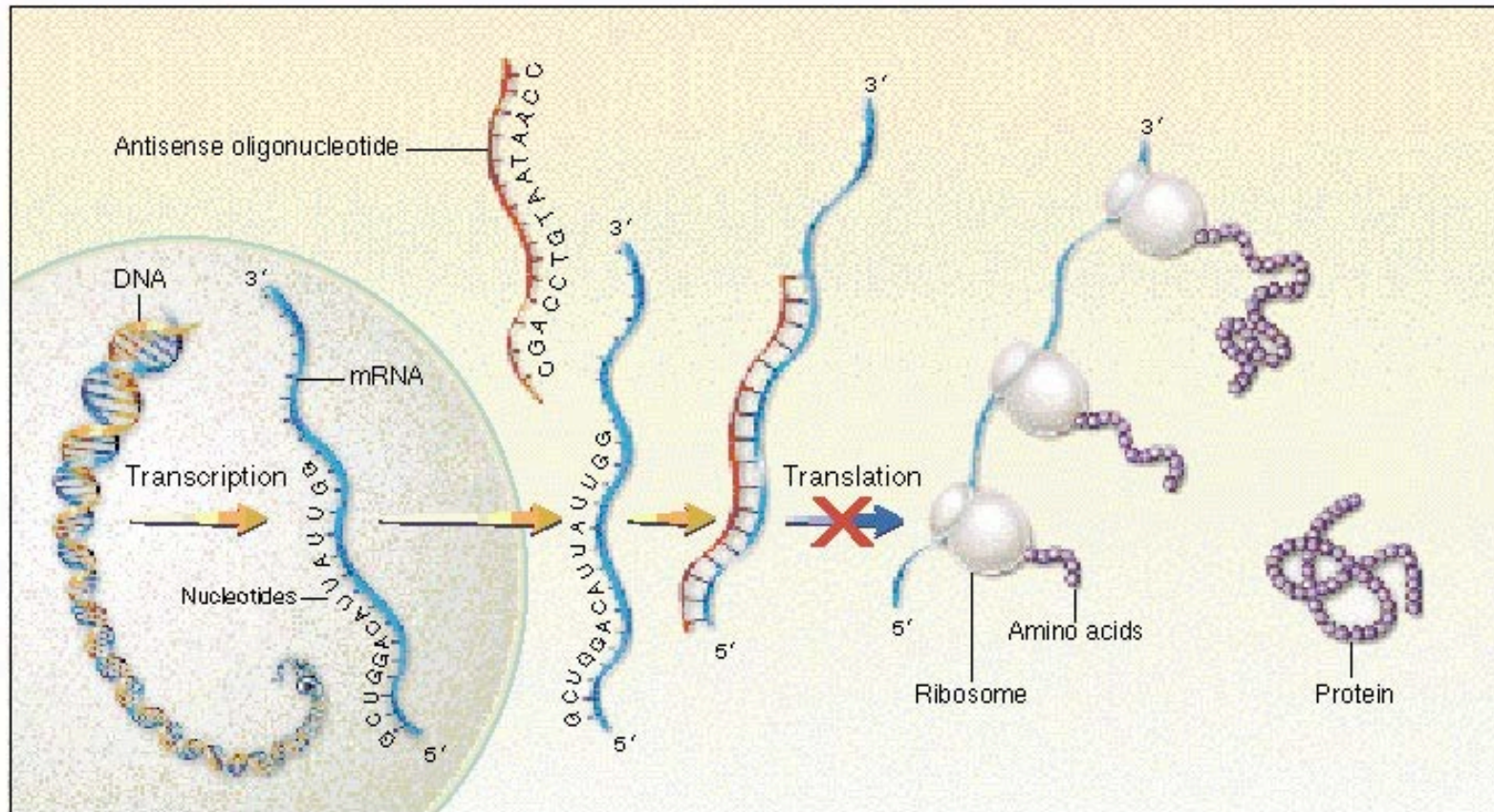
Mutert huntingtin ødelegger for cellen på mange komplekse måter



På tross av en rekke forsøk på å utvikle medisiner som kan påvirke disse prosessene, har ingen så langt vist seg å kunne bremse sykdomsutviklingen.

Kan man lykkes hvis man tar ondet ved roten?

