

Genetiken i fokus på MDS Congress 2016

Berlin, 19-23 juni 2016

Berlin stod som värd för årets 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movements Disorders. **Örjan Skogar**, överläkare, Parkinsonmottagningen, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping, bidrar här med ett fylligt referat.

Jubileum kan man säga när den 20:e kongressen som fokuserar på Movement Disorders gick av stapeln. Denna gång i en modern kulturstad, Berlin, med mycket nutidshistoria inbyggd i sina raserade murar, återuppbyggda med tysk energi till en dynamisk världsmetropol.

5.500 delegater från ett drygt 50-tal länder, rekordsiffror, mötte upp till välkomstceremonin med klassisk musik och videoklipp från de magiska dagarna då muren föll i november 1989. Att göra en helhetsbedömning av en kongress är nästintill omöjligt med tanke på att man måste selektera sina föreläsningar och varje rapport av detta slag blir därmed en subjektiv beskrivning. Då jag nu följt kongressen vid åtskilliga tillfällen det senaste decenniet är dock det bestående intrycket det skifte i fokus från farmakologisk dominans till snabba banbrytande rön på genetisk nivå som möjliggjorts tack vare modern digital tekno-





logi. Allt snabbare datorer klarar att allt snabbare screena delar av genom. Därigenom ställs också den traditionella diagnostiken inför nya utmaningar då det visar sig att vitt skilda fenotyper mycket väl kan ha gemensamma genotypiska särdrag eller mutationer.

Vidare ser man direkta inflöden av vår snabbt förändrade vardag vad gäller trådlös telefoni och internet. Att i resursbesparande syften utrusta patienter med nedladdningsbara ”appar” av olika slag såg vi inte skymten av för ett par år sedan. Det blev en intressant upptaktseftermiddag med symposier som fokuserade på ”Experimentella strategier vid Movement disorders” med föreläsare som Pedro Gonzales-Alegre från Pennsylvania University, USA.

Utvecklingen inom Huntingtons sjukdom med preklinisk, translationell och klinisk forskning pekar på att man ligger i startgroparna för klinisk human forskning efter säkerhetsstudier. I princip är uppgiften att genetiskt tysta vissa sekvenser med RNA-interferens visavi ZFP respektive SCA1. Förhoppningsvis ser man de första humanförsöken med AAV-RNAi och ZFP inom en snar framtid. Givetvis kommer vissa frågor om doser, kombinationsterapier etc först kunna besvaras vid studier på människa. Självklart stora utmaningar i gapet mellan djur- och humanforskning. De genetiska forskningsmålen för Parkinsons sjukdom riktar sig bland annat mot genmutationer i SCA3, SCA6, SCA7 och DYT1. ”Gene silencing” som uttrycket är på engelska – jag tror att vår svenska vokabulär får ge vika för de mer precisa engelska uttrycken – utgör ett starkt verktyg i arbetet med att minska degenerationshastighet i neurala system.

DOPAMINE REPLACEMENT STRATEGIES – SUBSTITUTIONSSTRATEGIER.

Stephane Palfi från Mondor Hospital/Paris University, talade om ”dopamine replacement strategies”. En orientering över dessa bansystems normala arkitektur är av vikt för att förstå komplexiteten:

Nigrostriatala – motorisk och associativ kontroll, *mesolimbiska* – amygdala, hippocampus och prefrontala banor där motivation, minne, känslor påverkas, samt de *tuberoinfundibulära* banor visavi hypothalamus/hypofys av betydelse

”Därigenom ställs också den traditionella diagnostiken inför nya utmaningar då det visar sig att vitt skilda fenotyper mycket väl kan ha gemensamma genotypiska särdrag eller mutationer.”

för hormonell reglering av sensoriska processer. Dopaminerga neuronens varierande arkitektur beroende på var i basala ganglierna dessa verkar, med olika grad av dendritiska grenverk av icke-myeliniserade axoner med såväl toniska som fasiska dopaminurladdningar i de striatala neuronerna – som också gör dessa ”exklusiva” neuron mer känsliga för energisviktande situationer. Mätt med ”optisk densitet” kan man se hur dopaminerga neuron under de första fem åren efter parkinsondiagnos sjunker i olika delar av de dopaminerga bansystemen: primärt i delar med motorisk kontroll, senare i associativa bansystem och slutligen i de limbiska.

