

**PRESSMEDDELANDE FRÅN ALS-FORSKARGRUPPEN VID
UMEÅ UNIVERSITET OCH NORRLANDS UNIVERSITETSSJUKHUS**

Umeå 2020-07-12

#I två läkemedelsstudier har två olika metoder för genterapi mot ALS utvärderats. I en av studierna har vi medverkat. Huvudsyftet med studierna var studera läkemedlens säkerhet och inte deras effekt mot ALS sjukdomen. Särskilt i ena studien framkom resultat som kan tolkas som tydliga effekter mot underliggande skadeprocess vid ALS. Uppföljande större studier för att närmare utreda effekt av läkemedel mot ALS förorsakad av SOD1-gen mutation pågår.#

Om Amyotrofisk Lateral Skleros (ALS)

Amyotrofisk lateral skleros (ALS) är en gemensam beteckning för en grupp sjukdomar där de nervceller (sk motorneuron) i hjärnan, hjärnstammen och ryggmärgen som styr kroppens skelettmuskler dör. Om en muskel inte får några nervimpulser försvagas den och förtvinar.

Sjukdomen börjar oftast smygande (eller mer sällsynt plötsligt) med svaghet i tex tungan, en hand, en arm eller ett ben. Så småningom sprids symtomen och skelettmuskulaturen i resten av kroppen förlamas och förtvinar succesivt. Patienten avlider vanligen av koldioxidnarkos eller lunginflammation när andningsmuskulaturen försvagas. Det finns flera varianter av ALS sjukdom med något olika symtom och överlevnadstid. Tidigare var medelöverlevnadstiden utan behandling bara 26 månader men enstaka patienter lever tio år eller längre, ett exempel är astrofysikern Stephen Hawking. Numera finns en bromsmedicin (riluzol/rilutek) som gör att sjukdomen utvecklas något långsammare om den sätts in i ett tidigt stadium men effekten är begränsad. På flera större sjukhus finns ALS-team som tar hand om patienter och anhöriga och ombesörjer stöd och hjälpmedel.

Sjukdomen beskrevs första gången 1830 av den engelske anatomen Sir Charles Bell. I flera artiklar 1869-1881 beskrev den franske neurologen Jean-Martin Charcot sjukdomen och gav den namnet *sclérose latérale amyotrophique*, SLA.

Den första dokumenterade ALS-patienten i Norden är Johannes Mörtsell, kyrkoherde i Stensele i Västerbotten, som avled 1888 i Uppsala.

I Sverige drabbas drygt 200 personer årligen av ALS. Den vanligaste patienten är en man i 50-70 års ålder men ALS har rapporterats i alla åldersgrupper. Risken att drabbas av sjukdomen är $\approx 1/400$ för män och $\approx 1/500$ för kvinnor. Vi räknar med att det nu finns minst 700-800 ALS patienter i Sverige och mer än 38000 i Europa.

Kända personer som har drabbats inkluderar skådespelaren David Niven, baseballspelaren Lou Gehrig, astrofysikern Stephen Hawking, diktatorn Mao Tse-tung, kompositören Dmitrij Sjostakovitj, konstnären Jörg Immendorf och jazzmusikern Charles Mingus. I Sverige har sjukdomen blivit känd ffa genom att den drabbat TV-personligheterna Maj Fant och Ulla-Carin Lindquist, bandyspelaren Håkan Sundin, konstnären och grafikern Kerstin Abram-Nilsson samt skådespelaren Maria Eggers.

Orsaken till ALS är oftast okänd. Hos cirka 10-15% av alla med ALS förekommer sjukdomen hos en närstående släkting och denna form betecknas familjär ALS (FALS). Övriga fall betecknas som sporadisk ALS (SALS). Det finns olika nedärvningsmönster i olika släkter och det kan ibland vara svårt eller omöjligt att bedöma sjukdomsriskerna för andra i släkten. I dag har vi kännedom om 37 ärftliga anlag (= sjukdomsgener) som ökar risken för att drabbas av ALS. Det är förändringar (så kallade mutationer) i gener som betecknas *SOD1*, *C9orf72HRE*, *TARDBP*, *FUS*, *OPTN*, *ALSIN*, *UBQLN2*, *Angiogenin*, *TBK1*, *NEK1* mfl. Mutationer i dessa gener finns hos ca hälften av alla patienter med FALS diagnos och 5-8% av patienter med SALS diagnos. Vanligast bland patienter i Sverige är mutationer i *C9orf72HRE*- och *SOD1*-genen som vi hittar hos 10-14% respektive 5-6% av alla undersökta patienter. Orsaken till ALS hos övriga patienter är okänd.