Antisense oligonukleotider (ASO) kan hindre oppskriften i å nå frem dit proteinet lages



Lengst frem i løypa: IONIS-HTT_{Rx} / RG6042

- En DNA-lignende tråd på 20 ”bokstaver” som korresponderer med en del av gensekvensen i *HTT*



Lengst frem i løypa: IONIS-HTT_{Rx} / RG6042

- En DNA-lignende tråd på 20 ”bokstaver” som korresponderer med en del av gensekvensen i *HTT*
- Vist i dyreforsøk at medisinen fordeler seg i hele nervesystemet



Lengst frem i løypa: IONIS-HTT_{Rx} / RG6042

- En DNA-lignende tråd på 20 ”bokstaver” som korresponderer med en del av gensekvensen i *HTT*
- Vist i dyreforsøk at medisinen fordeler seg i hele nervesystemet
- Reduserer produksjonen av huntingtin betydelig



Lengst frem i løypa: IONIS-HTT_{Rx} / RG6042

- En DNA-lignende tråd på 20 "bokstaver" som korresponderer med en del av gensekvensen i *HTT*
- Vist i dyreforsøk at medisinen fordeler seg i hele nervesystemet
- Reduserer produksjonen av huntingtin betydelig
- Forhindrer utvikling av neurologiske symptomer i musemodeller



Lengst frem i løypa: IONIS-HTT_{Rx} / RG6042

- En DNA-lignende tråd på 20 ”bokstaver” som korresponderer med en del av gensekvensen i *HTT*
- Vist i dyreforsøk at medisinen fordeler seg i hele nervesystemet
- Reduserer produksjonen av huntingtin betydelig
- Forhindrer utvikling av neurologiske symptomer i musemodeller
- Først gitt til pasienter i 2015.



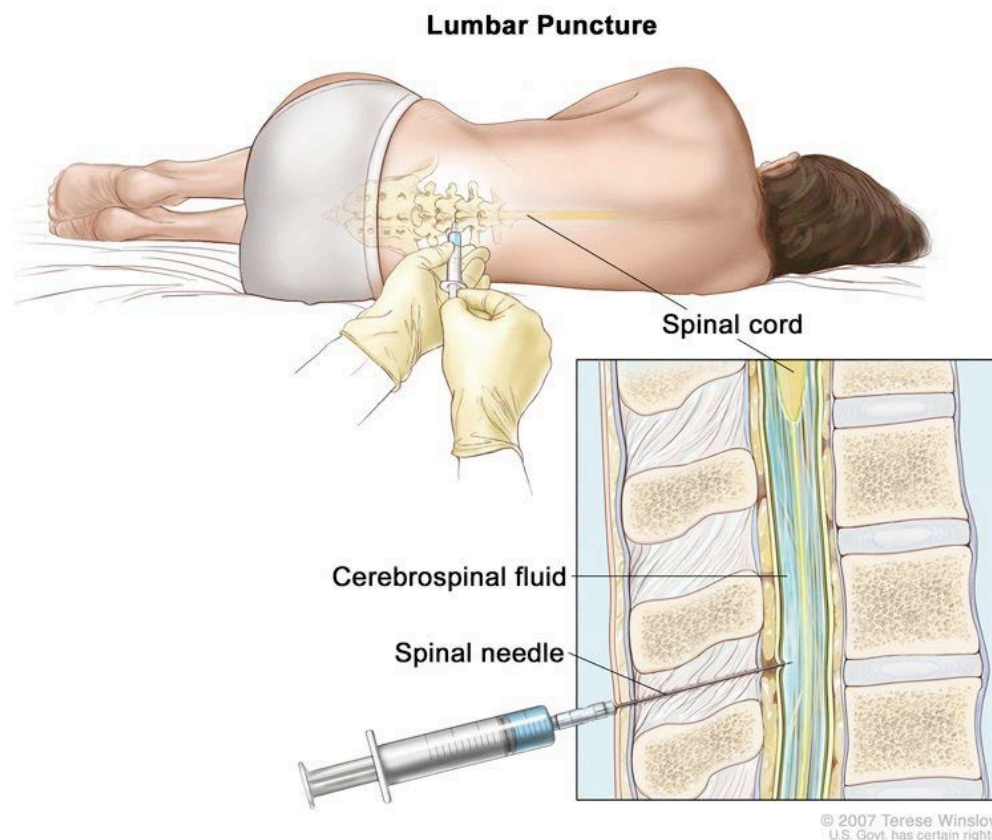
Lengst frem i løypa: IONIS-HTT_{Rx} / RG6042

- Desember 2017: Lovende resultater fra pågående studie. Videre utvikling av medikamentet tatt over av Roche
- Mars 2018: Resultater fra fase 1/2a – studie presentert på CHDI HD Therapeutics conference



Fase 1/2a-studie: IONIS-HTT_{Rx} / RG6042

- 46 pasienter med Huntingtons sykdom i tidlig fase
- Fire månedlige behandlinger med infusjon av medikamentet i ryggmargsvæsken
- Doseavhengig reduksjon av huntingtin målt i ryggmargsvæsken – gjennomsnittlig 40% for de to høyeste doseringene



Lengst frem i løypa: IONIS-HTT_{Rx} / RG6042

The next step is to conduct a larger study designed to detect clinical benefit and evaluate longer-term safety. In this study it will determine whether the lowering of mHTT, observed in the first study of IONIS-HTT_{Rx} (RG6042), translates into meaningful benefit for people living with HD.