Strategier för dopaminersättning har ju på senare år gått mot kontinuerlig dopamintillförsel och vad gäller bioterapier med lokal administration följer man tre linjer: Expandera dopaminneuron i striatum med hjälp av trofiska faktorer, regenerera dopaminneuron med cellbaserad terapi eller återställa enzymbrist med vektorburen generapi.

MAO-B-hämmare, retardformer av levodopa och COMT-hämmare har alla en inriktning mot kontinuerlig tillförsel. GDNF och neurturin administrerat intraventrikulärt eller intrastrialt har utvecklats sedan 1995 och framåt, men enbart visat ökad överlevnad i cellkulturer och djurförsök. Kontinuerlig intrastrialt GDNF-infusion provades under 2000-talets första decennium. Fas 2-studier med AAV2 (adenovirus) medierade neurturininfusioner på människa visade ej effekter på UPDRS efter 12 månader, men väl efter 18 månader. I fas 2b-studie med neurturininfusion visade Olanow m.fl. att denna metod för trofisk stimulering är säker och tolereras väl. Dock var effekterna bäst i tidiga stadier av parkinson, dvs inom 5 år från diagnos.

Även olika former av stamcellsterapier har visat hög säkerhet liksom generapi. Stephane Palfis konklusion blev

att kontinuerlig och lokal dopaminterapi är bästa sättet att återskapa en dopaminerg tonus vid parkinson men förklarade också att tidigare misslyckanden i bioterapistudier visar att en noggrann bedömning av varje methods terapeutiska potential är avgörande innan man går in i randomiserade fas 2b-studier.

Självklart ägnades stort utrymme åt all vunnen kunskap om alfasynukleins roll i den nigrostriatala patogenesen vid Parkinsons sjukdom. Jeffrey Kordower påminde åhörarna om att mutationer i alfasynuklein var den först påvisade genetiska mutationen. Han fortsatte med att beskriva hur exponering av alfasynuklein på transgena möss leder till levodopakänsliga motoriska bortfallssymtom och att vektorburna injektioner av alfasynuklein (överexponering) leder till degeneration i nigrostriatala bansystem. Studier på det normala åldrandet är viktiga i dessa sammanhang då åldrande i sig är den största riskfaktorn för Parkinsons sjukdom. Det finns alltid en preklinisk förlust av dopaminerga neuron i det normala åldrandet. Man ser även ökade halter av cytoplasmiskt alfasynuklein i det normala åldrandet. Likaså vet vi att linjära samband råder mellan minskade tyroxinhydroxylas- och ökade alfasynukleinkoncentrationer. Alfasynukleinbaserade behandlingsstrategier vid parkinson inriktar sig på att stärka autofagimekanismer, arbeta med antiaggregationssubstrat, studera passiv eller aktiv immunoterapi och även arbeta med metoder för hämning av propagation av alfasynuklein intercellulärt. Ett defekt system för lysosomal autofagi kännetecknar patogenesen menade Jeffrey Kordower.

Vad gäller immunoterapier pågår för närvarande ett tiotal fas 1- och 2-, samt tre fas 3-studier i världen, de senare som passiv immunisering med antikroppar (flobogamma, gantencrumab och solenzumab).



Aktiv immunterapi innebär att för immunsystemet presentera antigen som stimulerar immunrespons. I aktuell forskning handlar det om att immunsystemet ska kunna identifiera antigen från den normalt omgivande vävnaden som i detta fall innefattar aggregerat alfasynuklein.

TFEB (transkriptionsfaktorn EB) spelar en viktig roll i basala cellulära processer såsom lysosomal biogenes och autofagi. Fosforylerat TFEB kvarstannar på lysosomernas yta medan defosforylerat TFEB kan penetrera till cellkärnan och inducera transkription av målgener. Ett signalsystem som reglerar energimetabolism i cellkärnan sker via TFEB.

Aktiv immunterapi: PD01A (AFFIRIS) har i humanförsök givits i två olika doser, 15 resp 75 mikrogram till 12 patienter i varje grupp. Alla fick fyra vaccinationer med en månads intervall. Åtta medicinskt välbehandlade patienter utgjorde kontrollgrupp. Man har kunnat påvisa vaccininducerade antikroppar mot alfasynuklein i likvor och 50 procent av de behandlade har även dessa antikroppar mätbara i serum.

Denna pilotstudie har också påvisat trender mot funktionell sjukdomsstabilisering i alla mätta parametrar. Fler studier planeras.

På området passiv immunisering har förhöjda nivåer av tyrosinhydroxylas påvisats vid immunisering med s.k. "CT alfasynuklein-antikroppar" (försök på möss).

