



Huntingtoncentrum i Lund bjuder in till:

### Informationskväll om Huntingtons sjukdom

Datum: Onsdag 11:e december, 2019

Tid: 18.00 -20.30

Plats: Belfragesalen, BMC D15, Klinikgatan 32, Lund

#### Program

- 18.00-18.30 Huntington's sjukdom och den senaste forskningen (Åsa Petersén, professor och överläkare i psykiatri)
- 18.30-18.45 Möjligheter till sociala insatser (Mia Cedersjö, socionom)
- 18.45-19.30 Kvällsfika med möjlighet att besöka olika stationer:
- Huntingtonteamet på Neurologimottagningen på Skånes universitetssjukhus presenterar sin verksamhet och svarar på frågor
  - Forskare på Lunds Universitet visar upp hjärnforskning i mikroskop
  - Riksförbundet för Huntingtons sjukdom (RHS) berättar om sin verksamhet
- 19.30-19.45 Genetisk fosterdiagnostik (Kajsa Nilsson, specialistläkare inom klinisk genetik)
- 19.45-20.00 Riksförbundet för Huntingtons sjukdom (Carina Hvalstedt och Katarina Holmsten, RHS)
- 20.00-20.30 Frågestund (Håkan Widner, professor och överläkare i neurologi)



LUND  
UNIVERSITY



# Huntingtons sjukdom och den senaste forskningen

Åsa Petersén, *MD PhD*

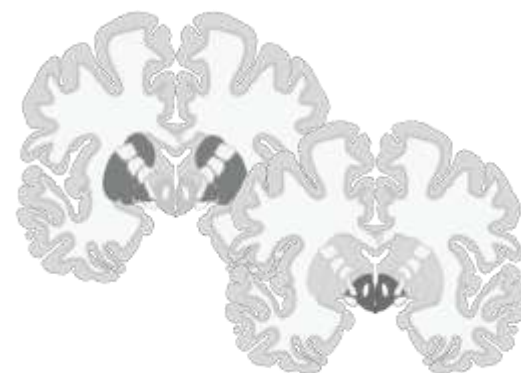
Professor i neurovetenskap och överläkare i psykiatri

Huntingtoncentrum, Lunds universitet och Region Skåne

**Huntingtoncentrums informationskväll, 11 december, 2019**

# Kvällens föredrag

- Huntingtoncentrum
- Ärftlighet
- Sjukdomen
- Huntingtonmottagningen i Lund
- Forskning om hjärnan
- Kliniska prövningar



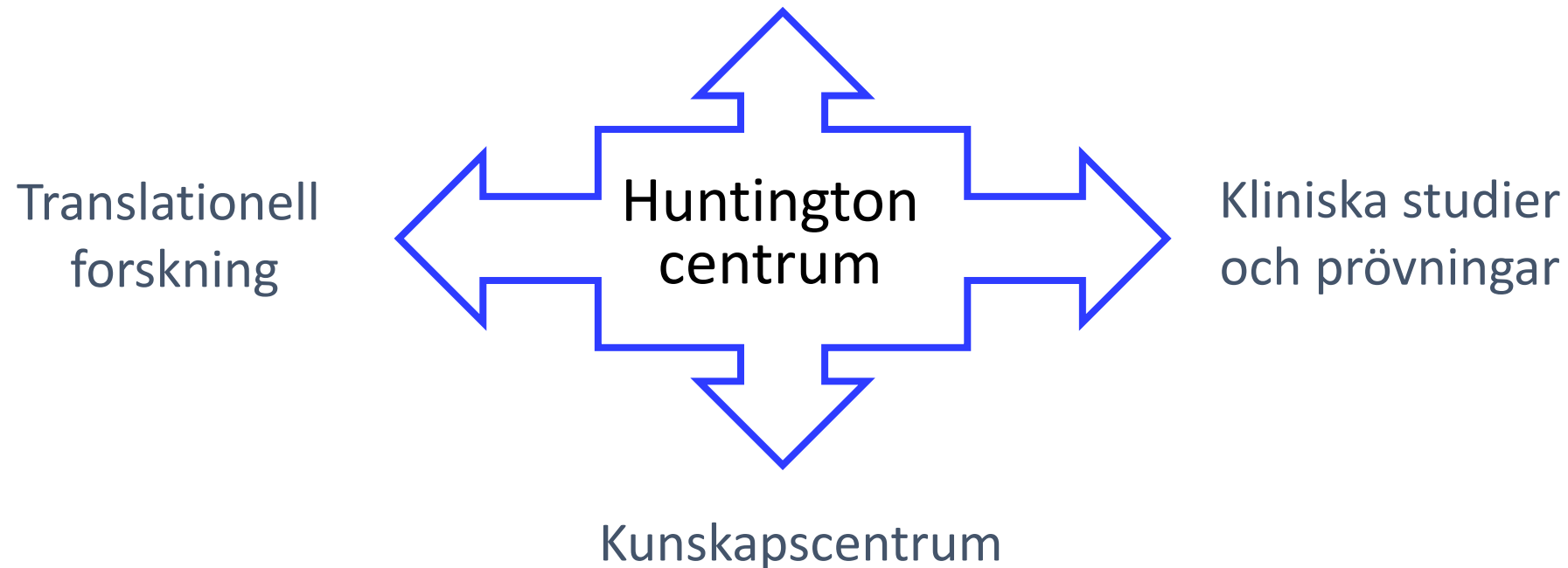
# Huntingtoncentrum

[www.Huntingtoncentrum.se](http://www.Huntingtoncentrum.se)



*- Vision -*

Multidisciplinär klinik för familjer med Huntingtons sjukdom



# Styr och referensgrupp för Huntingtoncentrum

## Styrgrupp:

- **Åsa Petersén (ordförande)** – Professor i Neurovetenskap, Institutionen för experimentell medicinsk forskning, Lunds universitet; Överläkare i psykiatri, VO Vuxenpsykiatri Lund, Förvaltning Psykiatri och habilitering.
- **Håkan Widner** – Adjungerad Professor i Neurologi, Institutionen för kliniska vetenskaper Lund, Lunds universitet; Överläkare i neurologi, VO Neurologi och rehabiliteringsmedicin, SUS.
- **Richard Frobell** – Docent i experimentell ortopedi, Leg. Sjukgymnast, Verksamhetschef Forskning, Utbildning & Utveckling (FoUU) Skånes sjukhus Nordväst, Region Skåne.
- **Jesper Petersson** – Docent i neurologi, Överläkare i neurologi, Verksamhetschef VO Neurologi och rehabiliteringsmedicin, SUS
- **Eva-Lena Brönmark** – Leg. Sjuksköterska, Verksamhetschef VO Vuxenpsykiatri Lund, Förvaltning Psykiatri och habilitering.
- **Catarina Lundin** – Docent i Klinisk genetik, Överläkare och sektionschef i Klinisk genetik, VO Klinisk genetik och patologi, Division Labmedicin, Medicinsk service.
- **Isabella Björkman-Burtscher** – Professor i neuroradiologi, Göteborgs universitet; Överläkare i neuroradiologi, Göteborg.
- **Maria H Nilsson** – Docent i sjukgymnastik, Universitetslektor i sjukgymnastik, Institutionen för Hälsovetenskaper, Lunds universitet; Leg. Sjukgymnast, Enhetschef för Minneshälsan mottagningen, VO Minnessjukdomar, SUS.

