

ALS FORSKNING: GENER OG PIPELINE MEDICIN

Páll Karlsson

Ph.d. Med.
Danish Pain Research Center
Dept. of Neurology
Aarhus University Hospital

OSLO, 24 OKTOBER 2015



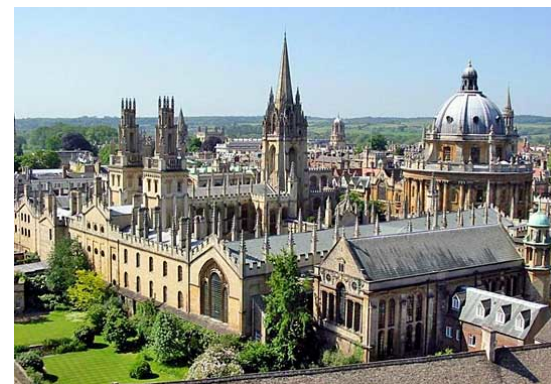
›M.Sc. i neuro-biologi (2009) fra Aarhus

›Ph.d. i medicin (2013) fra Aarhus
Universitets Hospital,
Dansk Smerteforskningscenter(DPRC)

›Senior forsker på
Neurologisk afdeling, AUH &
DPRC,

The Johns Hopkins
Hospital, Baltimore, USA,

Oxford University, UK



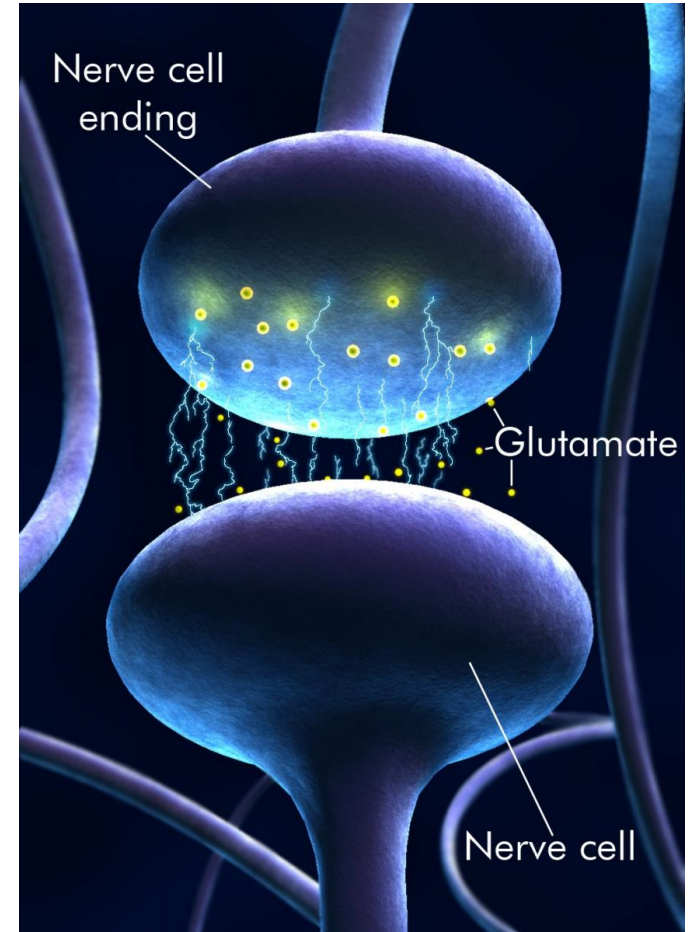
› Nordisk ALS patient seminar
› Danmark, September 2016 - Musholm



