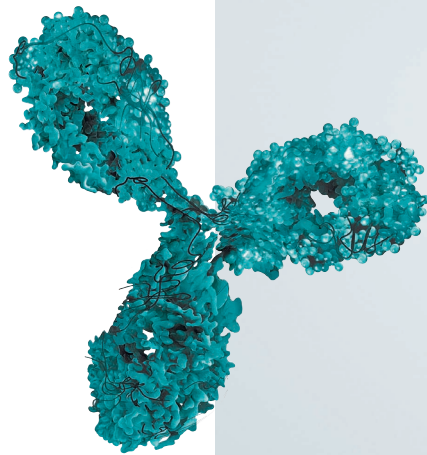




Immunterapi som framtida behandling mot **neurodegenerativa** sjukdomar

Immunterapi mot tumor necrosis factor alpha (TNF α) och andra proinflammatoriska molekyler har revolutionerat vården av patienter med reumatoid artrit och vissa andra autoimmuna sjukdomar. Antikroppsbaserad behandling har med framgång även börjat användas mot en rad andra tillstånd, såsom osteoporos, makuladegeneration och vissa maligniteter. Bland annat kan en undergrupp av patienter med malignt melanom i dag behandlas med så kallade checkpoint-hämmare, antikroppar riktade mot proteiner som kontrollerar det adaptiva immunförsvaret. Upptäckten av dessa mål molekyler för innovativ cancerbehandling belönades 2018 med Nobelpriset i medicin eller fysiologi.

För neurologiska sjukdomar har utvecklingen gått långsammare. Dock kunde redan för drygt 15 år sedan antikroppar mot anti-integrin $\alpha 4$ registreras som behandling för en viss form av multipel skleros och ytterligare antikroppsbaseade läkemedel har sedan dess tillkommit. Ännu saknas immunterapi för neurodegenerativa sjukdomar, men intensiv forskning och utveckling har visat lovande resultat.

NEURODEGENERATIVA SJUKDOMAR

De neurodegenerativa sjukdomarna innebär ett stort lidande för såväl patienter som anhöriga och innebär en stor hälsoekonomisk belastning för samhället. I Sverige uppskattas i dag cirka 200.000 individer vara drabbade och prevalensen förväntas fortsätta stiga i takt med den ökande livslängden. Av dessa kroniska och progressiva tillstånd som drabbar det centrala nervsystemet utgör Alzheimers sjukdom den vanligaste diagnosen med cirka 100.000 drabbade individer, följt av Parkinsons



Diagnos	Behandling
Alzheimers sjukdom	Kolinesterashämmare (donepezil, rivastigmin, galantamin), NMDA-receptorantagonist (memantin)
Parkinsons sjukdom	Levo-dopa, dopamindekarboxylasinhistorer (ex. cabidopa, bensezid), dopaminreceptor agonister (ex. apomorfin, bromokriptin), katekol-o-metyltransferasinhistorer (ex. tolcapon, entacapon), monoaminoxidas-B inhibitorer (ex. selegilin, rasagilin), deep brain stimulation
Lewy body-demens	Kolinesterashämmare (donepezil, rivastigmin, galantamin), NMDA-receptorantagonist (memantin). Levo-dopa vid motoriska symtom
Frontotemporal demens	Ingen sjukdomsspecifik behandling. Kolinesterashämmare och NMDA-receptorantagonist kan provas
Amyotrofisk lateralskleros	Glutamathämmare (riluzole)
Progressiv supranukleär paralys	Ingen sjukdomsspecifik behandling. Levo-dopa och dopaminreceptoragonister kan provas
Kortikobasal degeneration	Ingen sjukdomsspecifik behandling. Levo-dopa och dopaminreceptoragonister kan provas
Multipel systematrofi	Ingen sjukdomsspecifik behandling. Levo-dopa och dopaminreceptoragonister kan provas
Huntingtons sjukdom	Ingen sjukdomsspecifik behandling
Creutzfeldt-Jakobs sjukdom	Ingen sjukdomsspecifik behandling

Tabell 1: Översikt av neurodegenerativa sjukdomar och nuvarande behandlingar.

sjukdom med ungefär 25.000 fall. Vidare är Lewy body-demens och frontotemporal demens relativt vanliga sjukdomar, var och en med cirka 10.000 drabbade individer i Sverige. De övriga sjukdomar som berörs i denna artikel är amyotrofisk lateralskleros, progressiv supranukleär paralys, kortikobasal degeneration, multipel systematrofi, Huntingtons sjukdom och Creutzfeldt-Jakobs sjukdom. De olika sjukdomarna är listade i tabell 1.

Ännu finns endast symtomlindrande terapier att tillgå för några av de neurodegenerativa sjukdomarna. Vid Alzheimers sjukdom används två olika typer av läkemedel – tre olika kolinesterashämmare och en NMDA-receptorantagonist – som syftar till att potentiella synapsfunktionen respektive motverka toxiska effekter hos hjärnans kvarvarande nervceller. Trots att de ofta felaktigt betecknas som ”bromsmediciner” påverkar dessa farmaka inte den degenerativa processen i drabbade hjärnområden. Vid Parkinsons sjukdom

kan tillförsel av L-dopa och dopaminreceptoragonister motverka de motoriska symtomen, men inte heller dessa mediciner angriper de patofysiologiska mekanismerna. Vid Lewy body-demens kan samtliga dessa läkemedelsgrupper provas för att dämpa den kombination av motoriska och kognitiva symtom som är typisk hos dessa patienter. För de övriga neurodegenerativa tillstånden finns inte heller några substanser riktade mot underliggande sjukdomsmekanismer.