## Referensgrupp:

- **Carina Hvalstedt** (Psykiatrisjuksköterska, Riksförbundet Huntingtons sjukdom)
- **Fredrik Blomstrand** (Docent, Industrirepresentant, CNS Lead Benelux and Nordic, TEVA)

**Administratör:** Jenny Månsson, Institutionen för experimentell medicinsk forskning, Lunds universitet

# Kvällens föredrag

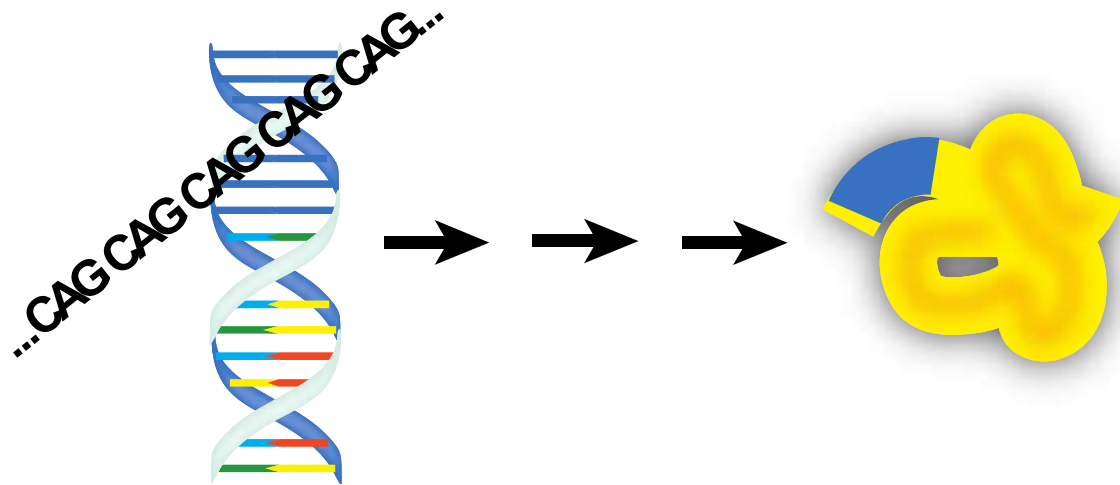
- Huntingtoncentrum
- **Ärftlighet**



# Ärftlighet

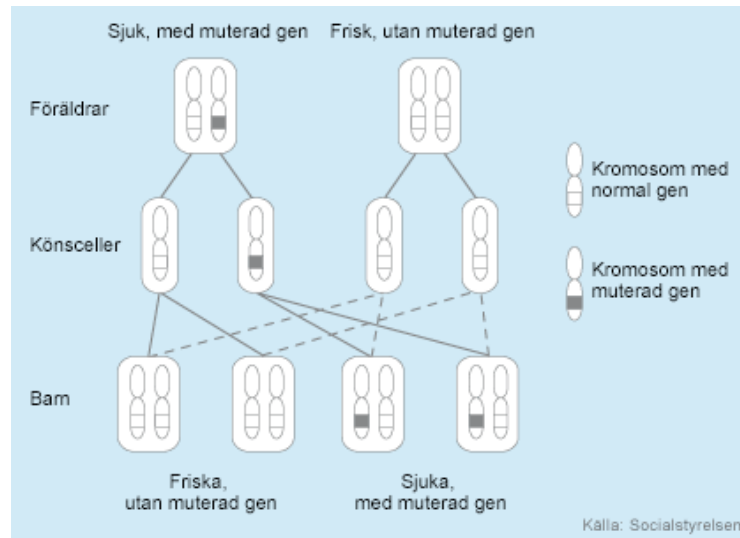
Huntingtons sjukdom orsakas alltid av **ökad CAG repetition i Huntingtongenen**

- 40 eller mer: Huntingtons sjukdom
- 36-39: ökad risk



# Ärftlighet

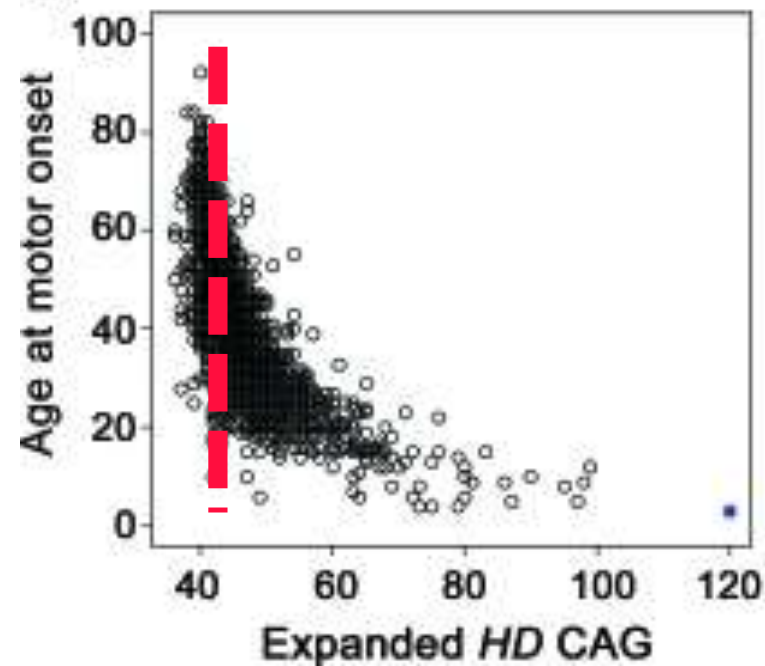
- 50% risk att ärva sjukdomen från sjuk förälder
- Om gentest visar förändring i Huntingtongen = kommer att insjukna någon gång under livet
- Om man ärver från pappan kan det bli fler CAG = tidigare sjukdomsbörjan



Figur. Autosomal dominant nedärvning

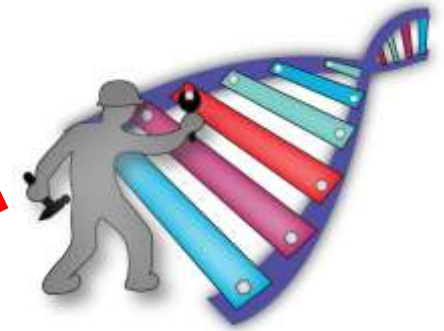
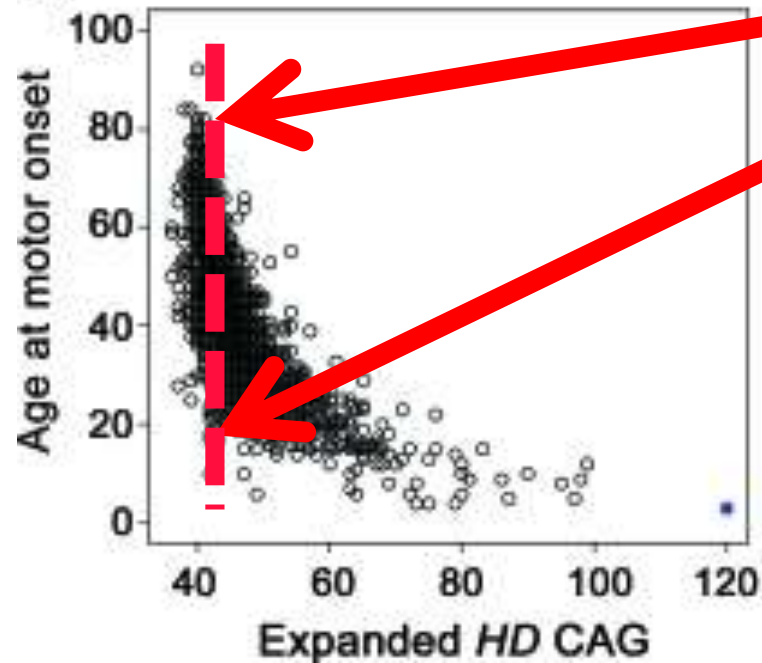


