



 **Huntingtoncentrums informationskväll**  
- 28 maj 2019- 

18.00-18.40: Om sjukdomen och forskningsläget (Prof. Petersén)  
18.40-18.50: Riksförbundet Huntingtons sjukdom (RHS)  
18.50-19.30: Fika med besök på olika stationer  
- Huntingtonteam, forskningsteam, RHS  
19.30-20.10: Om olika symtom och behandlingsmöjligheter (Prof. Widner)  
20.10-20.30: Frågestund



**Huntingtoncentrum**  
www.Huntingtoncentrum.se  

Multidisciplinär klinik för familjer med Huntingtons sjukdom

Translationell forskning  Kliniska studier och prövningar

Kunskapscentrum

Huntingtoncentrum.se



**Huntingtoncentrum**  
Vård och forskning kring Huntingtons sjukdom  

HEM NYHETER LEDNING UPPBAG FORSKNING KLINIK LÄNKAR KONTAKT

Huntingtoncentrum


En centrumbildning med fokus på vård och forskning kring Huntingtons sjukdom, med syftet att utveckla vård och behandling för familjer med Huntingtons sjukdom och att föra forskning närmare den kliniska verksamheten.

Aktuellt




 

**Om Huntingtons sjukdom och forskningsläget!**

Åsa Petersén, MD PhD  
Professor i neurovetenskap och överläkare i psykiatri  
Huntingtoncentrum, Lunds universitet och Region Skåne  
**Huntingtoncentrums informationskväll, 28 maj 2019**

**Kvällens föredrag** 


- Huntingtongen
- Ärftlighet
- Sjukdomen
- Huntingtonmottagningen i Lund
- Förändringar i hjärnan
- Kliniska prövningar

**Lunds sjukdom?**

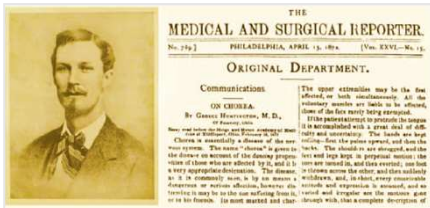
Johan Christian Lund – Chorea St Vito 1860

Lund, Johan Chr



Från Prof. Arvid Heiberg, Norge

### George Huntington, 1872



### Jakten på Huntingtongen



Nancy Wexler, Hereditary Disease Foundation

### Huntingtongen: 1993

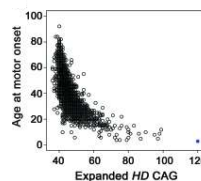
- Ökning av CAG i Huntingtongen orsakar Huntingtons sjukdom



CAG repeats:	
<26	Ingen risk
>40	HS
36-39	Risk att insjukna i HS

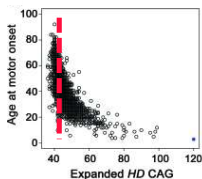
Mer CAG = tidigare sjukdomsdebut!

### Samband CAG och när sjukdomen ger påverkan på rörelser



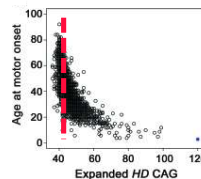
From Lee et al, Neurology, 2012

### Samband CAG och när sjukdomen ger påverkan på rörelser



From Lee et al, Neurology, 2012

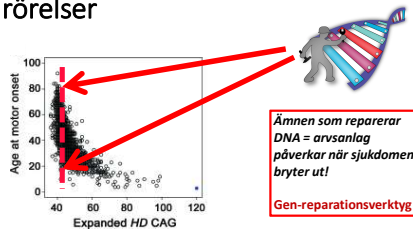
### Samband CAG och när sjukdomen ger påverkan på rörelser



Änner som reparerar DNA = arvsanlag påverkar när sjukdomen bryter ut!  
Gen-reparationsverktyg

Från Lee et al, Neurology, 2012: Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium, Cell, 2015 etc

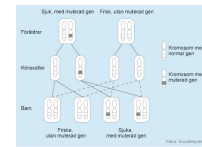
## Samband CAG och när sjukdomen ger påverkan på rörelser



Från Lee et al, Neurology, 2012: Genetic Modifiers of Huntington's Disease (GeM-HD) Consortium, Cell, 2015 etc

