



Karolinska
Institutet

Aktuell forskning om Alzheimer och andra kognitiva sjukdomar -Diagnostik och behandling

Lars-Olof Wahlund

Professor

Avdelningen för Klinisk Geriatrik

NVS Institutionen

Karolinska Institutet

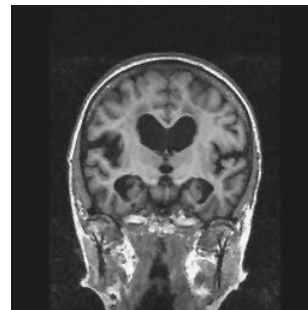
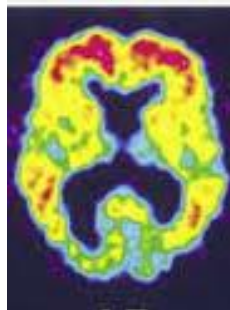
Upplägg

Fokus på

- Nytt om diagnostik
 - Blodbiomarkörer
- Nytt om behandling
 - Alzheimer
 - Fronto-temporal demens

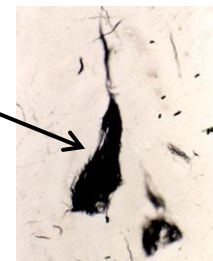
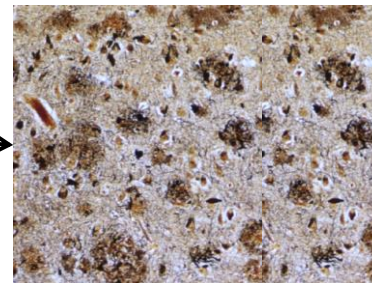
Utredning vid Alzheimer och andra demenssjukdomar

- Rent klinisk diagnos, inga biomarkörer används men starkt stöd för diagnosen om det finns atrofi av mediala temporallober, nedsatt sockeromsättning i hjärnan eller patologiska markörer i likvorvätskan (CSF)



Förändringar i hjärnan vid Alzheimer

- Extracellulära **plack**
 - Inlagring av A β 42
- Amyloid i kärl **amyloidangiopati**
- Intracellulära **tangles** (nystan)
 - Hyperfosforylerat tau-protein
- Acetylcholinbrist
- Nervcells förlust, hjärnförtvining-atrofi



Biomarkörer i klinisk Alzheimerdiagnostik

- I **cerebrospinalvätska (CSF)** mäts
 - A β 42 och -40 som **minskar** vid AD
 - Tau och fosforylerat tau (p-tau) som **ökar** vid AD
 - Neurofilament light NfL som **ökar** vid neurodegeneration t ex FTD
- Med PET kan amyloid och tau mätas i hjärnan
- Används fr a vid utvidgad demensutredning där lumbalpunktion utförs

Men...

- Lumbalpunktion svårt, speciellt i primärvård
- Behov av enklare säkrare biomarkörer i blod
- Man kan nu säkert mäta p-tau och NfL i blod och plasma

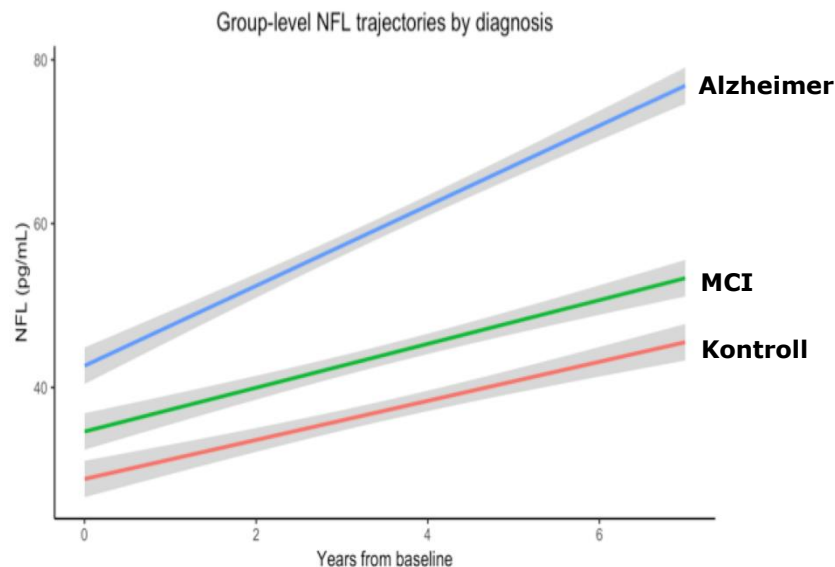
P-tau i plasma

Kombination av p-tau och andra parametrar
vid diagnos av Alzheimer

- Plats inom primärvården
Måste valideras mer innan
kliniskt bruk
- Stor betydelse då
sjukdomsmodifierande
behandling kommer