# Samband CAG och när sjukdomen ger påverkan på rörelser



*From Lee et al, Neurology, 2012*

# Samband CAG och när sjukdomen ger påverkan på rörelser



*Ämnen som reparerar  
DNA = arvsanlag  
påverkar när sjukdomen  
bryter ut!*

**Gen-reparationsverktyg**

# Mosaicism i kroppen vid Huntington sjukdom!

Samma arvsanlag  
(= gen) i alla  
celler i kroppen



**Olika många CAG i olika  
celler vid Huntington!**



# Mosaicism vid Huntington sjukdom

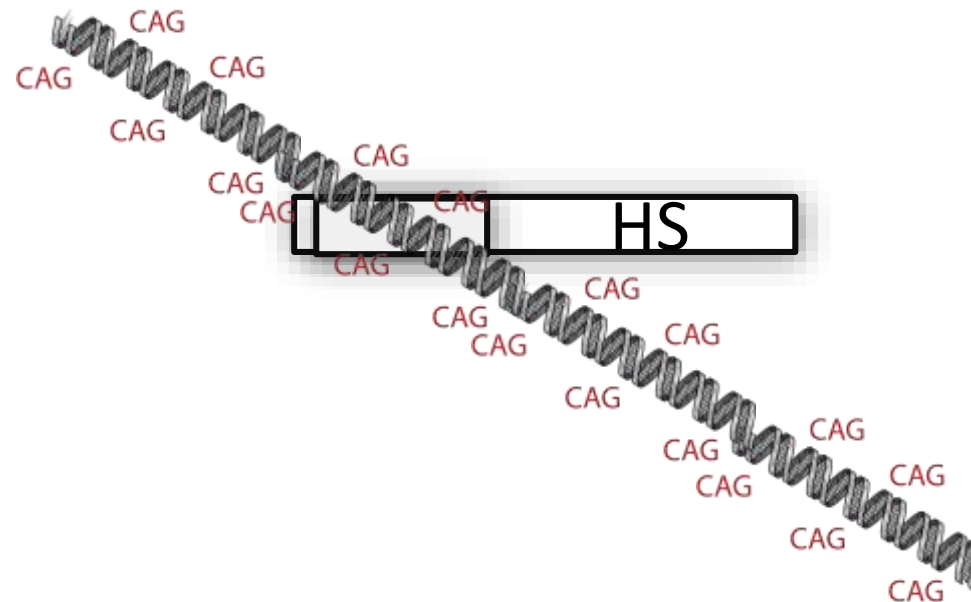
Ex. CAG 45

Blodprov



Vissa hjärnceller har CAG >500!

Känslig hjärncell



*...Egentligen känt sedan 1990-talet...*

# Mosaicism vid Huntington sjukdom

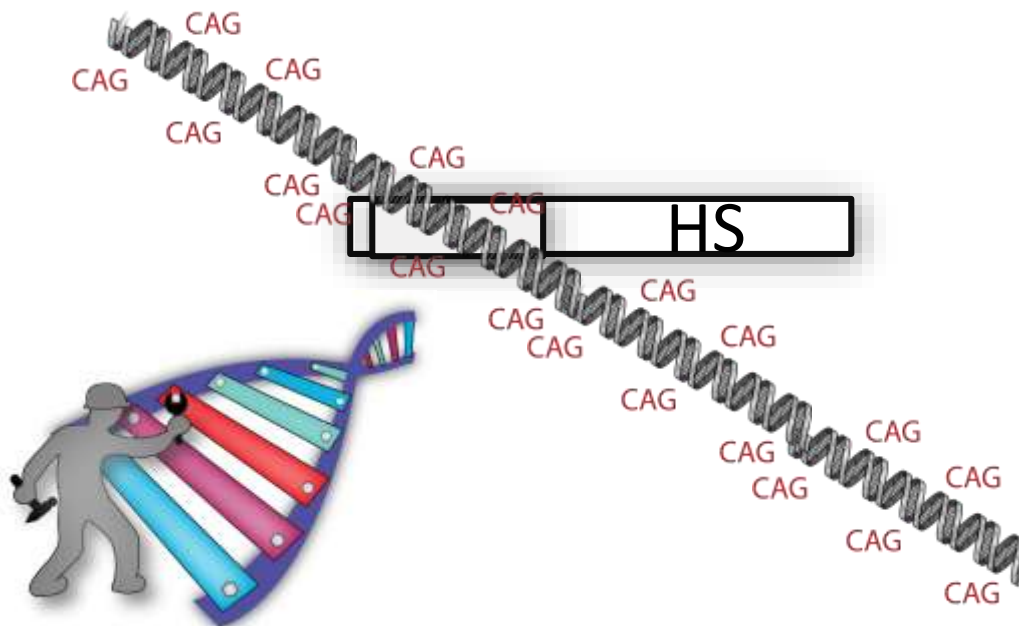
Ex. CAG 45

Blodprov



Vissa hjärnceller har CAG >500!

Känslig hjärncell

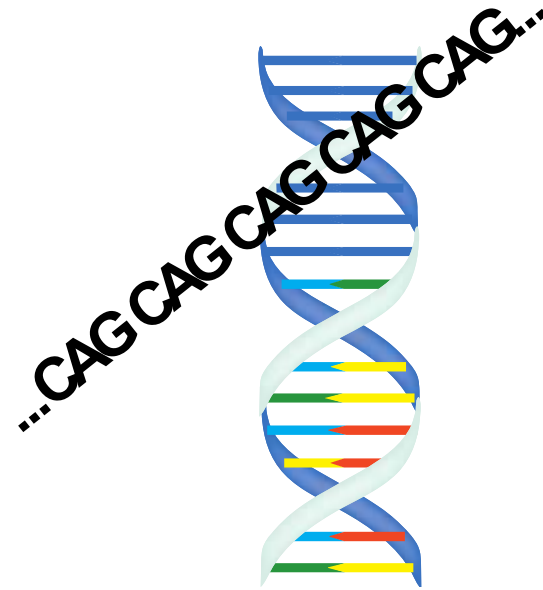


Gen-reparationsverktyg kan vara involverade! ?

- ✓ 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"

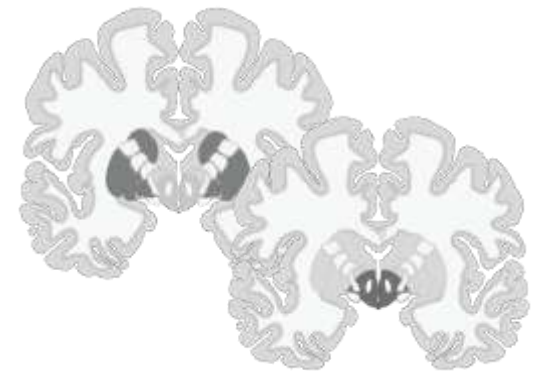
# Genetisk testning

- För diagnos
- Före symtom, "Pre-symptomatiskt"
  - Cirka 15%
- Före/Vid graviditet