Roche is collaborating with the HD community and engaging global health authorities on the design of this larger study. Roche will share details about this planned study, including eligibility criteria, planned start date, and study sites around the world, as soon as these aspects are finalized.

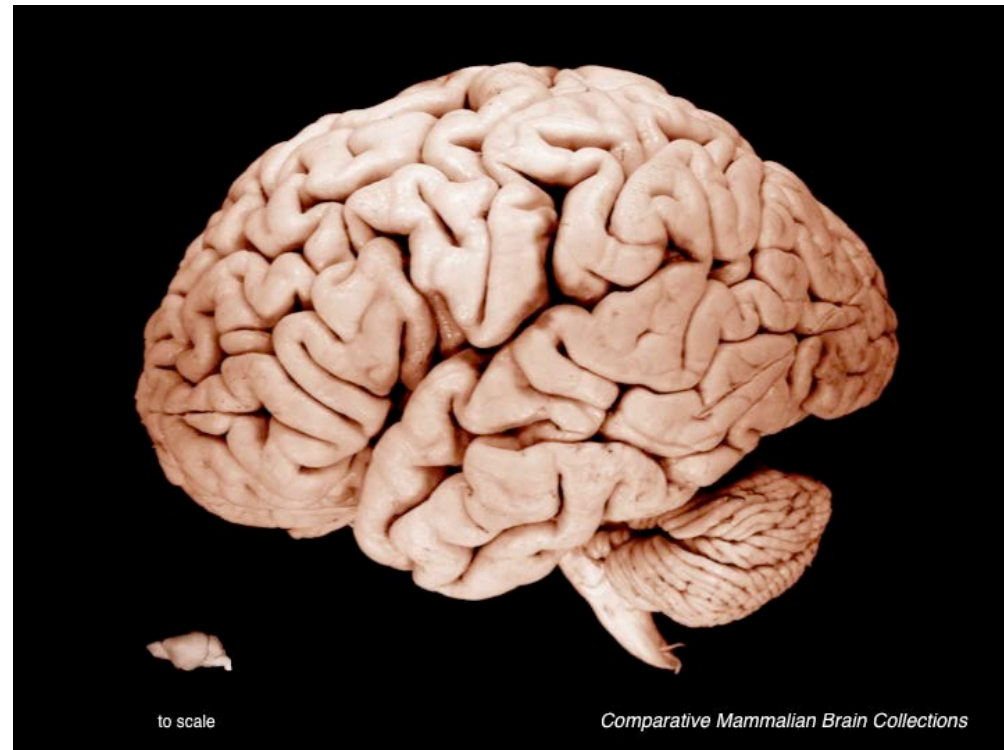


Samme produsent utviklet nusinersen (*Spinraza*) mot spinal muskelatrofi



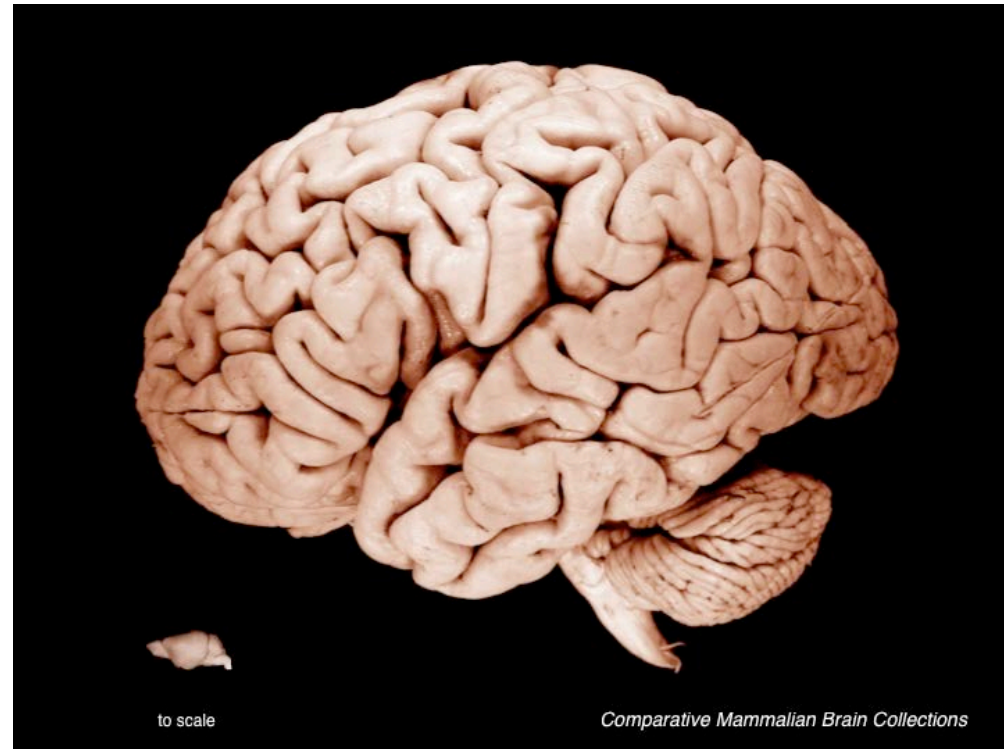
Ikke selge skinnenet...