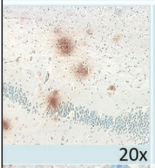
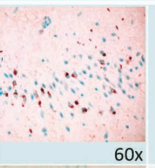
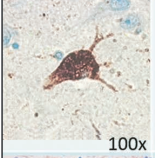
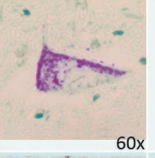
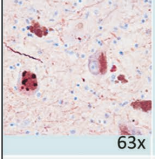
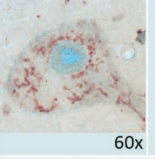
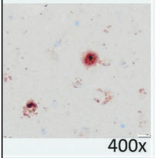
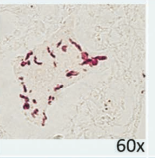
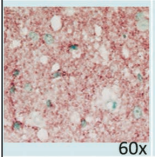
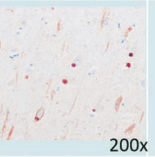
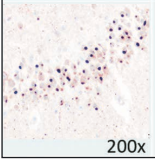
Sammantaget kan de behandlingar som i dag finns tillgängliga mot neurodegenerativa sjukdomar endast åstadkomma en viss symtomlindring, om än vid Parkinsons sjukdom ofta på ett effektivt sätt tidigt i sjukdomen.

NEURODEGENERATIVA SJUKDOMAR ORSAKAS AV PATOLOGISKA PROTEIN- AGGREGAT

Utvecklingen av molekylärmedicinsk kunskap har möjliggjort en ökad förståelse av hur de neurodegenerativa sjukdomarna uppstår. I mitten av 1980-talet

lyckades amerikanska, tyska och australiensiska forskare isolera det protein, amyloid-beta ($A\beta$), som aggregerar och bildar de plack som finns i hjärnan vid Alzheimers sjukdom.^{1,3} Ett par år senare beskrev brittiska forskare tau-proteinet, som utgör den huvudsakliga beståndsdelen i de nystan (eng. tangles) som ansamlas i hjärnans nervceller vid både Alzheimers sjukdom och flera andra neurodegenerativa sjukdomar.⁴ Några år därefter upptäckte samma team alfa-synuklein (α -syn), proteinet som bildar Lewy-kroppar i hjärnan vid Parkinsons sjukdom och Lewy body-demens.⁵ Vid Huntingtons sjukdom uppstår aggregat av proteinet huntingtin inne i cellkärnan. Vid Creutzfeldt-Jakobs sjukdom och andra prionsjukdomar aggregerar prion-proteinet som extracellulära plack, liknande de som förekommer i hjärnan vid Alzheimers sjukdom. Ytterligare ett antal proteinpatologier har påvisats vid olika typer av frontotemporal demens: ubiquitin, TDP-43, fused in sarcoma (FUS), α -internexin och TATA-bindande protein-associerad faktor 2N (TAF15). Patologiska proteinaggregat av superoxid dismutas 1 (SOD1) kan ibland ses vid amyotrofisk lateralskleros medan TDP-43 kan förekomma både vid denna sjukdom och vid Alzheimers sjukdom samt vid limbic-predominant age-related TDP43-encefalopathy (LATE), ett nyligen beskrivet alzheimerliknande tillstånd som drabbar äldre individer.⁶ De olika sjukdomsassocierade proteinaggregaten är illustrerade i tabell 2.

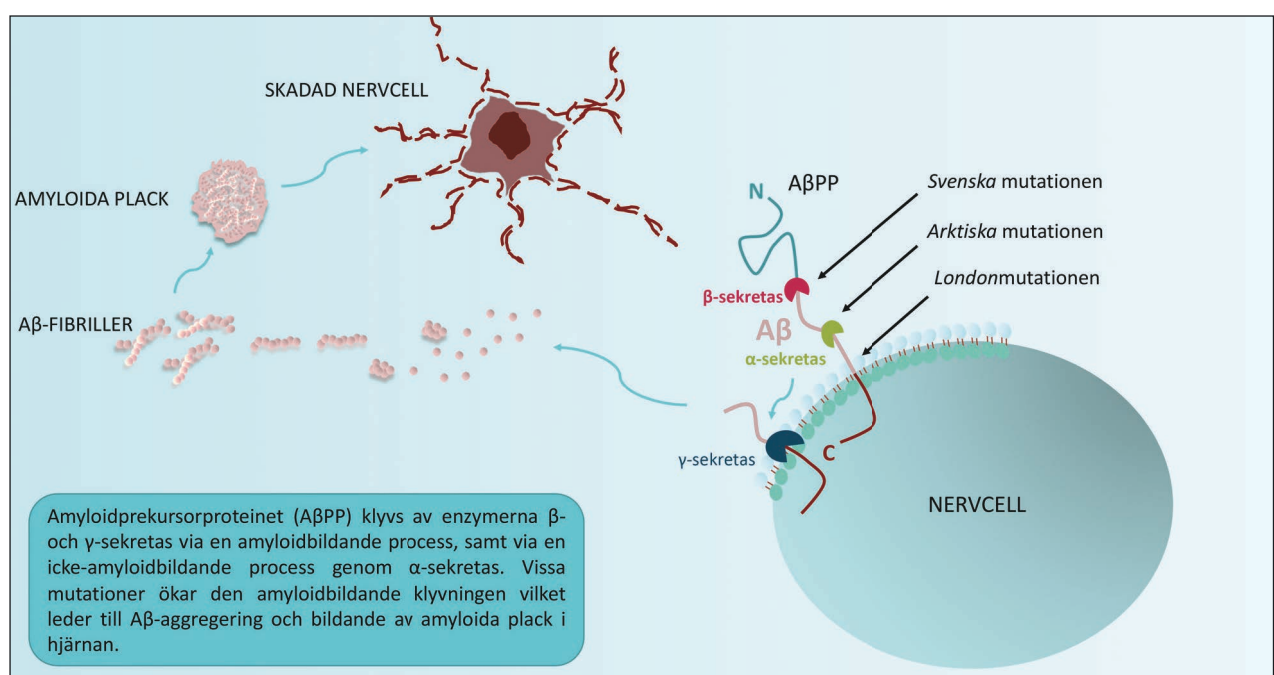
Molekylärgenetiska fynd har givit starka belägg för att aggregerande proteiner inte är ett sekundärt fenomen utan spelar en patofysiologisk roll i utvecklingen av neurodegenerativa sjukdomar. Upptäckten av att dominant mutationer i genen för prekursorprotein till $A\beta$, amyloid β prekursor protein ($A\beta$ PP), leder till Alzheimers sjukdom med tidig symtomdebut har banat väg för amyloidhypotesen, det vill säga att sjukdomen initieras av antingen en ökad bildning av $A\beta$, eller av en ökad benägenhet hos proteinet att aggregera. Av särskild vikt för denna hypotes var upptäckten av den svenska mutationen i $A\beta$ PP, vilken leder till en kraftigt ökad bildning av $A\beta$ från $A\beta$ PP och därigenom till sjukdom som i genomsnitt de-