# Kvällens föredrag

- Huntingtoncentrum
- Ärftlighet
- **Sjukdomen**



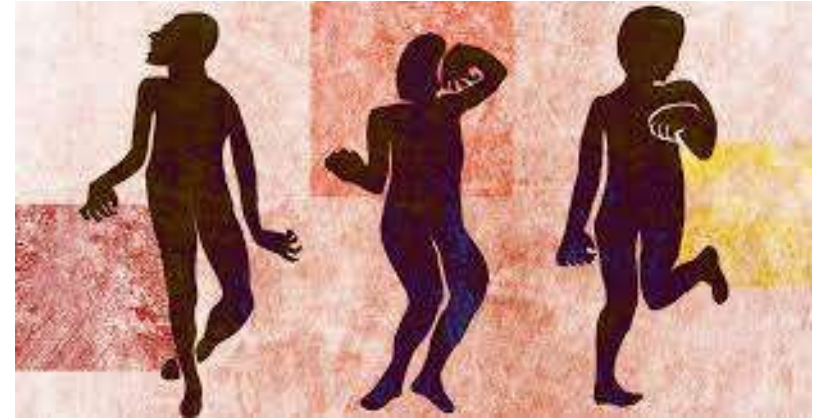


# Vad är Huntingtons sjukdom?

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

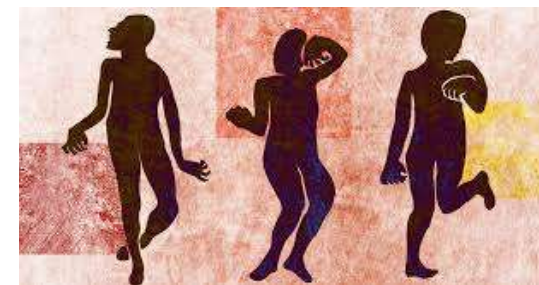
# Klinisk diagnos

- Diagnos Huntingtons sjukdom:
  - Typisk rörelsestörning och gentest
- **Rörelsestörning:**
  - Ofrivilliga rörelser: 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



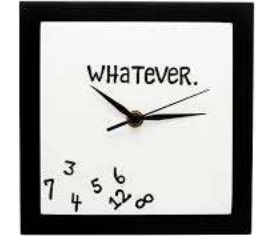
# Ofrivilliga rörelser (chorea)

- 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
  - Ångest
  - Apati (bristande initiativförmåga, låg motivation)
  - Depression
  - Självmordstankar
  - Tvångstankar och tvångshandlingar
  - Psykos



# Sömnstörning

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



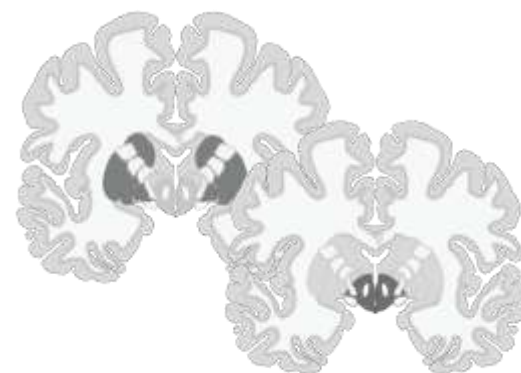
# Förändringar i kroppsvikt

- **Tydlig viktnedgång** i senare stadier
- **Högre vikt** leder till långsammare sjukdomsförlopp!



# Kvällens föredrag

- Huntingtoncentrum
- Ärftlighet
- Sjukdomen
- **Huntingtonmottagningen i Lund**





# Huntingtonmottagningen, Lund

- Plats: Neurologimottagningen, vån 9, Blocket
- Kontakt med ca 80 individer, SUS
- Läkarbesök hos psykiater: 1 dag/vecka
- Läkarbesök hos neurolog: neurologmottagning
- HD team: 1 dag/månad
- Gemensam mottagning med klinisk genetik
- Telefontid: Varje torsdag 9-11 (sjuksköterska Camilla Svensson)



# Multidisciplinärt team för Huntingtons sjukdom

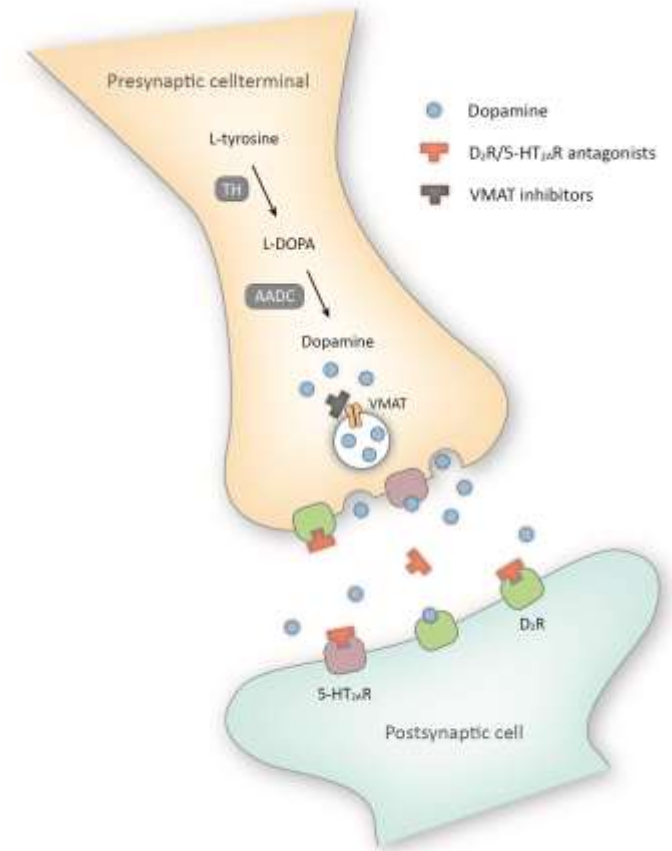
- Psykiater: Åsa Petersén
- Neurolog: Håkan Widner
- Specialistsjuksköterska i neurologi /movement disorders: Camilla Svensson (Jan Reimer)
- Kurator: Mia Cedersjö
- Fysioterapeut: Ingrid Relander
- Arbetsterapeut: Birgitta Sandlund
- Dietist: Susanne Lewan
- Logoped: Lucie Forester
- Neuropsykolog: Ia Rorsman, Hanna Ljung (Vuko Walfrid)
- Sekreterare. Elisabeth Nilsson
- Klinisk Genetik: Flera läkare samt genetisk vägledare: Ingela Landberg

# Behandling av Huntingtons sjukdom

- **Effektiv läkemedelsbehandling** finns mot psykiatriska och motor symptom (chorea)
- Information om sjukdomen och olika symtom
- God effekt av omvårdnadsåtgärder

# Läkemedelsbehandling för HS

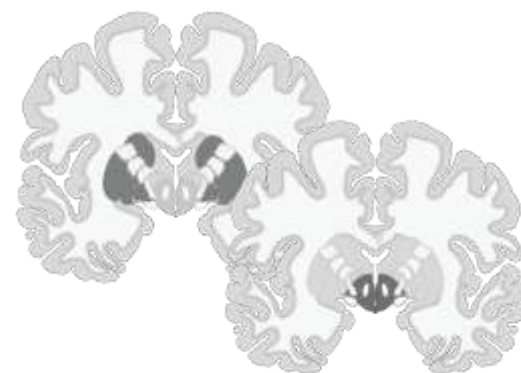
- Motorsymtom (chorea)
  - Tetrabenazine och deutetabenazine (evidens finns)
    - VMAT2 inhibitor
  - Atypiska neuroleptika
    - risperidon, olanzapin
- Psykiska symtom
  - SSRI
    - sertralin
  - Mirtazapin
  - Atypiska neuroleptika
- Sömnstörning
  - Sömnmedicinering