Aktuella studier:

SOD1-genen innehåller den genetiska koden för hur kroppen ska bilda *SOD1* protein. *SOD1* proteinet finns i alla celler i kroppen hos alla levande organismer. Det har som funktion att neutralisera fria syreradikaler (toxiska ämnen som bildas i ämnesomsättningen). För 27 år sedan rapporterade forskare på Harvard att de hade upptäckt mutationer i genen för *SOD1* hos enstaka patienter med FALS. Det var första gången som någon upptäckt en möjlig orsak till en typ av ALS. Denna upptäckt utlöste en "jakt" på mutationer i *SOD1*-genen som orsak till ALS. Sedan dess har 217 olika mutationer i *SOD1*-genen hittats hos ALS patienter över hela världen och 13 av dessa har upptäckts hos patienter i Sverige. Vissa mutationer finns bara i en FALS familj medan andra mutationer är vanligt förekommande och finns hos många familjer. Mutationen med beteckningen D90A (vilket innebär att skadan finns i *SOD1* proteinets position 90) är den vanligast förekommande i världen. Vi upptäckte mutationen 1993 hos familjer i Norrland, Västmanland och Stockholm och sedan dess har den påvisats i nästan alla Europeiska länder, Nordamerika och även i Mongoliet. Alla D90A *SOD1* patienter tycks ha en gemensam släkting för minst 18 000 år sedan. Placeringen av mutationen i *SOD1* är viktig för vilken typ av ALS sjukdom patienten utvecklar. Hos patienter med ALS förorsakad av D90A *SOD1* börjar symtomen alltid i benen och utvecklar sig långsamt över många år medan symtomen hos patienter med mutation A4V *SOD1* (som finns i Mellansverige) börjar plötsligt i en hand, en arm, ett ben eller i svalget för att sedan snabbt sprida sig till hela kroppen. Medelöverlevnadstiden för ALS förorsakad av A4V *SOD1* är endast cirka ett år. Mutationen A4V *SOD1* är ovanlig i Europa medan ALS förorsakad av A4V *SOD1* den vanligaste typen av ärftlig *SOD1*-ALS i USA.

Redan 1993-94 upptäckte vi i prov från Nordiska patienter med D90A *SOD1* mutation att de hade normal förmåga att neutralisera fria syreradikaler. Hur mutationer i *SOD1* förorsakar ALS har länge varit en gåta. Under åren 2003-2005 upptäckte vi och andra forskargrupper att det finns klumpar av *SOD1* protein inne i motornervecellerna hos obducerade ALS patienter och att *SOD1* proteinet i dessa klumpar hade antagit en annorlunda form, det var felveckat. För att utöva sin normala funktion måste ett protein ha en ytterst specifik 3D form (konformation) och detta gäller även normalt *SOD1*. Vi upptäckte att olika

mutationer gav upphov till felveckade SOD1 protein med olika former. Så småningom lyckades vi isolera felveckat protein – först från sk transgena möss (= möss som har fått en muterad *SOD1*-gen transplanterad från en FALS patient) och senare från ryggmärgen på obducerade patienter. Med mikroteknik injicerade vi ytterst små mängder av felveckat SOD1 protein i ryggmärgen på 100 dagar gamla friska möss. Kring 60-80 dagar senare insjuknade mössen i ALS sjukdom med nybildning av felveckat SOD1 protein genom musens hela motoriska nervsystem. Vi hade visat att felveckat SOD1 protein gav upphov till ALS. Vi såg att felveckat SOD1 protein kunde förflytta sig från cell till cell och påverka normalveckat SOD1 protein till att bryta sin konformation och bilda giftiga klumpar av SOD1 (detta kallas för prionhypotesen som orsak till ALS). En viktig upptäckt var att ju mer SOD1 protein (både normalt och felveckat) som fanns i cellerna desto tidigare och snabbare var utvecklingen av sjukdomen. Vi fann även att motornervcellerna hos obducerade patienter som inte hade någon mutation i *SOD1*-genen kunde innehålla stora mängder icke-muterat SOD1 protein med en felveckning liknande den vi ser hos patienter med D90A SOD1 mutation. Det finns därför skäl att tro att SOD1 molekylen på något sätt är involverad i många - kanske alla - typer av ALS sjukdom.