Patologiska fynd vid neurodegenerativa sjukdomar			
	Amyloid beta plac/ Alzheimers sjukdom.		TDP-43/ Alzheimers sjukdom, frontotemporal demens, amyotrofisk lateralskleros
20x		60x	
	Tau nystan/ Alzheimers sjukdom, progressiv supranukleär paralis		FUS/ Frontotemporal demens
100x		60x	
	Lewy kropp (α - synuklein)/ Parkinsons sjukdom, Lewy body demens, multipel systematrofi		SOD-1/ Amyotrofisk lateralskleros
63x		60x	
	Huntingtin/ Huntingtons sjukdom		Ubiquitin/ Frontotemporal demens, amyotrofisk lateralskleros, Huntingtons sjukdom
400x		60x	
	Prion/ Creutzfeldt Jakobs sjukdom		α -internexin/ Frontotemporal demens
60x		200x	
	TAF-15/ Frontotemporal demens	Histologiska preparat från: Ellen Gelpi Thomas Brännström Leire Almandoz Gil Hannu Kalimo Martin Ingelsson	
200x			

Tabell 2. De histologiska preparaten visar typiska patologiska fynd från de neurodegenerativa sjukdomar som berörs i artikeln.

buterar vid 53 års ålder.⁷ Vidare har vår identifiering av den arktiska mutationen i samma gen demonstrerat att protofibriller, lösliga aggregerade former av A β , är centrala i patofysiologin.⁸ Ett flertal studier har visat att protofibrillerna har särskilt neurotoxiska egenskaper⁹⁻¹² och därmed borde utgöra lämpliga målmolekyler för behandling. Även om mutationer i A β PP och i de båda generna för presenilin (PSEN1 och PSEN2), som kodar för proteiner vilka spelar en central roll vid bildningen av A β , är ovanliga (de svarar sammantaget för mindre än 1 procent av alla sjukdomsfall) har kartläggningen av dem lett till viktiga insikter om hur sjukdomen uppstår. Bildningen av A β och uppkomsten av amyloida plac i Alzheimerhjärnan åskådliggörs i figur 1.

En rad upptäckter har lett till insikten om att även flertalet övriga proteinpatologier kan orsakas av mutationer i korresponderande gener. Mutationer i genen för tau (MAPT) kan orsaka tau-patologi vid frontotemporal demens med parkinsonism,¹³ medan mutationer i PGRN, CHMP2B, VCP och C9orf72 orsakar frontotemporal demens med en mer varierad hjärnpatologi. Punktmutationer eller duplikationer/triplikationer i genen för α -syn (SNCA) kan i sällsynta fall orsaka α -syn-patologi vid ärftliga former av Parkinsons sjukdom och



Figur 1. Klyvning av A β och uppkomsten av amyloida plac i alzheimerhjärnan.

Lewy body-demens.¹⁴ Dominanta mutationer i TDP43, FUS och SOD1 kan ses vid ärftliga former av amyotrofisk lateralskleros.¹⁵ Dessutom kan intressant nog C9orf72 mutationer förutom frontotemporal demens även orsaka amyotrofisk lateralskleros. Vid Huntingtons sjukdom ses mutationer i genen för huntingtin (HTT) – med ett ökat antal repetitioner av CAG-tripletten som kodar för glutamin.¹⁶ Dessutom kan både Creutzfeldts-Jakobs sjukdom och andra prionsjukdomar orsakas av mutationer i genen för prionprotein (PRP).¹⁷ Det kan här också tilläggas att en rad ytterligare såväl dominanta som recessiva sjukdomsanlag påvisats för olika neurodegenerativa sjukdomar, särskilt för Parkinsons sjukdom och frontotemporal demens, men dessa förefaller ha en mer indirekt koppling till de respektive proteinpatologierna.

heimers sjukdom på grund av uttalade biverkningar samt utebliven klinisk effekt.¹⁸ En förklaring till dessa terapeutiska misslyckanden kan vara att dessa enzymer även har andra viktiga substrat.