Från Weydt and Petersén  
Clinical Handbook of Neurology, 2019

# Kvällens föredrag

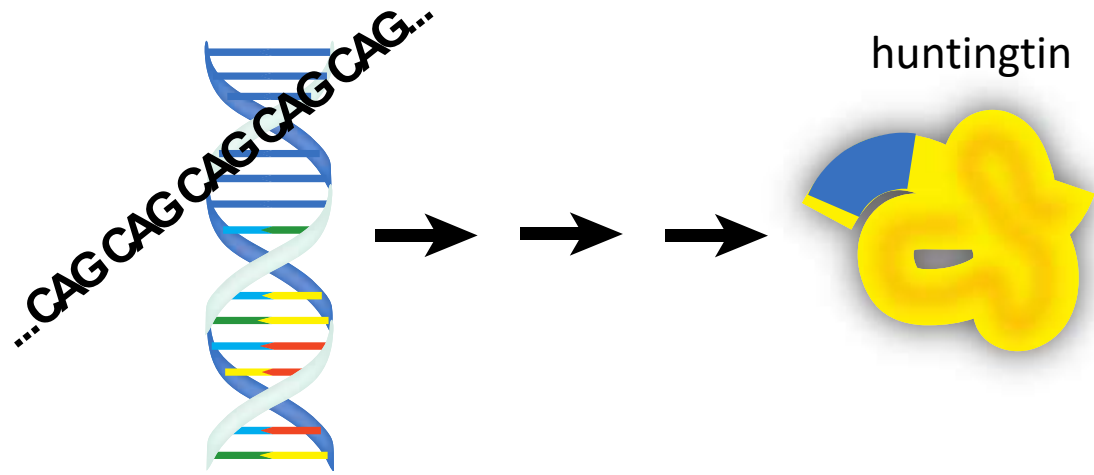
- Huntingtoncentrum
- Ärftlighet
- Sjukdomen
- Huntingtonmottagningen i Lund
- **Forskning om hjärnan**



Mer forskning behövs!

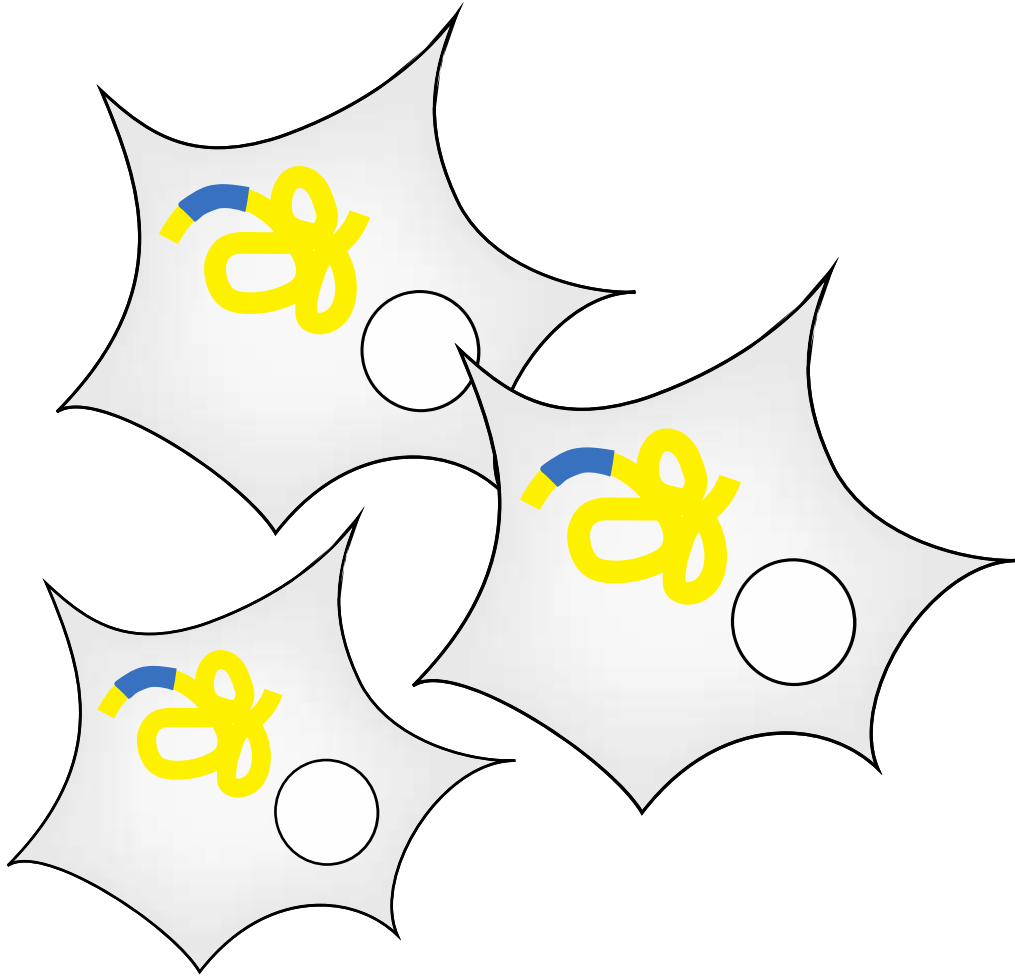


# Vad gör huntingtinämnet?



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

# Huntingtin finns i alla celler

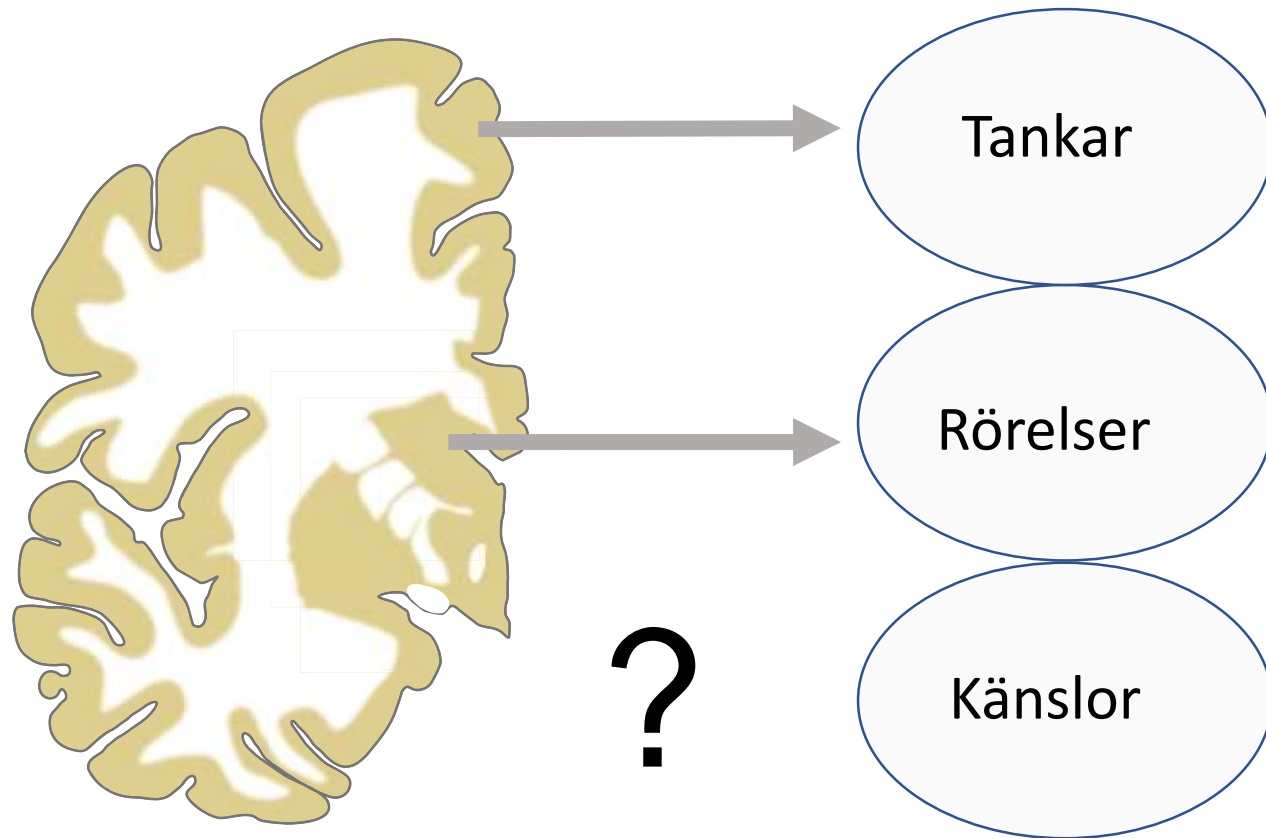


...men vissa är särskilt känsliga!