- Bedring av et testresultat betyr ikke nødvendigvis bedring av symptomer



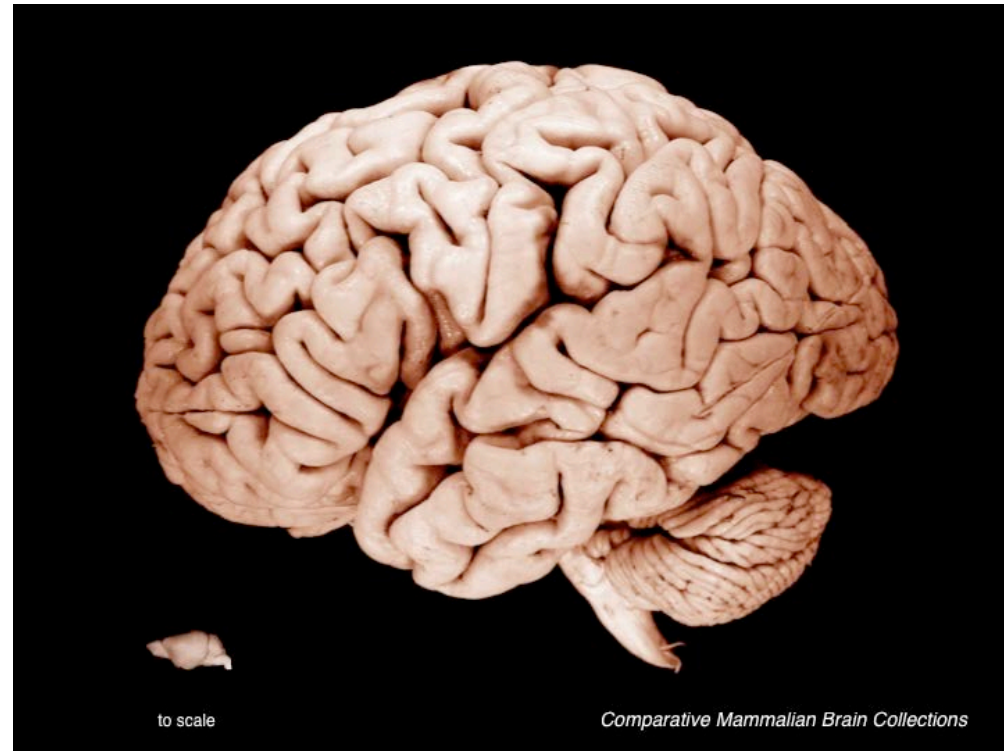
Ikke selge skinnenet...

- Bedring av et testresultat betyr ikke nødvendigvis bedring av symptomer
- Mus er ikke mennesker!



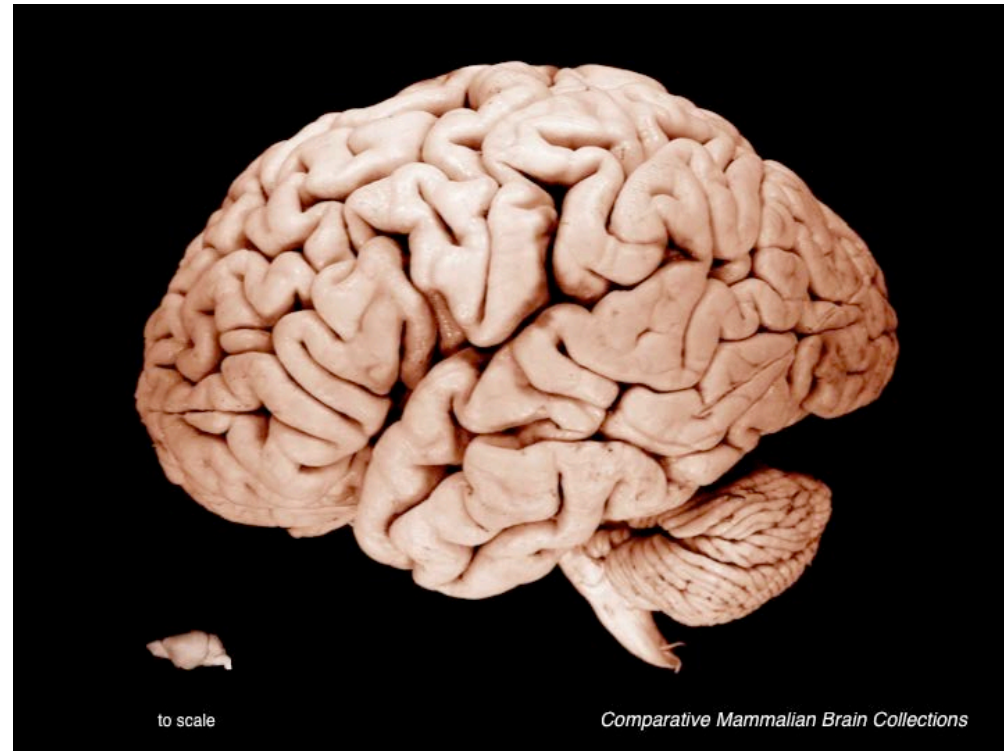
Ikke selge skinnenet...