Det inversa förhållandet mellan nivåer av alfasynuklein och tyrosinhydroxylas är genomgående i studierna.

Jeffrey Kordower fortsatte sin immunterapiföreläsning med begreppet "intrabodies" – dvs antikroppsfragment som har tillverkats för att nå sina mål intracellulärt. Dessa molekyler har visat effekter på olika cancerformer, autoimmuna sjukdomar och vid Huntingtons sjukdom. Man har nyligen visat effekter i cellkulturer på abnormiteter i aggregerat alfasynuklein. De olika intrabodies har beteckningar som NbSyn2, Nbsyn87, VH14PEST och har alla olika bindningskapacitet på olika delar av alfasynukleinkomplexet.

"Nanobody" VH14*PEST binder till "non-amyloidkomponenten" på alfasynuklein och har visat än större effek-

ter på det aggregerade alfasynuklein än intrabodies. De kliniska "outcomes" som mätts i dessa djurförsök är de traditionella "stepping test" respektive "cylindertest" och båda har visat signifikanta effekter. Även förhöjda nivåer av dopamin i striatum är påvisade (jämfört med "saline") i dessa intrabody- och nanobody-experiment.

Avslutningsvis ställdes frågan om prionteorin vid Parkinsons sjukdom är ett reellt fenomen eller "bara" ett salongstrick.

Braaks numera berömda propagationsteori av neurodegenerationen följdes av experimentella foton som visade att enbart 5 procent av transplanterade dopaminerga neuron förflyttade alfasynuklein från värden i retrograd riktning. Diskussionen lär fortsätta huruvida spridningen följer definitionen av prionsjukdom eller ej. Visat är att såväl alfasynuklein från andra djur (möss) respektive från humana dopaminerga neuron med patologiskt alfasynuklein har förmåga att inte bara inducera utan också påskynda cellundergång i värd-djur som ej varit exponerade. Patologiskt alfasynuklein propagerar längs

större centrala nervbanor och kan återfinnas på definierade platser långt från injektionsstället. Man har visat in vivo att såväl humana som syntetiska alfasynukleinfibriller kan initiera parkinsonliknande Lewy body-formationer och överföra sjukdom på tidigare friska möss. Självklart kan detta bli av stor betydelse för att förstå sjukdomens patofysiologi och vara fokus för nya terapistrategier.

Konklusionen blev att användande av small interference RNA (siRNA) kan reducera syntes av defekt alfasynuklein men till priset av en potentiell toxicitet. Transkriptionsfaktor EB (TFEB) kan användas för att förbättra lysosomal clearance av alfasynuklein. Aktiv och passiv immunisering tycks ha bra säkerhetsdata, svårt att veta om de skador som redan är manifesterade kan reverseras, troligen ej. Prionliknande propagation är ett reellt fenomen i djurvärlden men kräver ytterligare granskning som en terapeutisk pipeline.

”Studier på det normala åldrandet är viktiga i dessa sammanhang då åldrande i sig är den största riskfaktorn för Parkinsons sjukdom.”

REHABILITERING

Terry Ellis från Boston University College of Health talade om hur vi kan optimera parkinsonpatienternas träning under hela sjukdomsförloppet när närvaro av sjukgymnaster och professioner med dessa uppgifter utgör en begränsande faktor. I en studie med ca 1.600 deltagare visades att parkinsondrabbade hade en fysisk aktivitetsnivå som låg cirka 30 procent under icke-drabbades.

I en studie i Parkinsonism and Related Disorders presenterades resultat från ”the National Parkinson Foundation QII Registry study”, som visade att bland 2.250 undersökta patienter gav re-

gelbunden fysisk träning >150 minuter per vecka positiva effekter på livskvalitet, rörlighet, fysisk funktionsförmåga och kognition och samtidigt en retardation av sjukdomsprogress efter ett år. Patienter som helt utelämnade träning hade -12 procent i antal steg per dag. Effekstorleken märktes tydligast i instrumentet PDQ-39, följt var sjätte månad i 24 månader. Svårigheter i förflyttning uttrycktes som en viktig varningsflagga för accelererande och påtagligt ökad försämring i sjukdomen. Vad påverkar då parkinsonpatienternas motivation? Framförallt låga förväntningar på ”outcome”, rädsla för att falla och upplevd tidsbrist. I flera studier har betydelsen av ”self-efficacy” betonats, ad modum Bandura’s Social Cognitive theory.