# Huntingtons sjukdom

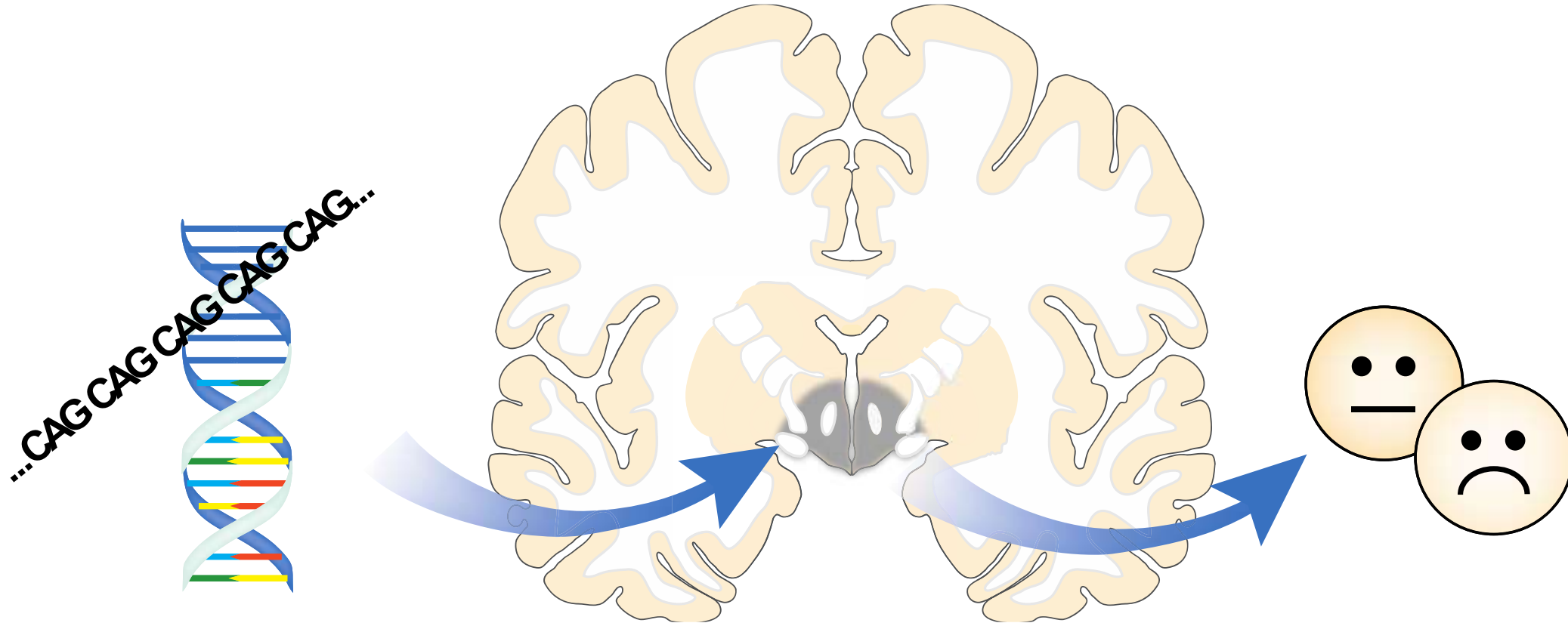


# Vad orsakar påverkan på tankar och känslolivet?

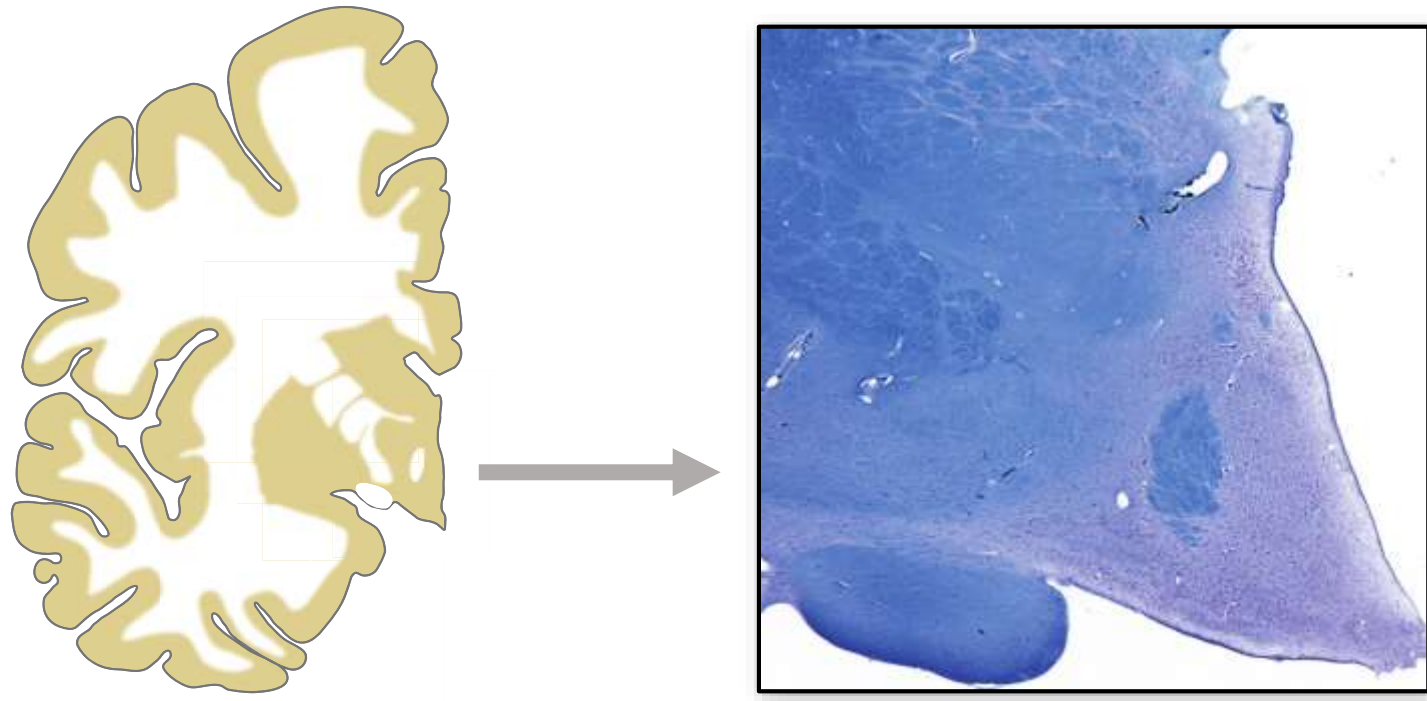
- Många olika faktorer
  - *Psykiatriska och kognitiva symtom vanliga i befolkningen*
  - Reaktion på svår situation och stress
  - Sömnstörning
  - Direkt orsakad av den sjuka Huntingtongen