- Bedring av et testresultat betyr ikke nødvendigvis bedring av symptomer
- Mus er ikke mennesker!
- Hvor godt når medisinen frem til de dypeste delene av hjernen?



Ikke selge skinnenet...

- Bedring av et testresultat betyr ikke nødvendigvis bedring av symptomer
- Mus er ikke mennesker!
- Hvor godt når medisinen frem til de dypeste delene av hjernen?
- Er det trygt å nedregulere det friske huntinginet sammen med det syke?



Andre forsøker å nedregulere bare det syke *HTT*-genet

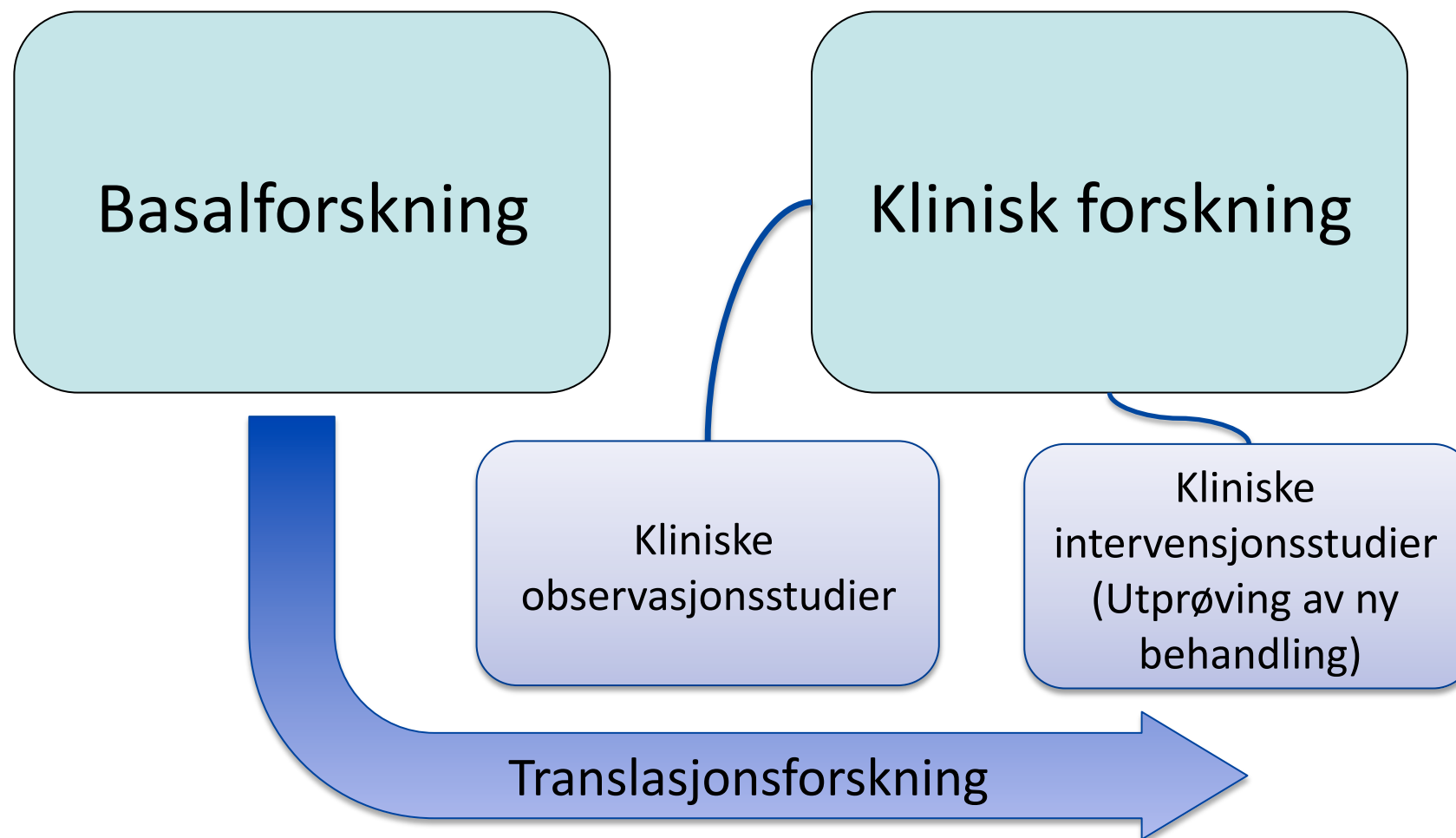
- ASO kan rettes mot selve CAG-repetisjonene.
- Problem: CAG-repetisjoner finnes i mange andre gener også...
- ASO kan designes slik at de utnytter andre normalvariasjoner mellom det friske og det syke genet
- Problem: Ressurskrevende å skreddersy medisinen til hver pasient, og vil ikke lykkes for alle