I ParkFit-studien jämfördes 299 patienter med ParkSafe-studien (287 patienter) där enbart fysisk träning och informationsbroschyr samt ett nyhetsbrev var 6:e månad. I ParkFit-studien tillkom en personlig coach och en definierad målsättning samt ambulatorisk övervakning av resultaten. Medelträningen ökade med 12 procent i ParkFit-studien mätt efter 12 månader. Med hjälp av mobil teknik och support i form av webbkamera och IT-kommunikation, så kallad mHealth PT (physiotherapy), försökte man förstärka träningsinsatserna. Pedometer för stegräkning, styrketräningsmodell kombinerat med en ”dashboard” mot vilken patienten kunde koppla upp sig, mata in sina värden och få en feedback på insatsen med modern teknologi. Man använde sig av en särskild ”wellpepper app” som laddades ner i patienternas telefoner. I utvärdering efter 12 månader såg man högre grad av önskan att fortsätta träning om man hade tillgång till mHealth än om man var aktiv kontroll (85%/75%)

Mättet tillfredsställelse mellan 0 och 10 blev likaså något högre med Mhealth (8,7/8,5). Följsamheten till träningsprogrammen gick från 75 procent första kvartalet till 50 procent fjärde kvartalet. Stegräknaren visade en ökning med antal steg per vecka till 5.500 i mHealth-gruppen mot en ökning på drygt hälften av detta i den aktiva kontrollgruppen.

Terry Ellis förordade starkt ett paradigmskifte visavi de traditioner som

idag bjuder att vi först sent i förloppet remitterar till fysioterapi och istället att detta bör ske redan vid diagnostillfälle och sedan med regelbundet återkommande träningsperioder för ”remediation” och prevention.

Elke Kalbe från Köln och Janis Miyasaki från Canada var två föreläsare på ämnena kognitiv träning och beteendeterapi respektive palliativ vård vid Parkinsons sjukdom.

Det föreligger som bekant hög prevalens av kognitiv svikt vid parkinson, upp till 20 procent uppvisar detta vid tidpunkt för diagnos och minst 30 procent prevalens av demens föreligger i Aarsland/ Kurz översikt från 2010. Kumulativ prevalens på upp till 80 procent. Tillstånden har stor negativ påverkan på livskvalitet för såväl drabbad som anhöriga.

Att strukturerad kognitiv träning visat bättre resultat än osystematisk ”hjärngympa” överraskar väl ingen, framför allt visat på områden som arbetsminne och verbalt korttidsminne. En singel-studie visades som uttryckte vinster på olika kognitiva domäner vid en ”multikomponent träningsmodell”. Kognitiv beteendeterapi är ju mest aktuell vid depression/ångest/apati respektive impuls kontrollstörningar.

Läkemedelsbehandlingar är begränsade vad gäller visad evidens och berör i första hand rivastigmin. Den kognitiva träningen vid parkinsondemens visar begränsad evidens vid genomgång av sju studier med totalt ej mer än ca 270 patienter i Hoehn and Yahr stadier 1-3. Större randomiserade kontrollerade studier efterlyses! Exekutiva funktioner och kognitiv snabbhet är de domäner som entydigt favoriserar kognitiv träning.

Janis Miyasaki redogjorde förutom med några mycket tankeväckande patientfall också bland annat för WHO:s principer för palliativ vård. Att alltid erbjuda smärtlindring, att vara sig påskynnda eller förlänga döendefas, att ge support till anhöriga att finna balans. Många av dessa principer gäller för övrigt under större delar av sjukdomsförloppet. Ett holistiskt förhållningssätt och med patientens behov i absolut fokus men också att lära sig kommunikativa förmågor och svåra samtal är en högst naturlig del av neurologens och geriatri-

”Såväl parkinsonism, ataxi och olika dystoniformer representeras av sjukdomar med multipa gendefekter och multipla delade bansystem.”