IMMUNTERAPI – AKTIV OCH PASSIV

Pionjärbete av amerikanska forskare på transgena alzheimermöss i slutet av 1990-talet öppnade möjligheten att motverka A β -patologi genom att vaccinera med A β . Därmed kunde man stimulera immunförsvaret att utveckla antikroppar mot A β , det vill säga mot det protein som orsakar hjärnpatologin. Den första vaccinationsstudien, som genomfördes på transgena alzheimermöss, visade en mycket god preventiv effekt och illustrerade dessutom att man kunde få redan existerande plack att tillbakabildas.¹⁹ Denna upptäckt ledde snabbt till att bo-

enad med biverkningar, framför allt mikrobielödem och perivaskulära ödem – som sammanlagt betecknas ”amyloid related imaging abnormalities” (ARIAs).

Efter att ett flertal studier misslyckats med att visa positiva behandlingsresultat har det växt fram en insikt om värdet av att säkerställa att deltagande patienter verkligen har Alzheimerpatologi och kan inkluderas på ett så tidigt sjukdomsstadium som möjligt. Den terapeutiska interventionen har sannolikt större chans att bli lyckosam om sjukdomsprocessen inte har hunnit fortskrida så långt och man därmed har en mindre utbredd nervcellsdöd och atrofi. Vidare visade neuropatologiska studier av Alzheimerpatienter som ingått i immunterapi studier att en ansevärd del i själva verket varit drabbade av andra neurodegenerativa sjukdomar, såsom Lewy body-demens och frontotemporal demens. Dessa fynd belyser vikten av att utveckla och utnyttja högsensitiva och högspecifika biomarkörer som kan utnyttjas för att rekrytera rätt patienter till kliniska prövningar. Exempel på viktiga sådana markörer för Alzheimers sjukdom är amyloid-PET samt A β 42, tau och fosfo-tau i likvor.

”Dessa fynd belyser vikten av att utveckla och utnyttja högsensitiva och högspecifika biomarkörer som kan utnyttjas för att rekrytera rätt patienter till kliniska prövningar.”

NY BEHANDLING VID NEURODEGENERATION RIKTAS MOT AGGREGERANDE PROTEINER

Aggregerande proteiner har en central patofysiologisk betydelse vid neurodegenerativa sjukdomar. Denna kunskap har stimulerat forskningen kring nya behandlingsmetoder. Farmakologiska principer, som syftar till att antingen hämma bildningen av aggregerande proteiner eller att stimulera nedbrytningen av dessa, har utvecklats.

Ett flertal strategier – såsom enzymhämmare, små molekyler som interfererar med aggregering och molekyler som påskyndar nedbrytning av aggregat – har utvärderats på cell- och djurmodeller för sjukdomarna. Vissa av dessa substanser, som BACE1- och γ -sekretas-hämmarna som inhiberar de enzymer som klyver ut A β från A β PP har haft utmärkta effekter på transgena musmodeller, men hittills inte varit framgångsrika vid kliniska prövningar mot Alz-

laget Elan Pharmaceuticals påbörjade en klinisk fas I-prövning, där fibriller av A β injicerades intramuskulärt på Alzheimerpatienter. Studien fick dock avbrytas efter att cirka 5 procent av deltagarna utvecklat meningoencefalit. Analyser av subgrupper visade dock att de patienter som svarat med högst antikroppsproduktion försämrades långsammare än patienter ur de övriga grupperna.²⁰ Dessutom kunde neuropatologiska analyser, som så småningom utfördes på hjärnor från behandlade individer som avlidit, påvisa en markant minskad amyloidinlagring jämfört med hjärnor från placebo-behandlade patienter.²¹

I syfte att minska risken för allvarliga biverkningar inleddes i stället försök med passiv immunterapi, genom tillförsel av färdigframställda antikroppar mot A β . Efter ett flertal lyckade resultat på musmodeller initierades de första kliniska prövningarna. Det visade sig dock att även denna behandlingsform var för-

IMMUNTERAPI MOT SÄRSKILT TOXISKA FORMER AV A β

Upptäckten av den arktiska mutationen i A β PP-genen 2001⁸ ledde oss till hypotesen att sjukdomen orsakas av lösliga aggregerade former av A β , kallade oligomerer eller protofibriller, som har särskilt toxiska effekter på hjärnans nervceller.⁹⁻¹² Ytterligare observationer har dessutom indikerat att det även vid sporadiska former av Alzheimers sjukdom föreligger förhöjda nivåer av protofibriller.^{12, 22} Immunterapi baserad på antikroppar riktade mot dessa proteinformer torde därmed vara en attraktiv generell behandlingsform mot sjukdomen. Efter upptäckten av den arktiska mutationen utvecklade vi mAb158, en monoklonal antikropp som specifikt känner igen protofibriller av A β .²³ I experiment på en transgen musmodell av Alzheimers sjukdom kunde vi visa att djur som behandlats med denna antikropp fick en markant minskad mängd av toxiska protofibriller^{24, 25}. Detta arbete genomfördes som ett samarbete mellan

Uppsala universitet och BioArctic, ett bioteknikföretag som primärt bildades i syfte att ta immunterapi mot protofibriller av A β till klinisk prövning.

