



The International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders MDS

Äntligen var det dags för en fullskalig postpandemikongress på plats, men också interaktivt, denna gång i Köpenhamn och Bella Center, centralt belägen för alla skandinaver. På plats var **Örjan Skogar**, som här bidrar med en kondenserad sammanfattning.

Cirka 5.100 närvarande åhörare informerades om att Movement Disorder Society bedriver en omfattande global utbildningsverksamhet. Med 4.500 deltagare i 29 olika globala kurser inom området, utgör MDS årliga världskongress en samlande faktor.

PRESIDENTIAL LECTURES

Professor Caroline Tanner USA var en av talarna under denna rubrik. Genom-Wide Association Studies (GWAS) har påvisat ett stort antal riskvarianter, men *merparten utan att bidra till särskilt ökad risk för Parkinsons sjukdom*. Endast <20–30 procent av Parkinsons sjukdom kan sägas ha en direkt mendelsk ärftlighetsgång. Det finns autosomt dominant gener (cirka 5 procent), såsom PARK-SNCA, PARK och LRRK2. Likaså autosomt recessiva gener (cirka 5 procent), såsom PARK-Parkin och PARK-DJ1. Sticker ut gör Glucoserebrosidas (GBA1) med sina cirka 500 mutationsvarianter, varav sannolikt vissa interagerar med alfasynuklein i lysosomhomeostasen och uppskattas stå för cirka 5–8 procent av sjukdomsgenesen för Parkinsons sjukdom.

En slagsida föreligger avseende biologiska rastillhörigheter där icke-europeiska individer är underrepresenterade, se nedan.

Pesticider (Paraquat®, rotenone), lösningsmedel till exempel trikloretylen, luftföroreningar, huvudtrauma är exempel på bidragande omgivningsfaktorer.

Bland senare års genombrott i diagnostiken hör ASSAA; Alfa-Synuklein Seeding Aggregation Assay, som visat sig ha

mycket hög specificitet för diagnos av Parkinsons sjukdom mot såväl atypisk parkinsonism som Huntingtons sjukdom. Utveckling sker nu med motsvarande analyser i blod istället för likvor, vilket ytterligare kommer att göra diagnostiken säkrare (Belloma et al 2022).

Att Parkinsons sjukdom är en palett av syndrom beskrivs av Simuni et al (2023) under rubriken NSD, Neuronal Synuclein Disease, som i sin tur kan underrubriceras i "motor syndrome", "neuropsychiatric syndrome", "RBD syndrome" och "other non-motor syndromes" till exempel med autonom dominans.

PÅGÅENDE FARMAKOLOGISKA/GENETISKA/IMMUNOLOGISKA STUDIER

Närmare 70 olika preparat studeras inom ramen för parkinsonstudier, se nedan. Merparten dock i fas 1 och fas 2. Fokus i den genetiska delen ligger inom "high risk mutations". Föredragshållaren framhöll betydelsen av att först kartlägga och förstå de grundläggande biologiska mekanismerna och knyta detta till den fenotyp av parkinsonsyndrom som kan särskiljas, för att på sikt kunna presentera nya godkända behandlingsmetoder för att påverka eller i bästa fall reversera sjukdomsförlopp.

Professor Per Svenningsson lyfte fram inflammationens betydelse och konkluderade följande i slutet av sitt föredrag inom "Management of Key Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease":

Patogensen vid hjärnans sjukdomar är oftast inte unik,



Kronisk och akut inflammation i andra organ (till exempel mage) har betydelse för hjärnan, samtidigt som blod-hjärnbarriärens funktion avtar med åldrandet.

utan de följer ofta samma komplexa sjukdomsparadigmer; inflammation behöver inte vara ett epifenomen, det kan utgöra en kritisk accelerator för CNS-sjukdom. Kronisk och akut inflammation i andra organ (till exempel mage) har betydelse för hjärnan, samtidigt som blod-hjärnbarriärens funktion avtar med åldrandet.

Man bör behandla samtidigt förekommande inflammationer i andra organ!

LRRK2 gavs som ett genetiskt exempel på hur graden av inflammation moduleras in vivo. Förloppet av olika bakteriella och virala infektioner påverkas av vilken typ av LRRK2 som är närvarande (Shutinaski et al 2019).