kerns arbete i palliativt skede. Att så länge som möjligt erbjuda specifik anti-parkinsonterapi är naturligt. Läkaren har att lära att ej i så stor utsträckning ha fokus på demens och psykos utan på patienten. Att kommunicera med människan i livets slutskede, mål, delaktighet, anhörigas inflytande är utmaningar som alla i vårdprofessionen måste kunna. I Alberta där Janis Miyasaki har sitt lärosäte spenderas 65 procent av alla sjukvårdskostnader på 5 procent av befolkningen och av dessa 5 procent utgör 15 procent människor i livets slutskede. Undersökningar som kanske också kan översättas med svenska förhållanden visar att 70 procent föredrar att få avsluta sina liv i egna hemmet, att lika stor andel de facto inte gör det, utan på sjukvårdsinrättningar. Samma procentuella andel uppgavs också sakna egen beslutskapacitet i livets slutskede (USA). Besluten som tas i palliativt skede uppfattas olika, anhöriga var i undersökningar ej säkert reflekterande över patientens egna tidigare önsknings, många önskade ett delat ansvar mellan vårdgivaren och anhörig beträffande formerna i livets slutskede. Rekommendationen för parkinsondrabbade var att man i god tid (1 år) före förväntad palliativt skede har ”an Advance Directive and Power of Attorney”, sannolikt bäst översatt med begreppet brytpunktssamtal. Avslutningsorden är väl värda att referera, ”Remove there is nothing more I can do” från vokabulären.

TIDIG PARKINSONS SJUKDOM

Att utveckla preventiv terapi vid Parkinsons sjukdom har kommit alltmer i fokus. Då följer naturligtvis fokusforskning på tidiga markörer för sjukdomen som ger god säkerhet vid intervention.

En av de välbesökta sessionerna berörde detta nya och oerhört viktiga ämne för att inte bara modulera förlopp utan förhoppningsvis i framtiden helt bryta progress av parkinson.

Vi närmar oss det väl gömda området *preklinisk parkinson* – utan symtom – som följs av prodromal parkinson, vi talar tidsrymd om cirka ett decennium. Detta följs av den *kliniska sjukdomen* med sina klassiska motoriska och icke-motoriska symtom.

Plasticiteten i hjärnan som kompenserar potentiella bortfall samt att man helt enkelt inte upplever tillståndet som drabbad i dessa tidiga stadier blir den mer filosofiska förklaringen på det första stadiet. Den kliniska sjukdomen följer, numera alltmer oomtvistat Braaks teori; stadium I med påverkan på olfactorius, II resp III där den sistnämnda utgör den klassiska synukleinopatisjukdomen Parkinsons sjukdom.

Vilka markörer ska vi använda för att finna prodromal parkinson? Man måste definiera hur god evidensen är för vald markör, specificiteten respektive sensitiviteten.

Hyposmi/anosmi – sju olika studier har visat dess prospektiva värde, riskkvot ca 4–5. Observera dock att även demensutveckling har hyposmi/anosmi som tidigt symtom. Detta gäller flera av de tidiga markörer man studerar.

Obstipation som kliniskt symtom – sex prospektiva studier, riskkvot ca 2,5 så det prediktiva värdet är lågt. Mycket långa ledtider, i vissa studier hela 20 år.

Att vid kliniska undersökningar ha stigande UPDRS ger en riskkvot på upp till 16 vid ökning med fyra poäng (UPDRS I–IV) i en kohort av patienter med REM Sleep Behaviour Disorder (RBD).

Förlust av normal REM-sömn har visat sig vara den klart enskilt största riskfaktorn för utveckling av parkinson i senare skeden. Tre långtidsstudier har påvisat en konversion till parkinson på >80 procent. Även här kan dock såväl multipel systematrofi (MSA) som Levy body demens bli alternativa kliniska tillstånd. Ledtiderna är också långa, ofta över 10 år och sensitiviteten är låg då endast 1/3 av parkinsonpatienter har

REM-sömnstörning som prodromal-symtom.

Där REM-sömnstörning påvisats har efter tre år 25 procent en parkinsondiagnos och efter fem år hela 41 procent. 15 år senare har nästan 100 procent sjukdomen.

En fördubblad risk ses hos patienter som har behov av korta sömnperioder dagtid.

Depression har relativt låg förutsägbarhet för parkinson, 1,5–2,5 gånger ökad risk. Denna riskökning ses också hos personer med ortostatisk hypotension respektive autonom blåsrubbning.

Tyvärr har inte blod- och likvorkmärkor visat tillräcklig sensitivitet eller specificitet för att få bredare acceptans som kliniska markörer för parkinson.

Dopaminerga PET-/SPECT-undersökningar har visat att det föreligger 35–65 procent minskat upptag vid tidpunkten för diagnos. Detta gör det mycket troligt att mer begränsade förluster i tidiga stadier skulle kunna vara en användbar markör för ett senare insjuknande.

Hyperekogenicitet vid ultraljud av SNpc har visat på en 20-faldig riskökning.