WAVETM
LIFE SCIENCES

PRECISION-HD trials

Annen forskning trengs også



Hva skal man måle for å vise effekt?

Potential endpoints for clinical trials in premanifest and early Huntington's disease in the TRACK-HD study: analysis of 24 month observational data

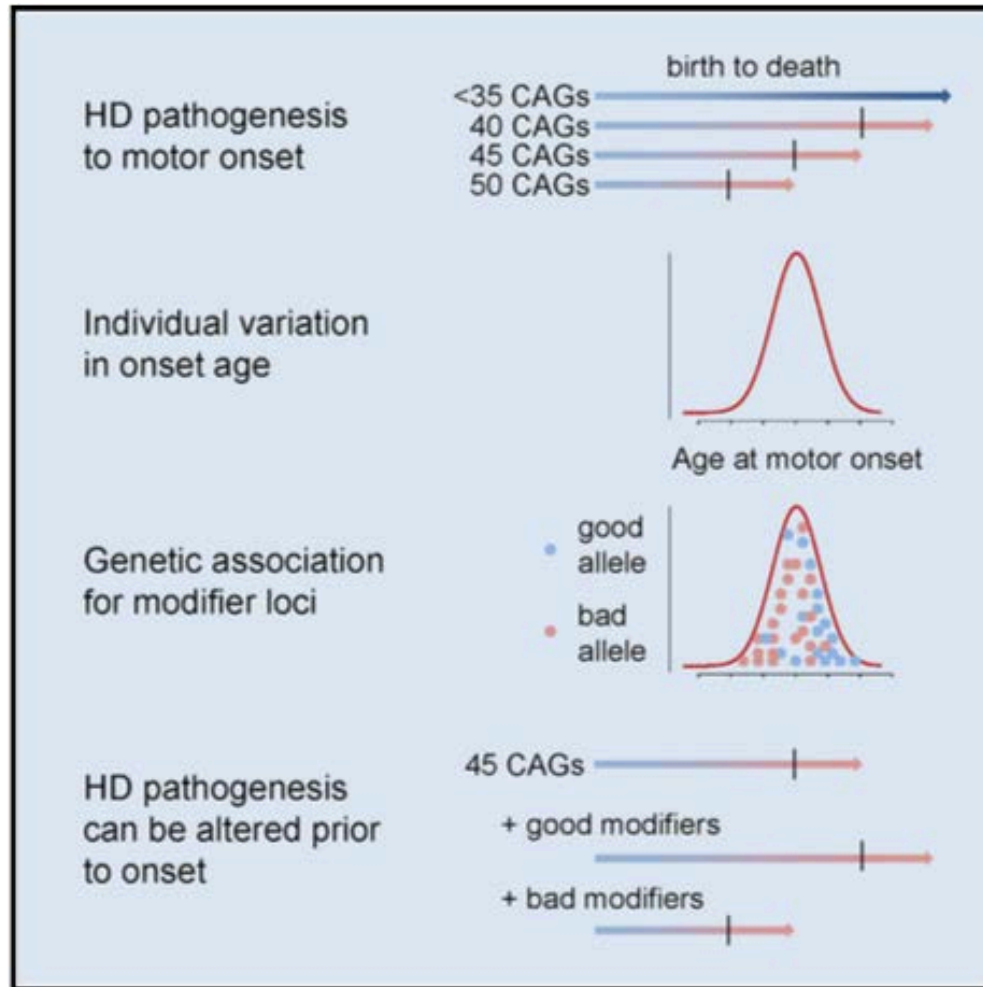
Sarah J Tabrizi, Ralf Reilmann, Raymund A C Roos, Alexandra Durr, Blair Leavitt, Gail Owen, Rebecca Jones, Hans Johnson, David Craufurd, Stephen L Hicks, Christopher Kennard, Bernhard Landwehrmeyer, Julie C Stout, Beth Borowsky, Rachael I Scahill, Chris Frost, Douglas R Langbehn, and the TRACK-HD investigators

Summary

Background TRACK-HD is a prospective observational biomarker study in premanifest and early Huntington's disease (HD). In this report we define a battery of potential outcome measures for therapeutic trials.