MOTORISKA KOMPLIKATIONER VID PARKINSON OCH HANTERINGEN AV DESSA

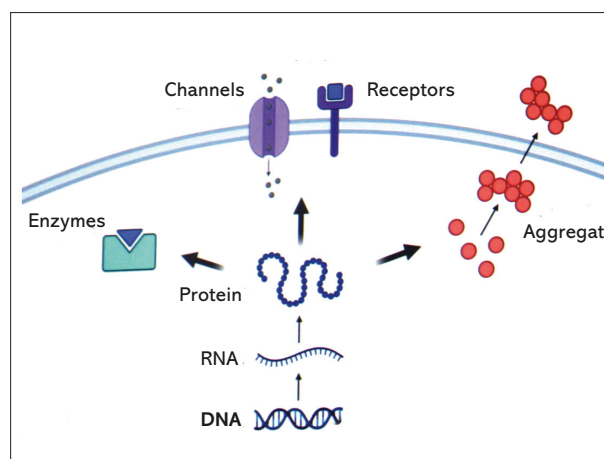
En klassisk rubrik i dessa sammanhang. Jag vill påminna om riskfaktorerna: tidig ålder vid debut, låg kroppsvikt, genetiska faktorer, typ av terapi (pulsatila effekter kontra kontinuerlig dopaminerg stimulering). I en poster visades positiva effekter för tidigt insättande av amantadin (PREMADYSK-studien). Levodopadoserna kunde hållas lägre i gruppen med tidigt insättande av amantadin – freezing och Quality of Life mätt med PDQ8 var signifikant bättre. Amantadin är också den enda antidyskinetiska drogen utan negativa effekter på motoriska symtom. Dosen är 200 mg/dag, i den aktuella studien utvärderades patienterna efter 18 månader. Vi påmindes dock i en videosession på en annan föreläsning att en av de vanliga och otrevliga bieffekterna i form av ataxi och talpåverkan kan förekomma kort efter insättning av amantadin. Tillståndet är dock reversibelt vid utsättning.

Fortsatt informerades vi – inte minst på industridelen av mötet – om opikapon en COMT-hämmare som har fördelen att endast doseras en gång dagligen vid end-of-dose wearing-off. I Sverige är behandlingen dock ännu utan förmånsberättigande, vilket är olyckligt med tanke på den enkla doseringen.

Bland övriga sponsrade möten noteras inom samma fält Lecigon-pumpen, som i Sverige varit tillgänglig i flera år. Den reducerade pumpstorleken, tack vare tillägget av entakapon, uppfattas i nyligen publicerade studier som positivt av i stort sett alla patienter. Dos-reduktionen av levodopa, som blir följderna av detta tillägg, har sannolikt också positiva effekter på dyskinesiproblematik. En ny hypotes som man vill visa är också att risken för polyneuropati ska minska med denna beredning. Bland talarna fanns bland annat professor Per Odin, Sverige.

De subkutana levodopaberedningarna börjar göra sitt inträde, exempelvis Produodopa (foslevodopa/foskarbidopa) 240 mg/ml + 12 mg/ml, med TLV's godkännande i januari 2023 av denna vidareutveckling av duodopa. I skrivande stund

osäkert om det fortfarande återstår medicintekniska godkännanden av den pumpstekniska delen. Redan i slutet av förra året presenterades resultat i Lancet (Soileau MJ, et al. Safety and efficacy of continuous subcutaneous foslevodopa-foskarbidopa in patients with advanced Parkinson's disease: a randomised, double-blind, active-controlled, phase 3 trial. Lancet Neurol. 2022 Dec;21(12):1099-1109. Erratum in: Lancet Neurol. 2023 Mar;22(3):e5.)