## Ärftlighet

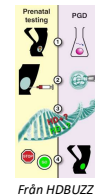
- 50% risk att ärva sjukdomen från sjuk förälder
- Om gentest visar förändring i Huntingtongen = kommer att insjukna någon gång under livet
- Om man ärver från pappan kan det bli fler CAG = tidigare sjukdoms början



- ✓ 27-35: **intermediate repeats**: Viss risk för att barn får fler CAG som då ger Huntingtons, spec > 33
- ✓ 10-15% av Huntington från ny "mutation"

## Genetisk testning

- För diagnos
  - Före symtom, "Pre-symtomatiskt"
    - Cirka 15%
- Före/Vid graviditet
  - Pre-implantatorisk genetisk diagnostik (PGD)
  - Fosterdiagnostik (vecka 10-12)



## Vad är Huntingtons sjukdom?

- Triad av besvär:
  - **Rörelser**: ofrivilliga rörelser och balanssvårigheter
  - **Tankar**: svårt att planera och att koncentrera sig
  - **Känslor**: depression och ångest

## Klinisk diagnos

- Diagnos Huntingtons sjukdom:
  - Typisk rörelsestörning och gentest
- **Rörelsestörning**:
  - Ofrivilliga rörelser (*Chorea*): 90%
  - Annan påverkan på rörelser
- Hur ovanligt är Huntingtons sjukdom? = 1 på 10.000
  - Ca 1000 personer i Sverige med diagnos
  - Flera tusen lever med risk att insjukna



## Ofrivilliga rörelser (chorea)



- Icke-repetitiva, dansliknande rörelser
- I ben och överkropp: intryck av påverkat tillstånd
- I muskler i huvud, nacke och diafragma:
  - Svårt att artikulera
  - Svårt att svälja
  - Grimaser
- Övergår senare till långsamma rörelser och stelhet

## Förändring i sättet att tänka & agera - kognitiva symtom-



- Minskad uppmärksamhet och koncentration
- Svårigheter med planering och organisation
- Svårt med förändringar
- Ökad impulsivitet
- Bristande insikt



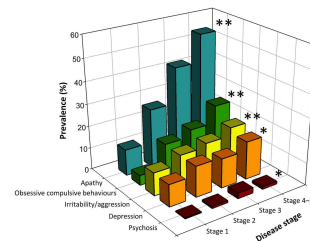
## Påverkade känslor- psykiska symtom



- Mycket vanligt
- Debut många år före motoriska symtom
  - Irritabilitet: 40-70%
  - Ångest: 30-60%
  - Apati: 30-80%
    - Bristande initiativförmåga, låg motivation
  - Depression: 30-70%
  - Självmodstankar: ca 20%
  - Tvångstankar och tvångshandlingar: 10-50%
  - Psykos: 3-10%



## Apati ökar under sjukdomen



Från van Duijn et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014

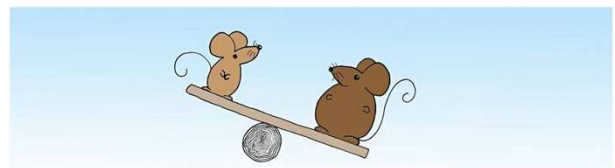
## Sömnstörning

- Vanligt med sämre sömn tidigt
- Påverkan på dygnsrytmen
- Studier i möss: Förbättrad sömn minskar sjukdomsbesvären



## Förändringar i kroppsvikt

- Högre BMI leder till långsammare sjukdomsförlopp!
- Tydlig viktnedgång i senare stadier
- Möss med Huntingtons sjukdom har viktpåverkan



## Behandling av Huntingtons sjukdom

- **Effektiv läkemedelsbehandling** finns mot psykiatriska och motor symptom (chorea)
- Information om sjukdomen och olika symptom
- God effekt av omvårdnadsåtgärder
- Specialiserad Huntingtonklinik med multidisciplinärt team

## Multidisciplinärt team för Huntingtons sjukdom

Neurolog och Psykiater  
 Neuropsykolog  
 Sjuksköterska  
 Kurator  
 Arbetsterapeut  
 Fysioterapeut  
 Logoped  
 Dietist  
 Klinisk genetiker  
 Genetisk vägledare