# Koppling hypotalamus och psykiska symtom



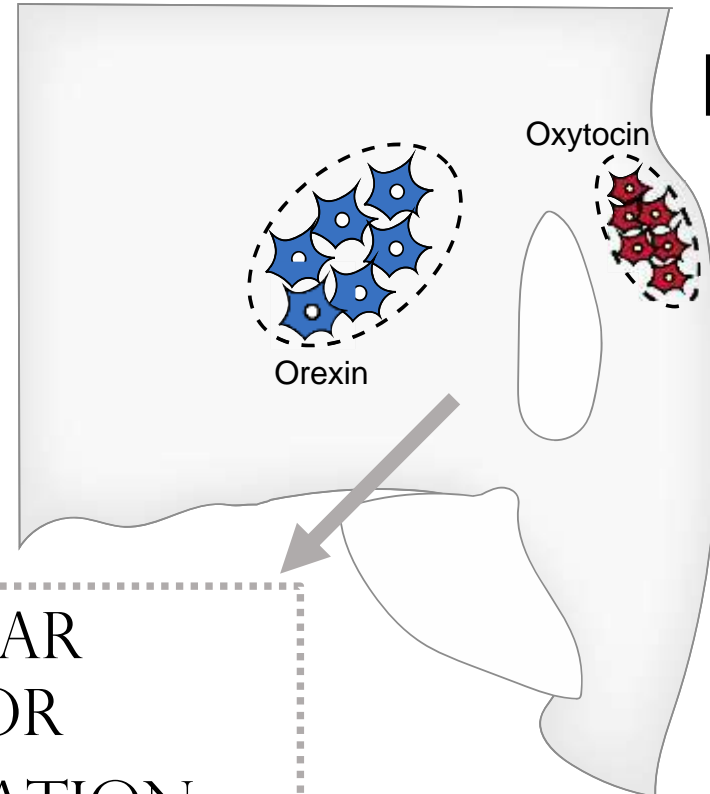
# Hypotalamus i mikroskopet



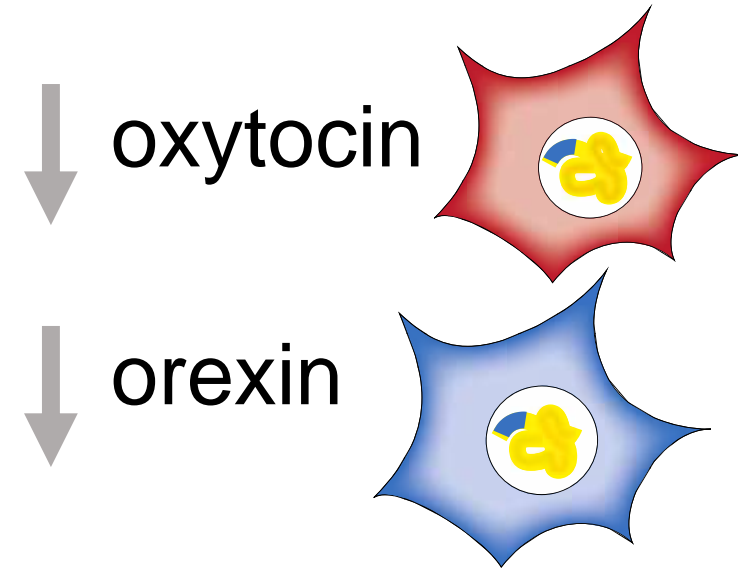
# Känsloreglerande ämnen är minskade



Dr. Sanaz Gabery



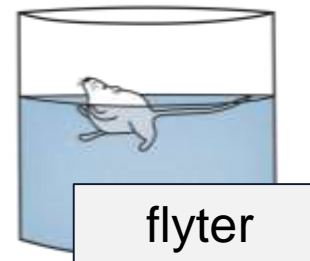
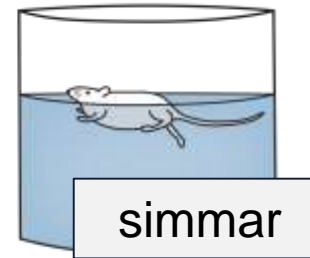
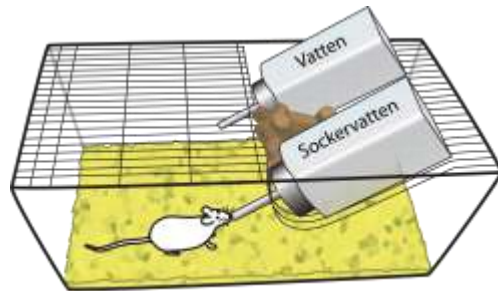
## Huntingtons sjukdom



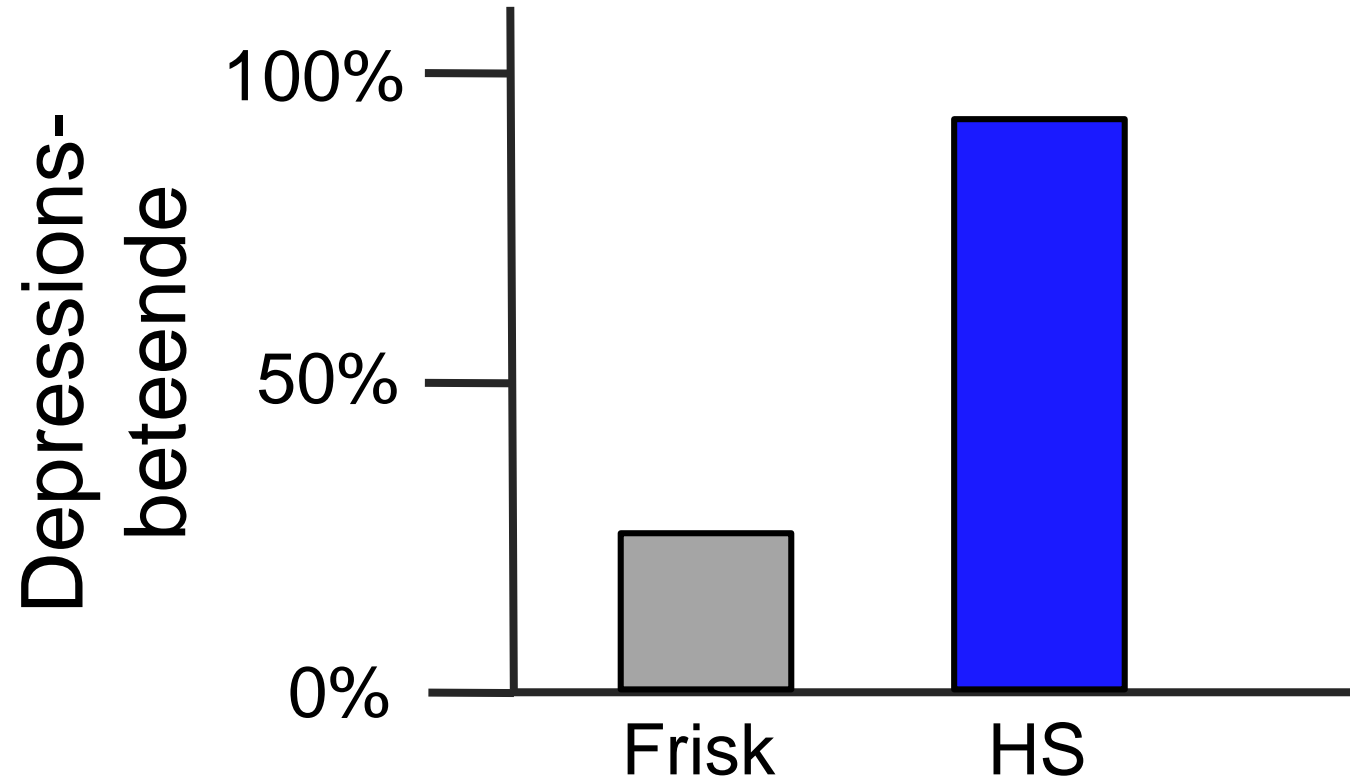
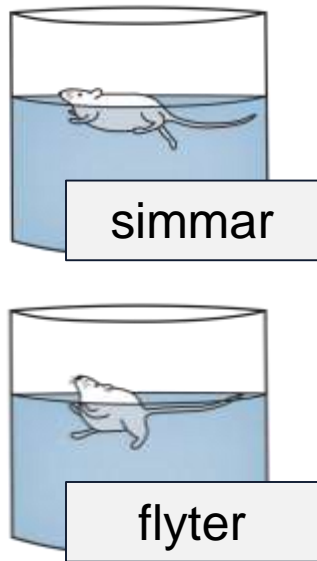
- REGLERAR KÄNSLOR
- MOTIVATION
- SOCIALT SAMSPEL