Ett avtal ingicks med det japanska läkemedelsföretaget Eisai för att utveckla antikroppar mot A β -protofibriller till ett läkemedel mot Alzheimers sjukdom. För att möjliggöra användning på människa byggdes mAb158 om till en human sekvens och fick då namnet BAN2401. En fas I-studie med BAN2401 inkluderade 80 patienter utan allvarliga biverkningar och frekvensen av ARIA låg på en acceptabel nivå.²⁶ Därefter påbörjades en Fas IIB-studie, med såväl kliniska som neuroradiologiska och biokemiska primära utfallsmått. Studien genomfördes 2013–2018 och inkluderade 856 patienter i USA, Kanada, Sydkorea, Japan och Sverige samt sju andra europeiska länder. Resultaten offentliggjordes under 2018 och fick stor uppmärksamhet världen över. För första gången hade en läkemedelskandidat i en stor klinisk prövning visat en signifikant minskning av de skadliga ämnen i hjärnan som orsakar Alzheimers sjukdom och, till skillnad från flertalet tidigare preparat, uppvisat en gynnsam biverkningsprofil. Jämfört med placebogrupperna uppvisade BAN2401-behandlade patienter en uppbromsad kognitiv försämring, enligt olika skattningsskalor, tillsammans med en markant minskad förekomst av plack i hjärnan, mätt med en typ av positronemissionstomografi som visualiserar amyloidinlagring (amyloid-PET). Både de kognitiva och de PET-baserade utfallsmåtten var dosrelaterade och hos patienter som fått den högsta dosen kunde efter 18 månader 93 procent klassas som amyloid-negativa, det vill säga fria från de patologiska nivåer av A β som är patognomont för Alzheimers sjukdom. Positiva effekter sågs även på ett flertal biomarkörer i likvor med lägre nivåer av proteinerna total-tau, fosfo-tau, neurogranin och neurofilament light i behandlingsgrupperna. Nu pågår en bekräftande fas 3-studie, som startade under första kvartalet 2019 och som beräknas vara avslutad 2022.

ÖVRIG IMMUNTERAPI MOT A β VID ALZHEIMERS SJUKDOM

Sedan den första vaccinstudien av Elan Pharmaceuticals har ett stort antal kli-

niska prövningar genomförts, flertalet baserade på passiv immunterapi. Redan 2005 inledde Wyeth den första studien med bapineuzumab, en antikropp med affinitet mot alla former av A β . Efter att två stora fas 3-studier misslyckats med att påvisa skillnader i kognitiv skattning mellan antikropps- och placebobehandlade patienter stoppades vidare utveckling av antikroppen.²⁷ Sedan dess har studier av bland andra Eli Lilly, Pfizer, Genentech och Biogen antingen stoppats i förtid eller misslyckats med att visa önskad effekt. Flertalet av de A β -antikroppar som använts i dessa studier har varit behäftade med en oönskat hög frekvens av biverkningar, främst ARIA.

Med aducanumab lyckades Biogen beskriva positiva effekter på både kognition och amyloid-PET.²⁸ Deras fas I-studie inkluderade dock endast 180 patienter och tolkningen av studieresultatet komplicerades väsentligt av att ungefär hälften av patienterna inte förblev blinda under hela studien på grund av frekventa biverkningar i form av vasogena ödem samt att placebogrupperna visade sig sjunka mer än förväntat i de kognitiva utfallsmåtten. Resultaten ledde emellertid till en allmänt ökad optimism inom fältet och en fas III-studie med aducanumab inleddes. Denna studie fick avbrytas under våren 2019, efter att man vid en interimanalys funnit att data talade emot att en behandlingseffekt skulle kunna uppnås. En utvidgad analys under hösten 2019 ändrade dock bilden. Mer data kunde analyseras och positiva resultat vad gällde bromsad klinisk försämring erhöles i en av två delstudier.

Studier för att utvärdera nyttan med att använda A β -antikroppar i preventivt syfte på patienter som ännu inte utvecklat symtom inleddes för flera år sedan och är fortfarande pågående. I Colombia undersöks om behandling med antikroppen crenezumab kan förebygga det kliniska insjuknandet hos presymtomatiska bärare av mutationer i presenilin 1.²⁹ På ett liknande sätt utvärderas solanezumab och gantenerumab på mutationsbärare.³⁰

Samtliga dessa studier har varit baserade på monoklonala antikroppar mot olika former av A β . Medan de första antikropparna var riktade mot A β i allmänhet har flera av antikropparna i de

senare studierna haft selektivitet mot olika former av proteinet. Aducanumab är en human antikropp, uttryckt av B-celler från åldrade friska individer. Antikroppen selekterades baserat på bindning till humana amyloida plack, och visade sig binda till både prefibrillära och fibrillära aggregat. BAN2401 har genererats mot protofibriller och visar endast svag bindning till monomera och fibrillära former av A β .

Medan de första studierna endast inkluderade patienter med manifest sjukdom har man senare kommit att inrikta sig på tidigare stadier av sjukdomen. I de senast utförda och pågående prövningarna har man därför endast kommit att behandla antingen alzheimerpatienter med mild demens, eller individer med lindrig kognitiv störning, ett förstadium till sjukdomen. För att öka precisionen i rekryteringen och minimera risken att inkludera patienter med annan sjukdomsgenes utnyttjar man biomarkörer. Endast de patienter inkluderas som antingen har likvormarkörer som är förenliga med Alzheimers sjukdom eller som har en patologisk bild vid amyloid-PET.