Vävnadsprovtagning för att påvisa synukleinopatisier (Lewy bodies) har varit lovande. Då fynden är vanligast i rostral riktning har biopsier av glandula submandibularis visat lovande resultat, däremot mer blandade resultat vid studier på vävnad från kolon. Efterundersökningar av biopsier gjorda genom åren från Danish National Pathology Registry har dock visat att kolonbiopsier har prediktivitet för parkinson.

Alfasy nuklein i likvor har undersökts extensivt och man känner till att koncentrationen är sänkt vid parkinson. Inom en parkinsonsgrupp är högre alfasy nuklein förenat med snabbare motorisk och kognitiv försämring.

Direkt mätning av SNpc-förlust med DATSCAN, PET osv har riskkvot på ca 20.

Förekomst av ortostatisk hypotension är en annan viktig markör för framtida sjukdom.

”Swallow tail sign” i basala ganglier finns hos >90 procent av parkinsonpatienter och kan ses vid screening med MRI.

Med så kallad Resting State MRI visar man med 96 procent sensitivitet ett

”I kommande generationer kommer exomsekvensering att bli rutin vid utredningar vid många neurologiska tillstånd.”

abnormt nätverk i basala ganglier vid parkinson.

ÄRFTLIGHET VID MOVEMENT DISORDERS – PÅ VÄG MOT ATT FÖRENA GENOTYP OCH FENOTYP

Hyder Jinnah, Emory University, Atlanta, USA inledde.

I de basala modellerna tänker man mutation i en gen som leder till en sjukdom. Lesch-Nyhan disease är exempel på en sjukdom där denna modell brukar användas. Dock redan här ser man att mutation i HPRT-genen ger upphov till flera mutationer av heterogena subtyper med olika lokalisering. De facto är över 600 mutationer beskrivna i denna gen. Fenotypen karaktäriseras av hyperurikemi, gikt, njursten, dystoni, kognitiv svikt, självska debeteende, impuls-kontrollstörningar m.m. Alla som varianter på fenotypnivå. Den defekta HPRT-genen kodar HGprt och i nästa led återfinns flera sites där denna kodning kan bli defekt. Exempel på molekylnivå är låg katalytisk nivå, låg substrataffinitet, instabilitet i proteinstrukturen, interaktioner mellan subunits i molekylen är försvagade eller att proteinet helt enkelt inte kan produceras. Dessa defekter i HGprt-proteinet leder i sin tur till kliniskt väldigt olika uttryck, dystoni, självska debeteendet osv som beskrivs ovan. Man söker nu fler intermediära steg i dessa processer – klart är ändå att denna förfinade detaljkunskap mellan genotyp och fenotyp snart kommer att leda till en form av ”precisionsmedicin” som vi inte har kunna ana oss till tidigare.

Pleiotropi och fenotyp illustrerades med gendefekt i CACNA1A-genen som kan leda till familjär hereditär migrän (FHM), episodisk ataxi (EA-2) och spinocerebellär atrofi (SCA-6)

Dessa tre entiteter överlappar varandra i flera avseenden och mellanformer finns.

I dessa fall har man identifierat kalciumkanal CaV2.1 som kodas av CACNA1A.

Dessa kanaler kan skadas på flera olika sites som i sin tur leder till mycket olika fenotyper.

Olikheter i kalciuminflöde, försämrad interaktion med andra proteiner, försämrad interaktion med andra subunits är exempel på defekter i denna felkodning.

Antalet repetitiva moment av en defekt gen, exempelvis CAG-repetitioner i SCA3-mutationer (vid ataxi, Fragile X, Friedericks ataxi, Machado Joseph disease) har som bekant också betydelse för penetrans av sjukdom, 12–40 repetitioner är normalt, 40–50 är intermediärt och blir det 50–80 repetitiva bitar är det sjukdomsframkallande.

När vi identifierar fenotyper vid exempelvis ataxi – en sökning på PubMed ger över 1.000 beskrivningar – är det viktigt att dokumentera familjehistoria, insjuknandeålder, progressionshastighet, ögonpåverkan, biokemiska eller MRI-fynd. Kunskapen om exempelvis insjuknandeålder var enklare förr, recessiva former sades starta före 20 års ålder och dominanta former efter 30. Sammanställningar med ökad genetisk kunskap har visat en betydligt större överlappning mellan dessa former åldersmässigt.