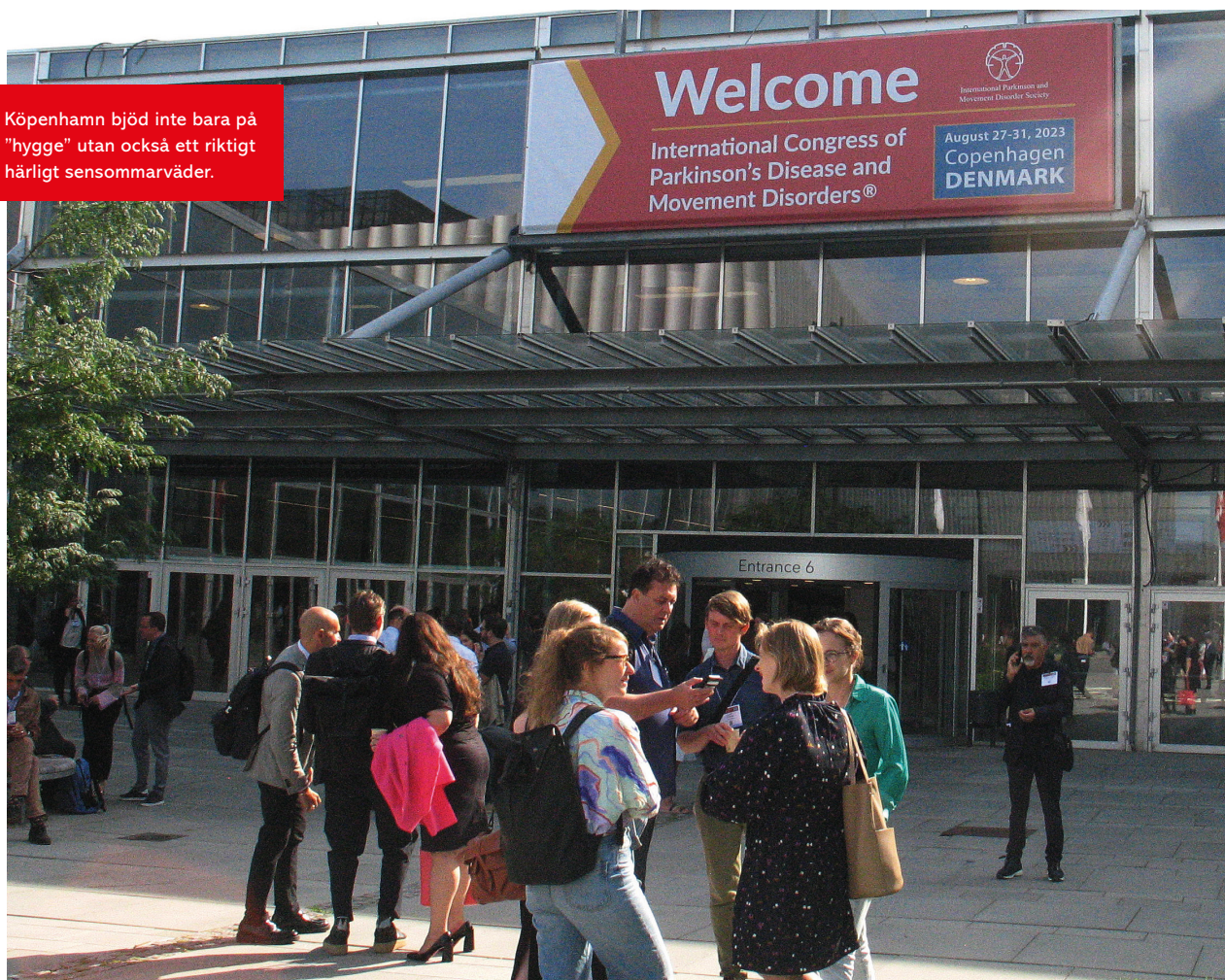


THERAPEUTIC STRATEGIES FOR THE FUTURE

En intressant dragning av översikter, med nedslag visavi *cellulära receptorer, jonkanaler, enzymer, proteinaggregat, DNA* och *RNA* som potentiella angreppsmål i jakten på kritiska mekanismer i patogenesen vid sjukdomskomplexen. Antikroppar, små molekyler, gener, enzymer och peptider utgör ammunitionen i denna jakt. T-type Calcium²⁺ antagonister har nått lovande resultat i fas 2-studier vid essentiell tremor, fas 3-studie planeras. GLP-1-receptoragonister är exempel på peptider med mål på såväl jonkanal som receptorer. Exenatid planeras för fas 3-studie – förbättrade motor-scores i off och kusinen liraglutid som förbättrade non-motor-scores i fas 2. Glukocerebrosidas som enzymaktivator representeras av ambroxol. Här planeras fas 3-studier av GBA-orsakad parkinsonism som skiljer sig till sin fenotyp genom tidigare debut, snabbare förlopp och högre frekvens av kognitiv svikt. Ett flertal studier med ambroxol pågår i fas 2. Av **enzymstrategin** noteras också kinashämmare med syfte att minska LRRK2-effekter; (*BIIB122*) planeras för fas 2-studie. Andra små molekyler med syfte att minska kinashämmande aktivitet såsom c-Abl, ett tyrosinkinase med viktiga cellulära effekter; radiotinib i fas 2-studie vid Parkinsons sjukdom liksom vobociclib testas inom Parkinsons sjukdom samt inom multipel systematrofi-området.

Inom området passiv immunisering på **aggregationssidan**

Köpenhamn bjöd inte bara på "hygge" utan också ett riktigt härligt sensommarväder.



testas i fas 2 prasinezumab i en 5-årig pågående open label-studie och inom den aktiva immuniseringsstrategin testas *UB-312* i små fas 2-studier visavi såväl Parkinsons sjukdom som multipel systematrofi.