IMMUNTERAPI MOT TAU VID ALZHEIMERS SJUKDOM

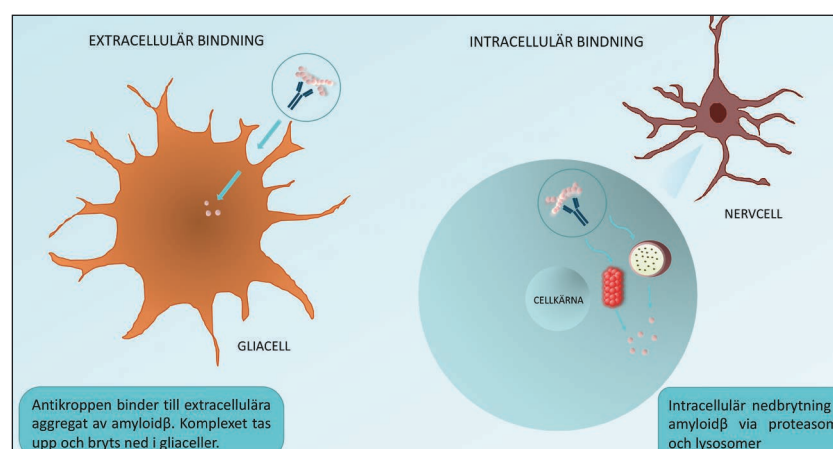
Utöver immunterapi mot A β pågår även en utveckling av motsvarande behandling riktad mot tau-molekylen. En sådan strategi kan motiveras utifrån observationen att tau-patologin i alzheimerhjärnan korrelerar bättre än A β -patologin med symptomutvecklingen. Vidare har experimentella djurstudier visat att aggregerat tau, på ett liknande sätt som A β , har en toxisk effekt och kan spridas mellan olika delar av hjärnan.

Ett flertal studier baserade på antingen aktiv eller passiv immunterapi har påvisat goda behandlingseffekter på tau-transgena möss, både i form av reducerad patologi och dämpade symptom.^{31–34} För aktiv terapi har man framför allt använt oligomera eller fibrillära former av tau och för det passiva tillvägagångssättet har antikroppar mot olika epitoper och konformationer av tau nyttjats.

Den första kliniska prövningen baserad på ett tau-vaccin initierades 2013. Sedan dess har ytterligare en vaccina-

		AGGREGERING AV A β		
Bolag	Antikropp	Monomerer	Protofibriller	Fibriller
Bioarctic, Eisai, Biogen	BAN2401	Fas 2 avslutad, fas 3 påbörjad		
Eisai, Biogen	Aducanumab	Avbruten mars 2019, återupptagen oktober 2019		
Roche	Gantenerumab	Fas 3 med högre dos		
Roche, Genentech	Crenezumab	Fas 3 avbröts januari 2019., fortsätter i API-Colombia		
Pfizer, Johnson-Johnson	Bapineuzumab	Avbruten		
Lilly	Solanezumab	Avbruten	Fortsätter i A4 och DIAN-TU med högre dos	
Antikroppens affinitet för monomerer, protofibriller och fibriller:		LÅG AFFINITET		
		HÖG AFFINITET		

Tabell 3. Antikroppar riktade mot beta-amyloid, under utveckling eller avslutade.



Figur 2. Antikropsmedierad behandling.

tionsstudie och åtta prövningar med antikroppar, samtliga i fas I eller II, påbörjats.³⁵ Flertalet av dessa pågår fortfarande och ännu har ingen studie kunnat rapportera gynnsamma kliniska effekter.

Som invändning mot tau som mål-molekyl för behandling vid Alzheimers sjukdom bör nämnas att det inte finns några övertygande belegg för att proteinet spelar en primär roll i sjukdomsutvecklingen. De mutationer som identifierats i MAPT orsakar framför allt frontotemporal demens och djurstudier har indikerat att tau-patologi kan framkallas av A β -patologi, medan det saknas belegg för att det omvända skulle gälla. Ett ytterligare argument som talar emot tau-baserade terapier är att antikroppar mot detta mikrotubuli-bindande protein kan tänkas destabilisera cellskelettet och därmed ge oönskade sidoeffekter.

För en översikt av aktuella eller avslutade kliniska prövningar, se tabell 3.

IMMUNTERAPI VID PARKINSONS SJUKDOM

Immunterapi mot α -syn har utvecklats som en ny strategi att behandla Parkinsons sjukdom. Redan 2005 kunde amerikanska forskare visa att perifera injektioner av fibriller av α -syn i en transgen musmodell för Parkinsons sjukdom ledde till en minskad hjärnpatologi hos djuren.³⁶ Även studier baserade på tillförsel av monoklonala antikroppar mot α -syn har visat effekt på både hjärnpatologi och beteende hos transgena möss.³⁷

Vi har starka belegg för att oligomerer/protofibriller av α -syn är särskilt neurotoxiska³⁸⁻⁴¹ och vår forskargrupp har tagit fram monoklonala antikroppar som visat sig ha särskilt toxiska egenskaper. Vi har genomfört en studie där parkinsonsmöss erhållit upprepade perifera injektioner av antikropp och efter fjorton veckors behandling uppvisat

minskade patologiska förändringar.⁴² Vi betraktar dessa resultat som mycket lovande och genomför nu ytterligare studier för att utröna vilken effekt behandlingen har för att motverka de motoriska och kognitiva symtom som dessa möss normalt utvecklar.