## Multidisciplinärt team för Huntingtons sjukdom

- Neurologimottagningen, Neurologiska kliniken, SUS, Lund
- Multidisciplinärt team med expertis kring HS
  - Psykiater: Åsa Petersén
  - Neurolog: Håkan Widner
  - Specialistsjuksköterska i neurologi /movement disorders: Jan Reimer
  - Kurator: Mia Cedersjö
  - Fysioterapeut: Ingrid Relander
  - Arbetsterapeut: Birgitta Sandlund
  - Dietist: Susanne Lewan
  - Logoped: Lucie Forester
  - Neuropsykolog: Vuko Walfrid
  - Sekreterare: Elisabeth Nilsson
  - Klinisk Genetik: Flera läkare samt genetisk vägledare: Ingela Landberg



## Huntingtonmottagningen, Lund

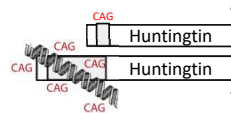


- Kontakt med ca 80 individer
- Läkarbesök hos psykiater: 1 dag/vecka
- Läkarbesök hos neurolog: neurologmottagning
- HD team: 1 dag/månad
- Gemensam mottagning med klinisk genetik
- Telefontid: Varje måndag 9-11 (sjuksköterska Jan Reimer)

Mer forskning behövs!



## Vad gör huntingtinämnet?

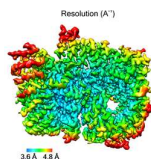


- Vanligt huntingtin: viktigt fosterstadiet
- Vid Huntingtons sjukdom
  - **Muterat huntingtin** gör skadliga saker i celler!

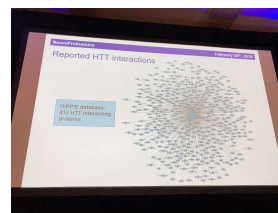
## Hur ser huntingtin ut?

Bild taget med  
kryo-elektronmikroskop

Från Guo et al., 2018  
Nature



## Huntingtin (HTT) har många partners- 413 st!

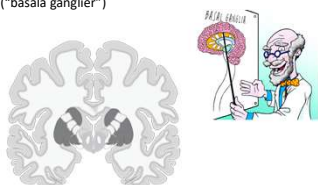


Vilka  
är viktiga?

Från Eric Wanker, Berlin

## Vad händer i hjärnan?

- Hjärnan fungerar sämre och minskar i storlek
  - Motorcentrum är påverkat ("basala ganglier")



## Vad orsakar påverkan på tankar och känslolivet?

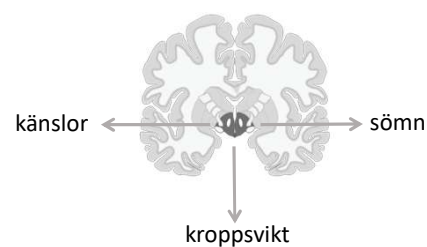
- Många olika faktorer
  - Psykiatriska och kognitiva symtom vanliga i befolkningen
  - Reaktion på svår situation och stress
  - Sömnstörning
  - Direkt orsakad av den sjuka Huntingtongen



## Huntingtons sjukdom

- Påverkan på rörelser 
- Kognitiva symtom 
- Psykiatriska symtom ?
- Sömn och kroppsvikt påverkan

## Hjärnans hormoncentral hypothalamus



### Vår forskning

The diagram illustrates the research process. On the left, a DNA double helix with expanded CAG repeats is shown. An arrow points to a brain cross-section, indicating the genetic basis of the disease. Another arrow points to a mouse model, representing preclinical studies. A final arrow points to a person with a clock and a scale, representing clinical research and symptom management.

### (Delar av) Forskargruppen TNU

- Simone Tonetto
- Rana Soylu-Kucharz
- Sanaz Gabery
- Rachel Cheong

"Team Huntingtoncentrum"  
Lundaloppet, 2019

### Potentiellt olika möjligheter att bromsa Huntingtons sjukdom

The diagram shows the central dogma of molecular biology: DNA (blue double helix) is transcribed into mRNA (yellow single strand), which is then translated into protein (purple chain). An arrow points to the mRNA stage, indicating where a potential intervention could occur. Below the diagram are icons for IKEA, a BILLY bookshelf, and a person sitting at a desk.

### Potentiellt olika möjligheter att bromsa Huntingtons sjukdom

This diagram is identical to the previous one, but with a red stop sign placed over the mRNA stage, symbolizing the inhibition of the disease process at that level. The icons for IKEA, BILLY, and a person at a desk are also present.