Neurofilament light NfL i plasma

Bildas vid neuronsönderfall



Kan användas som mått på neuronsönderfall
exempelvis vid FTD där mkt. höga nivåer ses
Används nu kliniskt

Bild från Henrik Zetterberg

Sjukdomsmekanismer/förklaringar

Alzheimer är mer multifaktoriell än vad man tidigare ansett, särskilt hos äldre (>80 år) som ofta har co-morbiditet

- Amyloidhypotesen och Tau-patologi.
 - AD är en "amyloidmedierad tau sjukdom"
- Inflammation/Infektion
 - Mer tydligt att inflammation är en viktig komponent i sjukdomsutvecklingen
- Vaskulära hypotesen
 - Kärlskador ligger bakom sjukdomsutveckling
- Kolinerga hypotesen

Dessutom, troligt med olika mekanismer under olika faser i det långa sjukdomsförloppet

Amyloid-kaskad-hypotesen

- Lanserades 1992, kom från studier av mycket sällsynta familjära fall av AD orsakade av mutationer i APP- och presenilingenerna
- Den har dominerat i årtionden

Farmakologisk behandling vid Alzheimer

- Nu finns symptomlindrande behandling
 - Acetylkolinesterashämmare och memantin
 - Ej sjukdomsmodifierande, påverkar ej sjukdomsförloppet
- **Sjukdomsmodifierande (botande) behandling**
 - Majoriteten av nuvarande forskningen finns i detta område

Data från *ClinicalTrials.gov*, the federal registry of clinical trials

Samtliga kliniska prövningar finns redovisade
Uppdateringar via Alzheimer Association

DOI: 10.1002/trc2.12179

RESEARCH ARTICLE

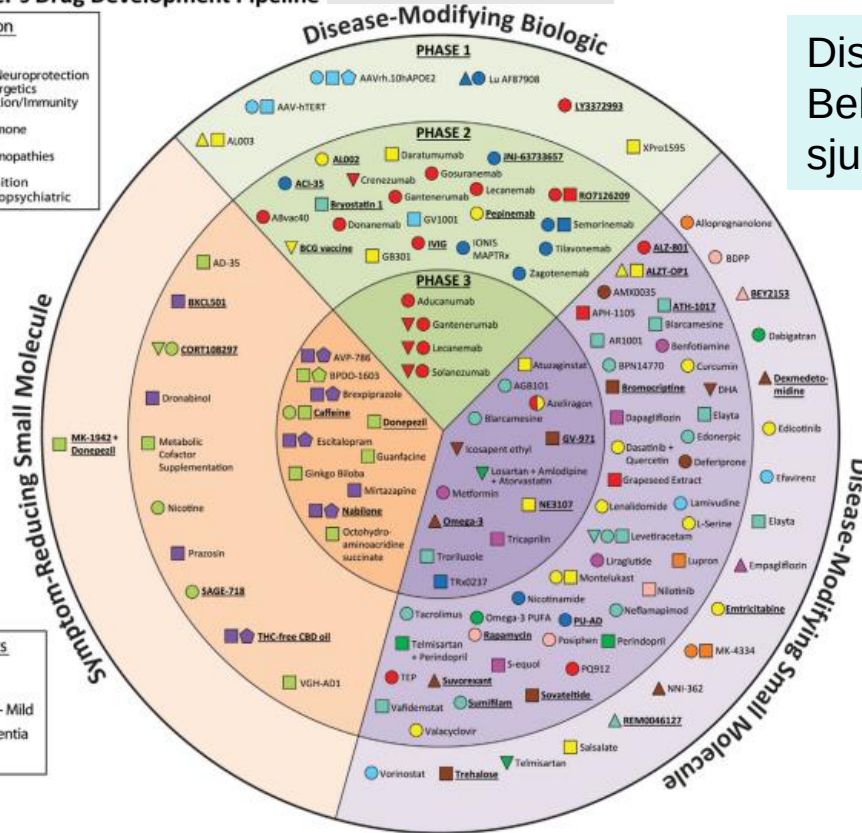
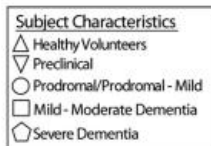
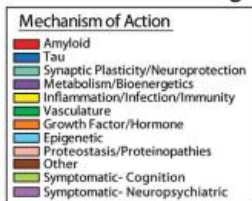
Alzheimer's & Dementia
Translational Research
& Clinical Interventions