Flera arbeten pågår med att sänka koncentrationerna av extra- och intracellulärt alfasynuklein med hjälp av små molekyler. Minzasolmin är ett sådant där fas 1- och fas 2-studier är initierade, god tolerabilitet har visats. Syftet är att minska felveckningen av alfasynuklein. I fältet **Translation modulators** har buntanetap – en liten molekyl med förmåga att hämma flera olika toxiska proteiner nu landat i en fas 3-studie på Parkinsons sjukdom.

Vid betraktelse av målbild på **proteinsidan** är glukocerebrosidas intressant. GBA-mutationer är som nämnts en kritisk gen för detta protein/enzym. I fas 1-studier har rekombinant glukocerebrosidas injicerats i putamen med MR-guidad ultraljudsresonansteknik hos parkinsonpatienter.

RNA-sidan representerades i denna föreläsning av transkriptionsmodulatorer för antioxidanter, omaveloxolone (MOXIe study), godkänd (i USA, februari 2023) för användning vid Friedrichs ataxi. Transkriptionsmodulorn albuteol testas i fas 2 för att reglera gener för alfasynuklein. Redan 2003 visade sig detta (= salbutamol, sic!) öka levodopakänslighet och öka skelettmuskelmassa hos parkinsonpatienter.

De nya högtintressanta antisense oligonukleotiderna (ASO)

för att tysta utvalda partier av RNA har nyligen godkänts för behandling av ALS (Tofersen). Flera andra antisense oligonukleotider testas i tidiga faser vid Huntingtons respektive Parkinsons sjukdom.

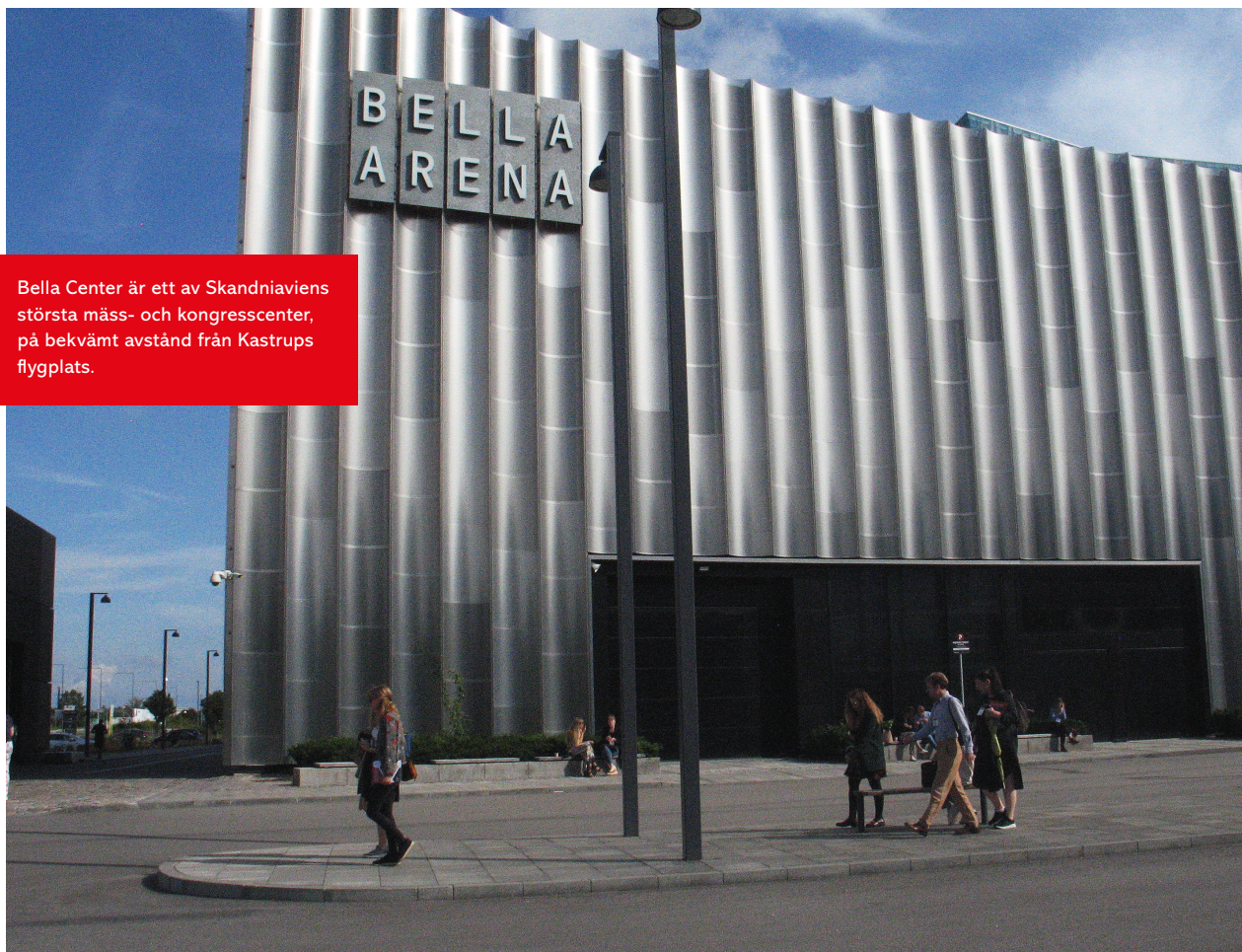
Slutligen målmolekyl **DNA** – här testas vektorburna molekyler för direkt påverkan på sjukdomslydiga delar av DNA-kedjan, såsom PR 001 mot GBA-genen och följaktligen testas mot GBA-parkison, AB 1001 injiceras bilateralt i striatum för reglering av cerebralt kolesterol. Cholesterol-24 hydroxylas är en bristvara hos patienter med Huntingtons sjukdom och försök görs nu med denna vektorburna gen-transferering för att reglera "brain cholesterol".