### Första studien i HD patienter: Ionis-HTTRx

- Tabrizi et al., *The New England Journal of Medicine*, 2019
- IONIS-HTTRx - Fas 1 /2 studie (Multicenter studie: PI: Prof Sarah Tabrizi, UCL, London; 46 patienter)
- ASO: antisense oligonucleotide: stoppar mRNA av huntingtin
  - 4 lumbalpunktions injektioner under 13 veckor

**mRNA**

- **Säker & tolerabel**
- **Minskade muterat huntingtin i likvor med ca 40%!**
- ....Roche: RG6042: Fas 3 studie pågår!

### Kliniska prövningar – Huntingtin sänkning

Company (Drug)	Modality (Delivery)	Alone selected	Clinical status
Roche (Roche)	ASO (Intrathecal)	No	Phase III enrolling in 2019
Wave (Wave)	ASO (Intrathecal)	Yes	Phase IIa started in 2017
uniCure (AMT-130)	AAV(mRNA) (Intracranial)	No	Phase III IND approved by FDA January 2019
Voyager (VY-HTT01)	AAV(mRNA) (Intracranial)	No	IND in 2019
PTC (tbc)	Small molecule (oral)	No	Preclinical
Shire (Takeda) (tbc)	AAV/ZFP (Intracranial)	Yes	tbc

CHDI konferens i Palm Springs Feb 25-28, -2019

## Generation-HD1



- Roche
- Fas 3 studie
- Potentiell effekt med sänkning av både **VANLIGT och MUTERAT HUNTINGTIN**
  - 660 patienter med manifest HD (80-90 sites, 15 länder)
  - 1/3 placebo, 1/3 aktiv dos varannan månad, 1/3 aktiv dos var fjärde månad
  - ALLA intratekala injektioner varannan månad i 2 år
  - Primary outcome
    - USA: Total functional capacity (TFC)
    - Europa: Composite Unified HD Rating scale (TFC, motor scores, kognitiva test)

## Precision-HD1 och Precision-HD2



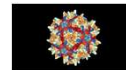
- Wave Life Science
- Fas 1b / 2a studie
- Personer som har SNP1 eller SNP2 i Huntingtongen (SNP=specifik gen-förändring)
- ASO injektioner med lumbal punktion
- Potentiell effekt med sänkning av bara **MUTERAT HUNTINGTIN**

“One and done”

## AMT-130



- UniQure
- Injektion av virusbärare i hjärnan med molekylärt redskap som är tänkt att sänka både **VANLIGT och MUTERAT HUNTINGTIN**
- Dessa virusbärare är säkra och används i andra kliniska prövningar
- FDA (Food and Drug Administration) godkände 2019 kliniska försök



Virusbärare:  
AAV: adeno-associerade virala vektorer

En tablett om dagen?



## PTC Therapeutics



- Litet molekylärt redskap som ges genom munnen
- När in i hjärnan i djur!!
- Påverkar RNA av HUNTINGTIN så att det bryts ner: minskar nivåer av **VANLIGT och MUTERAT HUNTINGTIN**





## Viktiga frågor



- Hur långt in i hjärnan når ASO's tillfört i ryggmärgsvätska?
- Vilka hjärnregioner är viktiga?
- Hur mycket vanligt huntingtin kan man minska utan negativa konsekvenser?
- Är effekten av muterat huntingtin bara en dosfråga?
- Hur sent i sjukdomen kan man ingripa?



## Fler kliniska prövningar!



- STAIR
  - "An Exploratory Phase II Study to Test the Safety, Tolerability, & Activity of a Novel Vasopressin 1a Receptor Antagonist (SRX246) in Irritable Subjects with HD" (Azevan Pharmaceuticals and NINDS NeuroNext program)
- HD-DBS
  - DBS: Djup hjärnstimulering i pallidum mot svåra motor symtom (50 individer i Österrike, Tyskland, Frankrike och Belgien)
- PACE-HD
  - (Physical Activity and Exercise Outcomes in Huntington's Disease) (120 individer i Tyskland, Spanien och USA).

## Huntingtons sjukdom



- Ärftlig CAG sjukdom
- Hjärnsjukdom
- Besvär med rörelser, tankar och känslor
  - Debut under hela livet
  - Leder till för tidig död, ingen bromsande behandling finns
- God symtomlindrande behandling för vissa symtom
- Multiprofessionellt omhändertagande viktigt
- Spännande forskning och kliniska prövningar

## Mer om Huntingtons sjukdom