Alzheimer's disease drug development pipeline: 2021

Jeffrey Cummings¹ | Garam Lee² | Kate Zhong³ | Jorge Fonseca⁴ | Kazem Taghva⁴

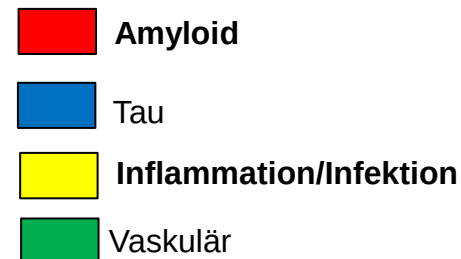
Antikroppar

2021 Alzheimer's Drug Development Pipeline



Disease-modifying treatment:
Behandling som påverkar
sjukdomsförloppet

Totalt 126 läkemedel
10 återanvändning av
registrerade



Cummings et al 2021
Alzheimer&Dementia

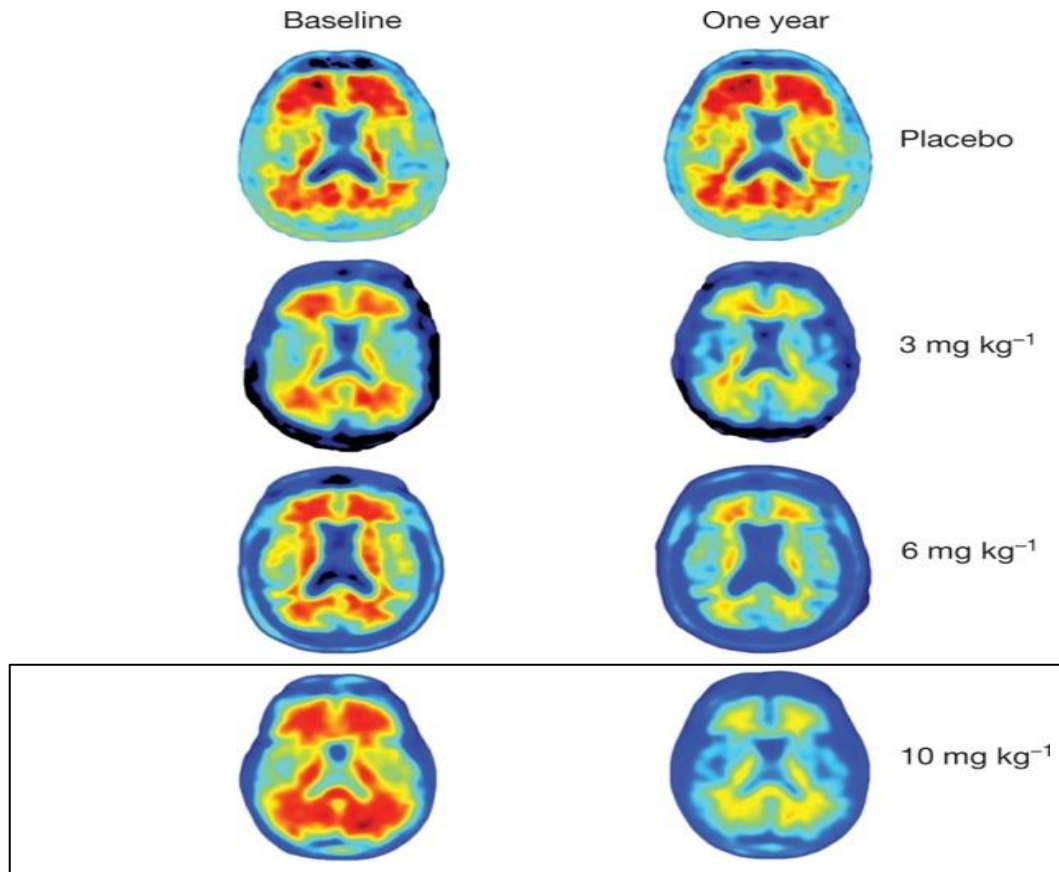
Amyloidbehandling

- Reducera mängden amyloid i hjärnan genom att
→ ta bort, hindra nybildning, öka elimination
- **Antikroppsbehandling passivt/aktivt**
- ”Small molekules”
→ Enzymhämmare/stimulerare
- Just nu pågår **4 anti-amyloidbehandlingsstudier i fas 3**
→ Alla på prekliniska och prodromala patienter (ex. Lecanemab från Eisai och BioArctic)
- Ett godkänt läkemedel, adecanumab (Aduhelm)

Adecanumab vid tidig AD (Biogen)