Våra resultat bekräftades av amerikanska och kanadensiska forskare och väckte stort intresse hos läkemedelsindustrin. Två möjligheter till ny och mer effektiv behandling öppnades:

- I. går det att stabilisera SOD1 protein så det inte felveckar och bildar SOD1-prioner?
- II. är det möjligt att minska mängden av SOD1 protein (både muterat och icke-muterat) som är byggstenen för bildande av SOD1 prioner?

Flera läkemedelsstudier har dragits igång och resultaten av de två första publicerades den 9 juli 2020 i den ansedda medicinska tidskriften *The New England Journal of Medicine*. Båda studierna var sk fas 1-2 studier, det vill säga experimentella läkemedelsprövningar där huvudsyftet är att studera om läkemedlet är säkert att ge till patienter. Först i fas-3 studier studeras om ett läkemedel är effektivt mot en sjukdom och om nyttan med läkemedlet uppvägs av eventuell risk att drabbas av biverkningar.

I en av de nyligen publicerade internationella studierna medverkade 50 patienter med olika mutationer i *SOD1*-genen. Tolv fick placebo och övriga fick fyra olika doser av det experimentella läkemedlet Tofersen som reversibelt blockerar *SOD1*-genen vilket hämmar nyproduktionen av SOD1 protein (både muterat och icke-muterat), det vill säga en form av genterapi. Tofersen sprutades vid 5 tillfällen över 3 månader in i ryggmärgsvätskan. Två patienter som fick låg-dos Tofersen och en som fick placebo avled under studietiden och två patienter som fick Tofersen fick övergående tecken på inflammation i ryggmärgen. I övrigt var biverkningsprofilen tillfredsställande. Effekten mot ALS sjukdomen var anmärkningsvärt positiv. I den högsta dosgruppen observerades tydlig fördröjning av sjukdomsutvecklingen i alla mätparameter (lungfunktion, muskelstyrka, ALSFRS-funktionsskala). Mest slående var effekten på halten av neurofilament protein som reducerades kraftigt hos alla patienter i de två högsta doseringsgrupperna men inte hos någon patient i placebo gruppen. Halten av

neurofilament är en indikator för graden av nervskada, ju lägre halt av neurofilament desto mindre skada. Överraskande nog reducerades halten av neurofilament mest hos patienter med aggressiv ALS förorsakad av A4V SOD1 mutationen.

I den andra genterapistudien som publicerades 9 juli medverkande enbart amerikanska forskare och patienter. I denna studie fick en A4V och en D90A SOD1 patient ett godartat virus (sk AAV9) injicerat i ryggmärgsvätskan vid ett tillfälle. Infogat i AAV9-viruset fanns ett läkemedel som blockerar *SOD1*-genen. AAV9 virus söker efter injektion upp nervcellerna som infekteras utan att skadas. Inne i cellerna produceras läkemedlet som blockerar nybildning av SOD1 proteinet. Denna typ av experimentell behandling har tidigare prövats vid enstaka andra sjukdomar men inte tidigare vid ALS. Första ALS patienten utvecklade tyvärr en kraftig immunrespons i ryggmärgen mot viruset och avled senare. Obduktionen visade dock att halten av SOD1 hade reducerats i ryggmärgen. Andra patienten fick parallellt med behandlingen även läkemedel som undertrycker immunsystemet och utvecklade ingen inflammatorisk reaktion mot AAV9 virus. I denna patient noteras en viss stabilisering av ALS-sjukdomen. Patienten är i livet.

Första studien sponsrades av läkemedelsbolaget Biogen. Den andra studien finansierades av en grupp neurologer och forskare med stöd från amerikanska vetenskapsrådet och patientföreningar utan stöd från industrin.

Även om dessa studier är små fas-1 och fas-2 studier är resultaten mycket intressanta och innebär ett stort genombrott jämfört med tidigare studier. De är de första studierna där en av grundorsakerna till ALS attackeras direkt och i Tofersen-studien observerades för första gången en minskning i halten av skademarkören neurofilament. Detta ger stöd för att den experimentella behandlingen är effektiv.