- TRACK-HD fulgte 116 pasienter, 117 presymptomatiske bærere og 116 kontroller i to år.
- Hvilke tester blir jevnt verre – og kan dermed egne seg som utfallsmål når man vil studere effekt av medisin?

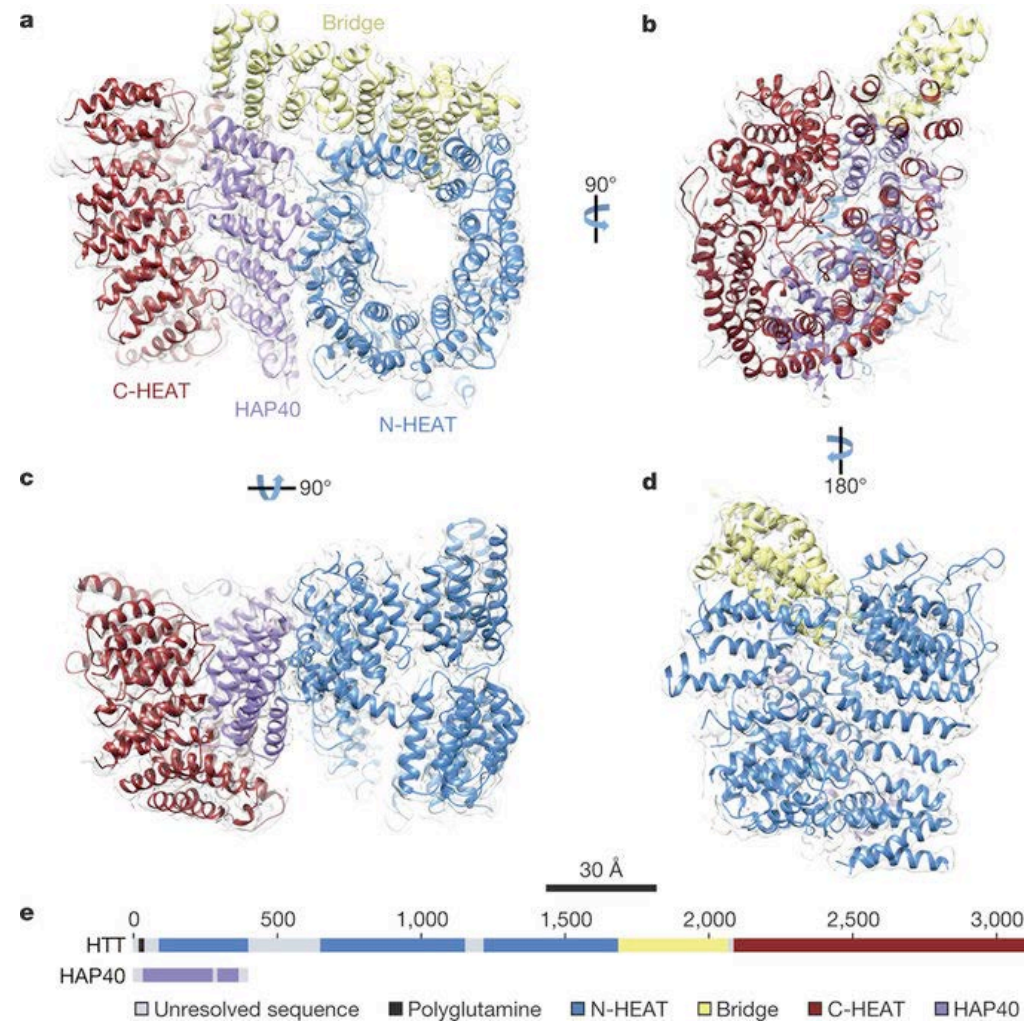
Gener utenom HTT påvirker sykdomsdebut



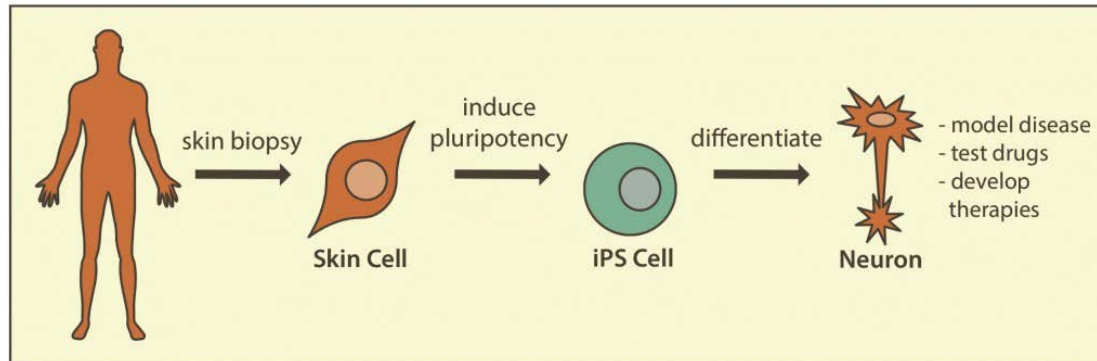
- Stor genetisk studie fant i 2015 en assosiasjon med gener som er knyttet til *reparasjon* av DNA
- Funnet tyder på at CAG-repetisjonen kan øke i noen celler gjennom livsløpet og gi tidligere sykdom
- Kanskje kan denne mekanismen være et angrepspunkt for behandling?

Kan vi forstå sykdommen bedre?

- Verdens mest prestisjetunge vitenskapelige tidsskrift, *Nature*, 1. mars
- Den presise tredimensjonale strukturen til huntingtin kartlagt for første gang.
- Vktig grunnforskning som øker vår forståelse av proteinets komplekse biologi.



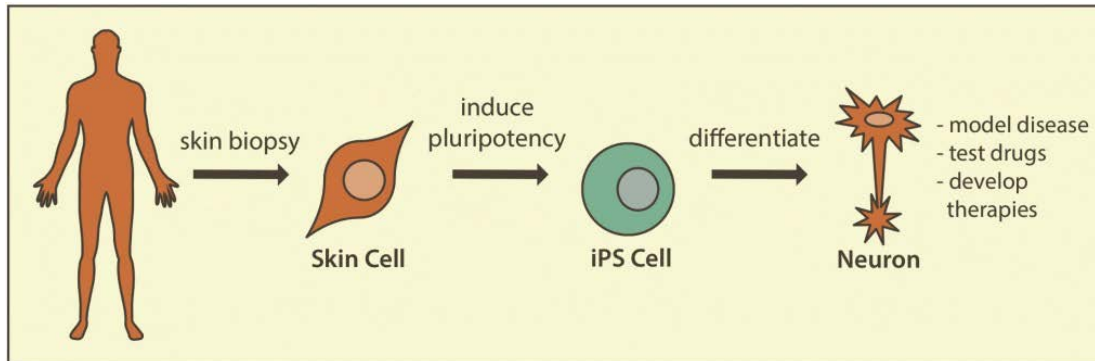
To revolusjonerende nye verktøy



Induserte stamceller (IPS-celler)

Ennå på et tidlig stadium i forskningen på Huntingtons sykdom

To revolusjonerende nye verktøy



Induserte stamceller (IPS-celler)

Ennå på et tidlig stadium i forskningen på Huntingtons sykdom