- 18 månaders behandling RCT (dubbel blind) med human antikropp (infusion) mot $A\beta_{42}$ oligomerer, **3285 patienter**
- Signifikant **reduktion av amyloid i hjärnan**
- Signifikant bättre (uppbromsning) av global kognition i högsta dosen i **en av två studier, inte i den andra**
 - Sum of boxes CDR, ADAS-cog och MMSE
- **Signifikant ökad mängd ARIA-E biverkan** (ödem kring kärlen) fr a. hos APOE ϵ 4 positiva
- **Villkorat godkänt Adecanumab (*Aduhelm*)**
 - Villkorat av FDA i USA, en ny effektstudie med rapport 2030
 - **ej** godkänt av EMA inom EU

Amyloid plaque reduction with aducanumab: example amyloid PET PRIME study



J Sevigny et al. *Nature* 2016

Editorial

Aduhelm: The Best Hope for Alzheimer's Disease Patients or the Worst Decision the FDA Has Ever Made?

Markku Kurkinen* and Lloyd Tran
Biomed Industries, Inc., San Jose, CA, USA

FDA frågade en advisory board, i november 2020
sa **8 av 11 nej**, två avstod FDA godkände med villkor,
då man ansåg att minskning av amyloid i hjärnan
var en effekt som leder till bättre kognition
("the reduction in plaques is reasonably likely to result in clinical benefits")

"Proof of concept" för amyloid-hypotesen är att testa på mutationsbärare

En studie på *PSEN1* mutationsbärare startade 2013.
5 års uppföljning av 300 personer, 200 med mutation
och 100 utan.



Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions 4 (2018) 150-160

Alzheimer's
&
Dementia

Featured Article

The Alzheimer's Prevention Initiative Autosomal-Dominant Alzheimer's
Disease Trial: A study of crenezumab versus placebo in preclinical
PSEN1 E280A mutation carriers to evaluate efficacy and safety in the
treatment of autosomal-dominant Alzheimer's disease, including a
placebo-treated noncarrier cohort

Pierre N. Tariot^{a,*}, Francisco Lopera^b, Jessica B. Langbaum^a, Ronald G. Thomas^c,
Suzanne Hendrix^d, Lon S. Schneider^e, Silvia Rios-Romenets^b, Margarita Giraldo^b,
Natalia Acosta^b, Carlos Tobon^b, Claudia Ramos^b, Alejandro Espinosa^b, William Cho^f,
Michael Ward^f, David Clayton^f, Michael Friesenhahn^f, Howard Mackey^f, Lee Honigberg^f,
Sandra Sanabria Bohorquez^f, Kewei Chen^a, Trisha Walsh^a, Carolyn Langlois^a, Eric M. Reiman^a,
on behalf of the Alzheimer's Prevention Initiative

**"Crenezumab did not slow or prevent
cognitive decline in people with a
specific genetic mutation which causes
early-onset Alzheimer's disease"**

Roche juni 2022, press release

Inflammation/infektion

- Inflammatoriska processer finns runt placken
- Mikroglia anses spela roll i omhändertagandet av A β
 - “triggering receptor expressed on myeloid cells 2” **TREM2** en receptor på mikroglia som modulerar immunsystemet. Finns också på osteoclaster
- Mutationer i *TREM2* genen är en stark riskfaktor för AD
- *Kan påverkan på TREM2 receptorn vara en behandlingsväg genom både aktivering och blockering?*
- **Två Fas 3** studier, 1 mot neuro-inflammation, 1 anti-proinflammatorisk
- **Tolv Fas 2** studier med **inflammationsfokus** pågår just nu, **en mot mikroglia** resten blandning av olika antiinflammatoriska läkemedel och ämnen ex BCG vaccin och curcumin
- Antioxidativa ämnen, t ex omega-3-fettsyror

Infektion som förklaring till Alzheimer?

- En hel del epidemiologiska data samt histopatologi visar på ett samband mellan AD utveckling och infektioner.
 - Oskar Fisher och Alois Alzheimer förslog att placken orsakades av bakterier
 - Koppling mellan munhälsa och AD (P Gingivalis)
 - **Humant Herpes Virus**
 - Behandlingsstudie mot HHV-1 pågår (Umeå)
 - **Enterovirus**
 - Antiviral behandlingsstudie just avslutad, viss positiv effekt på kognition efter 21 mån behandling
- Lindblom, Nina et al. 'Potential Virus Involvement in Alzheimer's Disease: Results from a Phase IIa Trial Evaluating Apovir, an Antiviral Drug Combination'. 1 Jan. 2021 : 413 – 431.
- **A β ₄₂ är ett kraftfullt antimikrobiellt protein**
 - *"Antimicrobial protection hypothesis of Alzheimer"*, infektionen sätter igång amyloidkaskaden