Resultaten behöver bekräftas i ytterligare studier. Biogen har gått vidare och inlett en fas-3 studie med Tofersen. Bara patienter med vissa mutationer i *SOD1*-genen kan få medverka i nya studien. Man önskar också att patienterna som medverkar ska matcha varandra så mycket som möjligt för att det snabbt ska gå att fastställa om den effekt vi observerade i första studien är sann och inte beror på en slump.

Liknande genterapistudier mot två andra ALS-gener *C9orf72HRE* och *FUS* pågår utomlands och ytterligare studier (inkl mot SOD1) är under planering med svensk medverkan.

Alla patienter som har donerat ett forskningsblodprov till molekylärbiologisk och genetisk forskning om ALS vid Umeå universitet har sedan 1993 testats om de är bärare av mutation i *SOD1*-genen. Provresultat har skickats till patientens läkare på hemorten.

Studiens svenska del har fått ekonomiskt stöd från Knut och Alice Wallenberg stiftelse, Hjärnfonden, Bertil Hållstens stiftelse, Neuroförbundet/NHR, Ulla-Carin Lindquist stiftelse, Konung Gustaf V:s och Drottning Victorias Frimurarestiftelse,

Insamlingsstiftelsen vid Umeå universitet, Vetenskapsrådet och privata donationer.

Referenser:

Miller T, Cudkowicz M, Shaw PJ, Andersen PM, Atassi N, Buccelli RC et al. Phase 1-2 Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS.

N Engl J Med 2020;383:309-19.

Mueller C, Berry JD, McKenna-Yasek DM, Gernoux G, Owegi MA, Pothier LM et al. SOD1 Suppression with Adeno-Associated Virus and MicroRNA in Familial ALS.

N Engl J Med 2020;383:151-8.

Ang. forskargruppen i Umeå:

Vid Umeå universitet pågår sedan 1992 forskning om ALS. Målet är att genom nya kunskaper om mekanismerna bakom sjukdomen utveckla terapier för ALS. Det är i synnerhet molekylärbiologiska och genetiska aspekter av sjukdomen och mutationer i *SOD1* och andra gener som studeras. Förhoppningen är att identifiering av likheter och skillnader mellan olika typer ALS sjukdomar och andra hjärnsjukdomar ska leda till kunskap som kan användas för utveckling av mer effektiva läkemedel och så småningom till förebyggande åtgärder.

Forskargruppen i Umeå består nu av 26 personer i fyra undergrupper under ledning av professor Peter Andersen (klinisk och genetisk forskning), professor Thomas Brännström (neuropatologi), senior professor Stefan Marklund (fria radikaler och proteinkemisk forskning) och docent lektor Jonathan Gilthorpe (stamcellsbiologi).

Kontaktperson:

Professor, överläkare i neurologi Peter M Andersen

Wallenberg Clinical Scholar

Tel 090-785 23 72 och 070-647 6913

Email Peter.Andersen@umu.se och ALSforskning@umu.se

Fakta om ALS

- Sjukdomsorsaken är oftast okänd, någon generell extern miljöfaktor har aldrig identifierats. Hög BMI, diabetes mellitus och blodfetter tycks spela en roll åtminstone i några fall. Cirka tio procent av patienter i Sverige berättar om en släkting med ALS. Drygt 37 ALS-sjukdomsgener har identifierats. Vanligast är *SOD1* (upptäckt 1993) och *C9orf72HRE* (upptäckt 2011) sjukdomsgenen.
- I Sverige insjuknar 200-230 personer per år i någon typ av ALS sjukdom.
- Personer i alla ålder kan drabbas. Vanligast är i 50-70 års åldern. Mindre än tio procent är under 30 år. Under 60 år

drabbas dubbelt så många män som kvinnor. Över 70 år är risken cirka 1:1.

- Genomsnittlig överlevnad är 2,5 – 3 år, men några patienter lever >10 år med sjukdomen.
- Det finns ingen botande eller förebyggande behandling. Förebyggande genterapi behandling är under utveckling.
- Sedan 1996 finns bromsmedicin (Riluzol, rilutek) som kan förlänga överlevnaden med några månader. Effekten är störst om medicinen insätts tidigt i sjukdomsförloppet. Tre nya experimentella läkemedel testas f n (sommaren 2020) på neurolog kliniker i Sverige och ytterligare studier planeras att börja ht 2020 och tidigt 2021 (information om dessa kommer senare).
- På flertalet större sjukhus finns numera specialiserade kliniska ALS-team för att på bästa sätt kunna hjälpa patienter och deras anhöriga.