De första kliniska prövningarna med immunterapi mot α -syn på parkinsonspatienter har inletts. Roche och Biogen leder pågående fas II-studier med antikroppar mot α -syn. Inga data vad beträffar effekt på kliniska, neuroradiologiska eller biokemiska utfallsmått från dessa studier finns ännu. AbbVie har nyligen inletts en fas I-studie, som baseras på BAN0805, en humaniserad variant av en av de antikroppar som vi framställt och studerat effekter av.

IMMUNTERAPI VID ÖVRIGA NEURODEGENERATIVA SJUKDOMAR

Med tanke på att de flesta neurodegenerativa sjukdomar uppvisar proteinpatologi antingen inuti eller mellan hjärnans nervceller torde aktiv eller passiv immunterapi riktad mot dessa proteiner vara en framkomlig väg i ansträngningarna att hitta nya effektiva behandlingsformer. Även om inga studier hittills har inkluderat patienter med Lewy body-demens är det möjligt att antikroppar mot såväl α -syn som A β kan komma att bli effektiva, då ungefär 50 procent av alla patienter med denna sjukdom uppvisar blandpatologi i hjärnan. Vad beträffar både frontotemporal demens och amyotrofisk lateralskleros är situationen mer komplicerad, då ett flertal varianter med olika proteinpatologier av dessa sjukdomar existerar och vi ännu saknar möjligheter att särskilja dessa. För Huntingtons sjukdom är bilden mer homogen, då alla patienter har inklusioner av proteinet huntingtin. Då dessa aggregat återfinns intranukleärt är det mer tveksamt om immunterapi kan vara en framkomlig väg vid Huntingtons sjukdom, då antikroppar troligen inte kan ta sig ta in i cellkärnan.

TÄNKBARA VERKNINGSMEKANISMER

Det är fortfarande okänt hur antikroppar motverkar de patologiska förändringarna i hjärnan vid neurodegeneration, men troligen binder de till sina mål-molekyler för att sedan mediera nedbrytning av komplexen i hjärnans



gliaceller. En sådan reaktion skulle sannolikt utspela sig extracellulärt, men det är även möjligt att antikropparna kan penetrera det yttre cellmembranet och binda sitt antigen inuti nervcellerna och därigenom mediera nedbrytning i cellernas lysosomer eller proteasomer, organeller som normalt svarar för eliminering av defekta och skadliga proteiner. De olika tänkbara verkningsmekanismerna är illustrerade i figur 2.

FRAMTIDA PERSPEKTIV

Immunterapi har utvecklats på ett succéartat sätt för ett stort antal sjukdomar. Terapimodellen har visat sig mycket lyckosam för tillstånd där det finns en tydlig mål molekyl som antingen förelig-

ger i sjukligt ökade nivåer eller som reglerar en process som leder till ett patologiskt tillstånd. För sjukdomar i centrala nervsystemet finns ännu endast antikropps-baserad behandling mot multipel skleros, där antikropparna endast behöver nå sina mål molekyler på utsidan av blod-hjärnbarriären. Utvecklingen av immunterapi mot neurodegenerativa sjukdomar kompliceras av att antikropparna behöver ta sig över från blodbanan till hjärnparenkymet. Den normala fysiologin tycks dock tillåta detta, men endast i begränsad omfattning. Erfarenheter från musmodeller talar dock för att den terapeutiska potentialen hos antikroppar tycks vara mycket stor och att halten antikroppar som passerar in

till centrala nervsystemet kan vara tillräcklig för att uppnå positiv behandlingseffekt även vid hjärnans sjukdomar. Genom olika molekylära modifieringar kan antikroppar dessutom göras mer benägna att passera blod-hjärnbarriären,⁴³ vilket kan komma att bli betydelsefullt i utvecklingen av nästa generations antikroppar för immunterapi.

Sammantaget finns det skäl för att ha välgrundade förhoppningar om att immunterapi i framtiden kan komma att bli en behandlingsstrategi mot några av våra vanligaste neurodegenerativa sjukdomar.

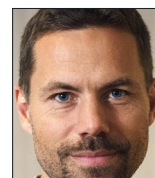
Se referenser nästa sida



MARTIN INGELSSON, MD, PhD, Professor



SARA EKMARK-LEWÉN, PhD, Forskare



DAG SEHLÉN, PhD, Docent



LENA KILANDER, MD, PhD, Professor



HANS BASUN, MD, PhD, Professor

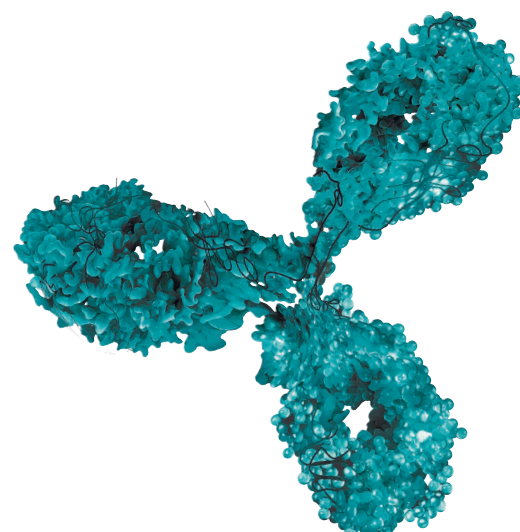
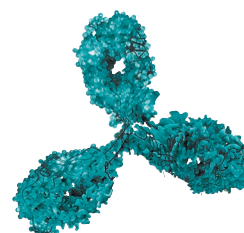
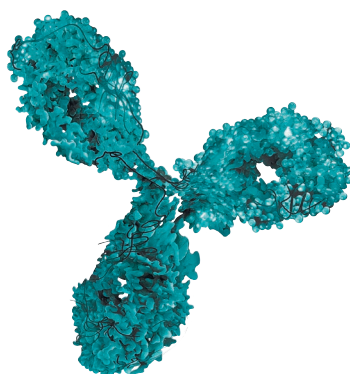