Genom-redigering

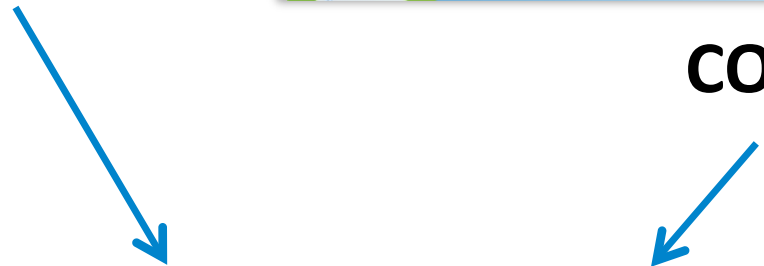
Hva skjer i Oslo?



REGISTRY



COHORT



Hvem kan delta i Enroll-HD?

- Personer med tegn og symptomer på HS (Enten i Registry fra før eller relativt tidlig i sykdommen?)
- Presymptomatiske personer
- Personer i slekter med HS med kliniske symptomer uten gentest
- Slektninger med negativ gentest
- Kontrollpersoner (partnere, ektefeller mv)



Siste studie fra Oslo: Levetid hos Huntington-pasienter

Journal of Huntington's Disease 7 (2018) 77–86
DOI 10.3233/JHD-170270
IOS Press

77

Research Report

Age at Death and Causes of Death in Patients with Huntington Disease in Norway in 1986–2015

Olga Karin Solberg^a, Petra Filkuková^a, Jan C. Frich^{b,c} and Kristin J. Billaud Feragen^{a,*}

^a*Centre for Rare Disorders, Oslo University Hospital, Oslo, Norway*

^b*Department of Neurology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway*

^c*Institute of Health and Society, University of Oslo, Oslo, Norway*

- Sammenlignet med generell forventet levealder på 76,9 år hadde HD-pasienter i gjennomsnitt 13 år kortere levetid.
- Ingen økning i levealder gjennom perioden, som i befolkningen for øvrig.





Takk!