Finns det då ändå delade biologiska vägar som medierar de olika genetiska varianterna med de olika fenotyper som finns vid denna sjukdom? Kortikospinala banor med sin längd på över 100 cm är vulnerabla per se, varje gen har också funktioner via andra bansystem och dessa andra bansystem leder till andra ”outcomes”. Såväl parkinsonism, ataxi och olika dystoniformer representeras av sjukdomar med multipa gendefekter och multipla delade bansystem. En del generella principer kan identifieras: enkla genetiska sjukdomar är inte enkla, olika mutationer leder till olika konsekvenser, klassiska fenotyper har ofta ”varianter” och olika fenotyptryck kan ha olika mekanismer. Korrelationerna en-till-en, pleiotropi och heterogenitet måste identifieras bättre i framtiden. Till detta kommer epigene-

tiska varianter och omgivningsfaktorernas påverkan.

Praktiska råd till kliniker blev: Att testa för singel-gen är ett gott val om fenotypen är uppenbar, är den inte det bör man använda multi-gen-paneler. I framtiden kommer vi alltmer att använda exom/-genomsekvensering. Genetisk rådgivning till anhöriga kan komma att bli mer i fokus. Insikten om att flera av dessa sjukdomstillstånd har specifik behandling och de nyvunna kunskaperna kommer att användas redan i uppstarten av ny terapeutisk forskning.

EXOMSEKVENSERING

I kommande generationer kommer exomsekvensering att bli rutin vid utredningar vid många neurologiska tillstånd. Nästa generations DNA-sekvensering kommer att kunna avläsa flera tusen DNA-sekvenser momentant mot dagens singel-bas-analyser på 100-talet samtidigt. Vad innebär DNA-sekvensering och ”genom” kontra ”exom”? Genomet består av $3,3 \times 10^9$ baspar, 21.000 gener. Exomet består av 3×10^7 baspar, 21.000 gener men utgör bara 1,2 procent av genomet – dock är det säte för de flesta sjukdomsalstrande mutationerna. En screening av varje gen simultant innebär en helt förutsättningslös genetisk testning.

Henry Paulson, University of Michigan Medical Center klargjorde att ”exome sequencing” kommer att förändra ataxidiagnostiken radikalt, att fynden kan leda till nyheter och oväntade möjligheter samt att de gemensamma nämnarna från genotyp till fenotyp kan leda till ny sjukdomsmodifierande behandling.

Inom samma område ”genotyp möter fenotyp” gjorde Carolyn Sue från Australien en genomgång av olika former av dystonier. Videoversioner av olika dystoniformer illustrerade föredraget som summerades i samma anda; genetiska studier ändrar vårt sätt att tänka om ärftliga sjukdomar och möjliggör en fördjupad analys av olika fenotyper.

MDSGENE

Med en kongress som i så stor utsträckning fokuserar på genetiska aspekter av diagnostik och framtida terapier är det på sin plats att beskriva något av de hjälpmedel som nu håller på att byggas

upp. MDS har blivit en ledande organisation globalt, deras tidskrift *Movement Disorders* har nu en impact faktor på över sex och utbildningsmöjligheterna är stora med de olika initiativ som tas av organisationens olika delar, i Europa, Asien och Amerika.

MDSGene.org är en för alla nu öppen och sökbar site där man börjar få sannolikhetstips över den bakomliggande genetiska mutationen/defekten/defekterna genom att helt enkelt mata in sin patients olika symtom. För närvarande har den data på knappt 440 olika mutationer från drygt 2.200 patienter. Allt extraherat från knappt 340 publikationer som berör mutationsscreening och ärftlighetsbeskrivningar.

Databasen är i expansionsfas och kommer snart att täcka alla större movement disorders-diagnoser.

”MDSGene.org är en för alla nu öppen och sökbar site där man börjar få sannolikhetstips över den bakomliggande genetiska mutationen/defekten/defekterna genom att helt enkelt mata in sin patients olika symtom.”

FLUGOR MED PARKINSONS SJUKDOM...

Ja, visst lyfter man på ögonbrynen när Patrik Verstreken från Leuven Institute for degenerative disorders, Belgien, berättar om mitokondriestudier på små flygfän.

Dopaminneuron finns även i fruktflugor, de är känsliga för MTPT, rotenon och andra toxiner. Dessutom kan man göra elektrofysiologiska tester. Stegen mellan fluga, möss och människa kan ändå tyckas vara oöverstigligen, men många biologiska fenomen är likartade. Studier med Pink1 och parkingener som reglerar omsättningen av mitokondrier har genomförts. Mutationer av Pink1 ger upphov till mitokondriedefekter, sämre flygförmåga, lägre ATP-nivåer och lägre aktivitet av Complex I. Defekterna kan reverseras med humant Pink1 men ej av andra patogena mutationer.