# Har Huntingtonmöss psykiska symtom?

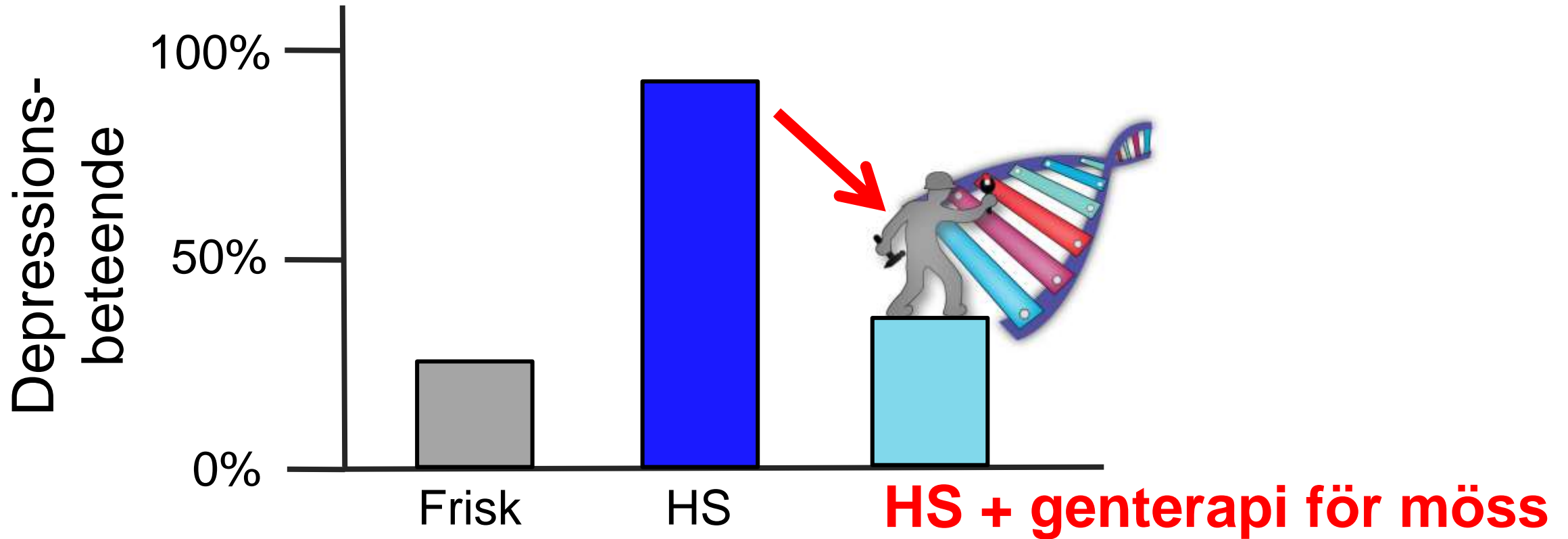
## Tester för depressivt beteende



# Huntingtonmöss får depression



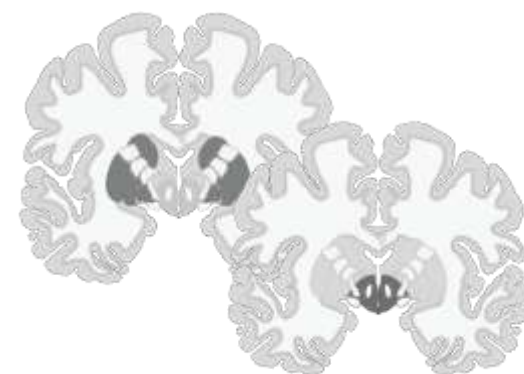
# Koppling hypotalamus och depression





# Kvällens föredrag

- Huntingtoncentrum
- Ärftlighet
- Sjukdomen
- Huntingtonmottagningen i Lund
- Forskning om hjärnan
- **Kliniska prövningar**

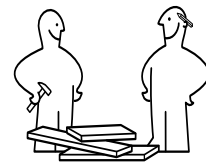
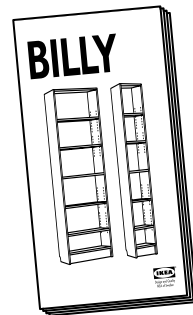
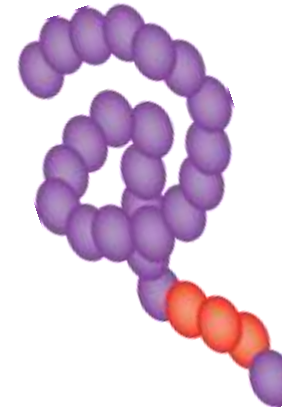
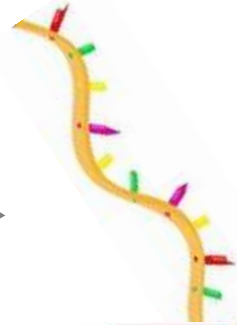


# Potentiellt olika möjligheter att bromsa Huntingtons sjukdom

DNA

mRNA

protein



# Kliniska prövningar


## – Huntingtin sänkning

*Generation-HD*

*Precision-HD*

Pipeline for HTT lowering modalities

Company (Drug)	Modality (Delivery)	Allele selective	Clinical status
Roche (RG6042)	ASO (Intrathecal)	No	Phase III enrolling in 2019
Wave (WVE-120101) (WVE-120102)	ASO (Intrathecal)	Yes	Phase Ib/IIa started in 2017
uniQure (AMT-130)	AAV(miRNA) (Intracranial)	No	Phase I/II IND approved by FDA January 2019
Voyager (VY-HTT01)	AAV(RNAi) (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 sänking 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

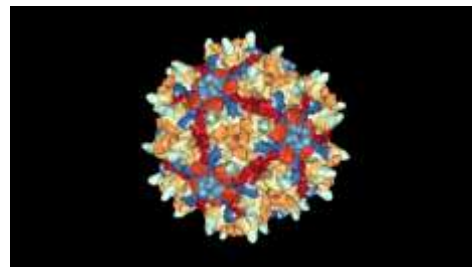
- Wave Life Science
- Fas 1b / 2a studie
- Personer som har SNP1 eller SNP2 i Huntingtongen (SNP=specifik gen-förändring)
- ASO injektioner med lumbal punktion
- Potentiell effekt med sänkning av bara **MUTERAT HUNTINGTIN**

“One and done”

# AMT-130

uniQure  
The leader in gene therapy

- 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

# Viktiga frågor



- Hur långt in i hjärnan når molekyler 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).

# Sammanfattningsvis

- Huntingtons sjukdom
  - Besvär med rörelser, tankar och känslor
  - Debut under hela livet
- God symtomlindrande behandling för vissa symtom
- Multiprofessionellt omhändertagande viktigt
- Ny forskning om Huntingtongen och hjärnan
- Flera kliniska prövningar pågår



# Mer om Huntingtons sjukdom



*Advancing Research, Conducting Trials, Improving Care*