Reflexion över nuvarande behandlingsläge, citat:

- "Det stora antalet misslyckanden av kliniska prövningar vid AD beror till stor del på **de komplexa patologiska orsakerna** till sjukdomen
- "Liksom vår **bristfälliga förståelse för sambanden mellan de många olika orsakerna** som är involverade i patogenesen av AD och efterföljande neurodegeneration"
- "Samt den potentiella **bristen på effektivitet** hos tillgängliga läkemedel"

J.L. Cummings et al. / Treatment combinations for Alzheimer's disease

Kombinationsbehandling

Precisionsmedicin

- Olika mekanismer under olika faser i det långa sjukdomsförloppet
- Kombination av symptomlindrande och sjukdomsmodifierande mediciner
- **Kombination av olika sjukdomsmodifierande mediciner**
→ **Anti-amyloid/anti-tau/anti-inflammation/(infektion)**
- Kombination av kärlskyddande och diabetesmedicin och anti-amyloid

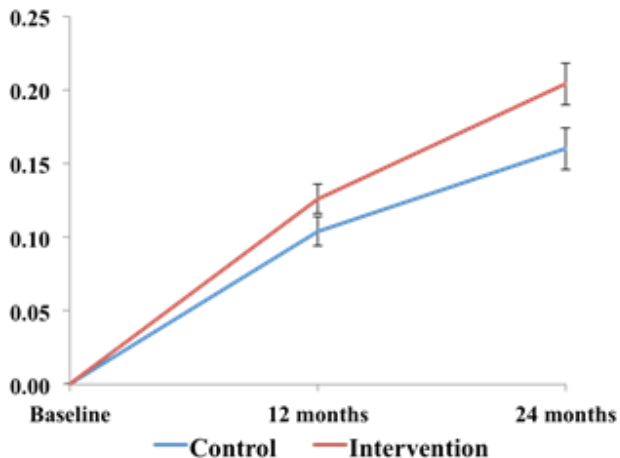
Konsekutiv terapi, behandla den mest troliga orsaken till sjukdomsutvecklingen först

Förebyggande behandling

Fingererstudien

A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial

Tiia Ngandu, Jenni Lehtisalo, Alina Solomon, Esko Levälahti, Satu Ahtiluoto, Riitta Antikainen, Lars Bäckman, Tuomo Hänninen, Antti Jula, Tiina Laatikainen, Jaana Lindström, Francesca Mangialasche, Teemu Paajanen, Satu Pajala, Markku Peltonen, Rainer Rauramaa, Anna Stigsdotter-Neely, Timo Strandberg, Jaakko Tuomilehto, Hilkka Soininen, Miia Kivipelto



Ngandu, Kivipelto et al., Lancet 2015

-Kostrådgivning
-Fysisk aktivitet
-Kognitiv träning
-Kontroll av
vaskulära risker

Global kognition 25% högre
i interventionsgruppen

Studien visar att multidomänintervention
kan **förbättra och bibehålla** kognitiv funktion
hos personer med **risk för kognitiv sjukdom**

Frontallobsdemens FTD

- Undergrupper
 - bvFTD, primära progressiva afasier, semantisk demens och icke-flytande afasi, motorneuron-ALS
- Flera proteiner i hjärnan som metaboliseras fel
- Dessa proteiner kodas av gener som bär på mutationer som nu är kartlagda
- Upp till 50% av alla FTD har ärftlig bakgrund varav ca 10% beror på mutationer
- Möjlighet till precisionsbehandling

Behandling

Precisionsmedicin aspekter

- Det saknas symptomlindrande farmakologisk behandling
- Det saknas sjukdomsmodifierande farmakologisk behandling
- Förhoppningen är att ge riktad botande behandling beroende på
 - **Genetisk bakgrund och typ av proteinopati**
 - T.ex. öka progranulin hos dem med en GRN-mutation
 - Hämma tau fibrilering i tau hos dom med MAPT-mutationer

ALECTA studien, FTD patienter med *GRN* mutation

- Nedsatt progranulinproduktion, minskning med upp till 50% hos de med *GRN* mutation
- Monoklonal antikropp (AL001) mot sortilin-1 receptor ökar progranulin
- Sortilin-1 receptorn är en negativ regulator av hjärnans progranulin
- **Hypotes:** Om blockering sortilin-1, så ökar extracellulär progranulinproduktionen
- 150 patienter på 80 sites

Tack för att ni lyssnade!