LARS LANNFELT, MD, PhD, Professor

Samtliga vid Uppsala universitet, Institutionen för folkhälso- och vårdvetenskap, Sektionen för geriatrik

REFERENSER

1. Glenner GG and Wong CW. Biochem Biophys Res Comm 1984; 120(3):885-890.
2. Masters CL, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 1985; 82(12):4245-9.
3. Selkoe DJ, et al. J Neurochem 1986; 46(6):1820-34.
4. Goedert M, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 1988; 85:4051-4055.
5. Spillantini MG, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 1998; 95(11):6469-73.
6. Nelson PT, et al. Brain 2019; 142(6):1503-1527.
7. Mullan M, et al. Nat Genet 1992; 1(5):345-7.
8. Nilsberth C, et al. Nat Neurosci 2001; 4(9):887-893.
9. Hartley DM, et al. J Neurosci 1999; 19(20):8876-84.
10. Walsh DM, et al. J Biol Chem 1999; 274(36):25945-52.
11. Johansson AS, et al. FEBS J 2007; 274(4):990-1000.
12. Sehlin D, et al. PLoS One 2012; 7(2):e32014.
13. Hutton M. Neurology 2001; 56(11 Suppl 4):S21-5.
14. Houlden H and Singleton AB. Acta Neuropathol 2012; 124(3):325-38.
15. Guerreiro R, et al. Cell 2015; 160(4):798-798 e1.
16. MacDonald M, et al. Cell 1993; 72(6):971-983.
17. Prusiner SB, et al. Cell 1998; 93(3):337-48.
18. Panza F, et al. Expert Rev Neurother 2018; 18(11):847-857.
19. Schenk D, et al. Nature 1999; 400(6740):173-7.
20. Hock C, et al. Neuron 2003; 38(4):547-54.
21. Fox NC, et al. Neurology 2005; 64(9):1563-72.
22. Esparza TJ, et al. Ann Neurol 2013; 73(1):104-19.
23. Englund H, et al. J Neurochem 2007; 103(1):334-45.
24. Lord A, et al. Neurobiol Dis 2009; 36(3):425-34.
25. Tucker S, et al. J Alzheimers Dis 2015; 43(2):575-88.
26. Lannfelt L, et al. Alzheimers Res Ther 2014; 6(2):16.
27. Vandenberghe R, et al. Alzheimers Res Ther 2016; 8(1):18.
28. Sevigny J, et al. Nature 2016; 537(7618):50-6.
29. Tariot PN, et al. Alzheimers Dement (N Y) 2018; 4:150-160.
30. Panza F, et al. Expert Opin Biol Ther 2018; 18(1):25-35.
31. Boutajangout AD, et al. J Neurosci 2010; 30(49):16559-66.
32. Castillo-Carranza DL, et al. J Alzheimers Dis 2014; 40 Suppl 1:S97-S111.
33. Liu W, et al. J Neurosci 2016; 36(49):12425-12435.
34. Albert M, et al. Brain 2019; 142(6):1736-1750.
35. Hoskin JL, et al. Expert Opin Investig Drugs 2019; 28(6):545-554.
36. Masliah E, et al. Neuron 2005; 46(6):857-68.
37. Masliah E, et al. PLoS One 2011; 6(4):e19338.
38. Nasstrom T, et al. Free Radic Biol Med 2011; 50(3):428-37.
39. Colla E, et al. J Neurosci 2012; 32(10):3301-5.
40. Diogenes MJ, et al. J Neurosci 2012; 32(34):11750-62.
41. Rockenstein E, et al. Brain 2014; 137(Pt 5):1496-513.
42. Lindstrom V, et al. Neurobiol Dis 2014; 69:134-43.
43. Syvanen S, et al. Alzheimers Res Ther 2018; 10(1):49.





NYHETSBREV
BLÄDDERBAR PDF

Boka dig för vårt nyhetsbrev och Neurologi i Sverige som blädderbar PDF

Vi skickar sedan flera år tillbaka ett nyhetsbrev där vi länkar de nyheter vi lagt ut på **www.neurologiisverige.se** under veckan som gått. Det blir med andra ord en bra sammanfattning av nyhetsflödet inom ert område. Om du vill hålla dig uppdaterad går du in på webbsidan och anmäler dig i det formulär du hittar under en stor knapp som det står prenumerera på i högerspalten på förstasidan. Där kan du också klicka för om du vill ha tidningen som blädderbar PDF. Om du hellre skickar ett mail med uppgifterna till **redaktionen@pharma-industry.se** går det lika bra.



Pharma Industry Publishing AB
Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
telefon +46 8 570 10 520
e-mail: redaktionen@pharma-industry.se
Hemsida: www.pharma-industry.se