LÄKEMEDEL

Levodopa i subkutan infusion

Mest intressant inom läkemedelsterapi är utvecklingen på området kontinuer-

lig tillförsel av levodopa. Med en ny formulering av levodopa/carbidopa för subkutan administrering ligger nu företaget Neuroderm i startgroparna för ytterligare en fas 3-studie. Redan 2013 visades i Sydney resultatet av en liten klinisk studie på 8 patienter där man med subkutan administration av i medeltal 400 mg levodopa som tillägg till peroral terapi kunde visa god stabilitet, jämna plasmakoncentrationer. Bieffekter var, liksom med apomorfin, subkutana noduli, transienta, reversibla. En klart minskad fluktuation i parkinsonsymtomatologi kunde visas.

På denna kongress visades resultaten av en dosefinding study, ND0612 (levodopa/carbidopa). En fas 2b-studie, 16 patienter, två grupper, hög dos med 640 mikroliter per timme under 8 timmar respektive lågdosgrupp med 240 mikro-

liter per timme. Man nådde stabila, terapeutiska levodopaplasmakoncentrationer och de peak-nivåer som sågs vid enbart peroral levodopabehandling kunde signifikant reduceras med den subkutana administrationen. Patienterna var i Hoehn and Yahr 2–3, medelålder 62 år och med en sjukdomsduration på ca 8–11 år.

Intressant att följa utvecklingen på denna front med subkutan kontinuerlig administrering av levodopa och snart inleds en fas 3-studie i Sverige.

Safinamide

Äntligen på banan, kanske en del är benägna att tänka, när vi nu sedan några månader har möjlighet att förskriva detta preparat i Sverige. Produkten jämförs i vissa sammanhang med den irreversibla MAO-B-hämmaren rasagilin. Dock är detta en reversibel MAO-B-hämmare och kanske än viktigare en helt ny komposition med såväl dopaminerga som glutamaterga effekter vid Parkinsons sjukdom. Vad detta kommer att innebära i praktiken återstår att se. Klart

är i alla fall att produkten har en mycket hög selektivitet för MAO-B, betydligt högre än såväl selegilin och rasagilin.

Det är en Na⁺/Ca²⁺-blockare vilket har en glutamaterg blockerande effekt. I doser mellan 3 och 30 mg/kg har safinamide visat antidyskinetiska effekter vilket i synnerhet skiljer denna produkt från sina konkurrenter. De facto jämförbar med amantadin givet i doser mellan 5 och 20 mg/kg. En studie som har föregått lanseringen, the MOTION study – en fas 3 studie med 50 resp. 100 mg safinamide, 679 patienter, 24 veckor lång, gav en förbättring i UPDRS III på i medeltal 2,1 när safinamide gavs i kombination med en singeldos dopaminagonist jämfört med dopaminagonist + placebo. EQ-5D och PDQ-39 talade i riktning mot förbättring. Studie 016 fokuserade på tilläggsbehandling vid avancerad parkinson visade en ökad on-tid på ca en timme utan ökade dyskinesier och en motsvarande minskad off-tid. SETTLE-studien som följde på denna visade i stort samma sak. Här hade man en initial 4 veckorsperiod med stabilisering av levodopaterapi hos parkinsonpatienter i fluktuationsfas.

Halveringstiden för preparatet uppges till 22 timmar, European Medicine Agencies gav sitt godkännande i februari 2015. Biverkningssidan är ganska konventionell i sammanhanget och svenska högkostnadsskyddet omfattar patienter i fluktuationsfas trots optimal levodopabehandling, som tilläggsterapi.

SLUTORD

Detta referat har på intet sätt intentionen att i sin helhet redogöra för hela konferensen. Intrycken kvarstår dock, fokus på tidiga markörer, såväl kliniska som laborativa, för att med tillräcklig säkerhet kunna förutsäga klinisk sjukdom för att med patientspecifik intervention kunna hitta gemensamma angreppsnivåer, genetiska eller med hjälp av gemensamma ”pathways” från genotyp till fenotyp ligger i framkant i arbetet med att bryta förloppen vid neurodegenerativ sjukdom.



ÖRJAN SKOGAR
Överläkare, Parkinsonmottagningen, Länssjukhuset Ryhov
orjan.skogar@rjl.se