Intravenös vektorburen injektion av UX701 syftar till påverka på ATP7B-genen som spelar roll vid Wilsons sjukdom.

VARFÖR DENNA HÖGTEORETISKA PRIORITERING VID REFERAT FRÅN MDS 2023?

Detta är de framväxande målen och terapeutiska strategierna som kan förväntas i en nära framtid! GLP-1, alfasynuklein, GBA, LRRK2, c_abI visavi Parkinsons sjukdom; ASO, "splicing modifiers" för Huntingtons sjukdom. På banan finns nu godkända läkemedel med effekter på Friedrichs ataxi och ALS.

En viss frustration från patienter, organisationer och eko-



Bella Center är ett av Skandniviens största mäss- och kongresscenter, på bekvämt avstånd från Kastrups flygplats.

nomisk/politiska bidragsgivare inför de utmaningar som finns när genombrott inom terapiområdet fortsatt är svårforcerade. Pedagogiska modeller enligt ovan där de olika målen och medlen beskrivs systematiskt för de intra- och extracellulära angreppsförsöken är på sin plats, inte minst för att få en ökad förståelse för grundforskningens villkor.

GLOBAL BURDEN OF DISEASE

Kongressens sista dag ägnades delvis åt MDS nya globala inriktning. Olikskheterna över kontinenterna är slående! Kanske mycket beroende på ökad uppmärksamhet på diagnostiken, åldrande befolkningar, ökad industrialisering (jämför ovan), förfinade kriterier för diagnoser, har den globala procentuella prevalensen ökat med 200 procent i Latinamerika, Nordafrika och Mellanöstern samt östra delarna av Asien mellan åren 1990 och 2019. (Ou et al 2019, Dorsey et al 2018). Kina är världens största producent av pesticider. Data saknas i stor utsträckning i Centralasien, centrala Latinamerika, subsahariska Afrika (SSA). Epidemiologiskt stora utmaningar att allokera resurser, identifiera populationsvariationer (nyligen visat att ett par loci är mycket överrepresenterade vid genomsekvensering av afrikanska populationer!)

Till den vardagsnära problematiken hör avsaknad av tillgång till levodopa, inte sällan saknas statliga subventioneringar. Oförmåga att delta i kliniska studier på grund av att den vardag många lever i innebär oförmåga att ta sig till stu-

diecenter av olika orsaker. Endast 8 procent av forskningsdeltagarna inom Parkinsons sjukdom omfattas av icke-vita individer (michaeljfox.org).

I en atlas över länders resurser att hantera neurologiska sjukdomar har WHO delat in världen i sex regioner – många landsbygdsdominanta länder i tredje världen har 0 neurologer/100.000 invånare. I låginkomstländer är levodopa tillgängligt till 20 procent jämfört med 80–100 procent i höginkomstländer.

Telemedicinska insatser kan på sikt förbättra situationen: <https://www.movementdisorders.org/MDS-Africa/Asynchronous-Consultations-for-Movement-Disorders.ht>

En strålande redovisning med en perspektivförskjutning som kändes mycket nyttig.

Med dessa reflexioner avslutas härmed en kondenserad redovisning från ett inte så sällan svårforcerat fält med en globalt mycket omfattande "burden of disease" för såväl patienter som anhöriga.



ÖRJAN SKOGAR
MD, PhD
Neurologiska kliniken,
Skånes Universitetssjukhus