Øversigt

- › **Introduktion til genetik**
- › SOD1
- › TDP43
- › C9ORF72

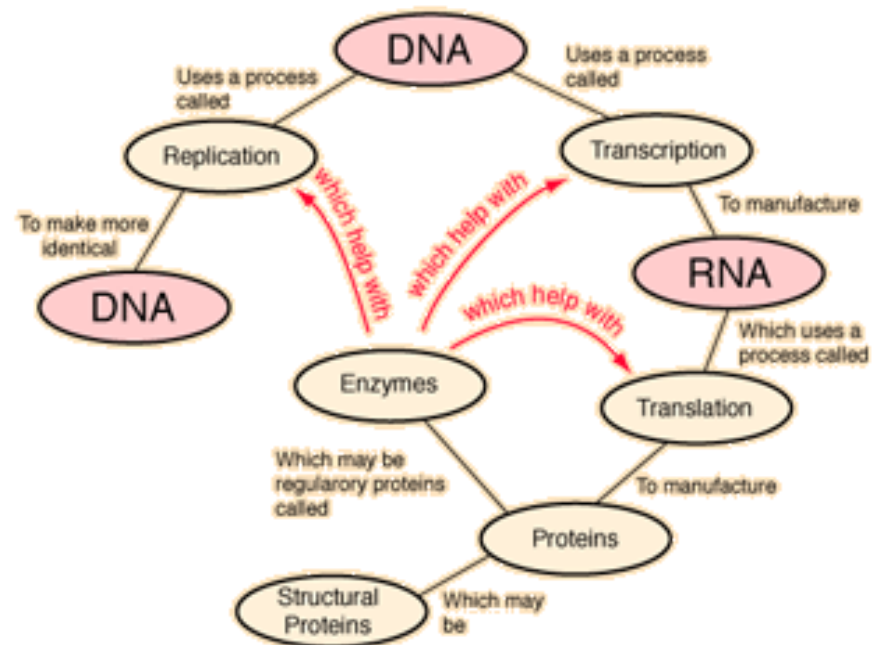
- › **Klinisk medicinsk forskning**
- › Tirasemtiv
- › Masitinib
- › Pyrimethamine
- › GM604

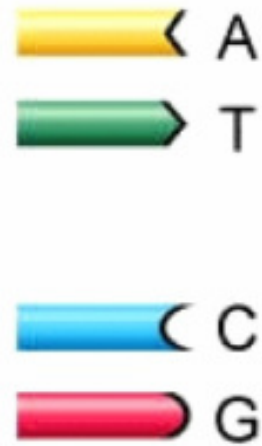


DIAGNOSTISK UDFORDRING

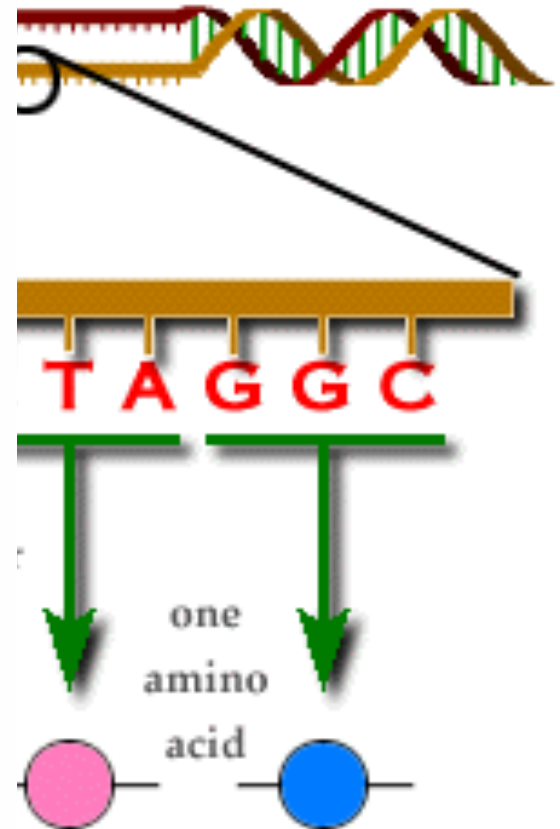
- › Symptomer kommer først når 30% af motor neuroner er defekte
- › Diagnose: tager i gennemsnit 12-16 måneder
- › Behandlingsstart: de fleste får Riluzole mellem 6 og 12 måneder efter diagnose. Kun 15% under 6 mdr
- › = Behandling starter meget, meget sent!
- › Riluzole hurtigst muligt, deltagelse i klinisk forskning

- › DNA: holder på genetisk information
- › RNA: holder på information om aminosyrer og sender informationer mellem DNA og ribosomer til at danne proteiner
- › Information fra DNA flyttes over til mRNA
- › mRNA oversættes til proteiner: mRNA læser koden

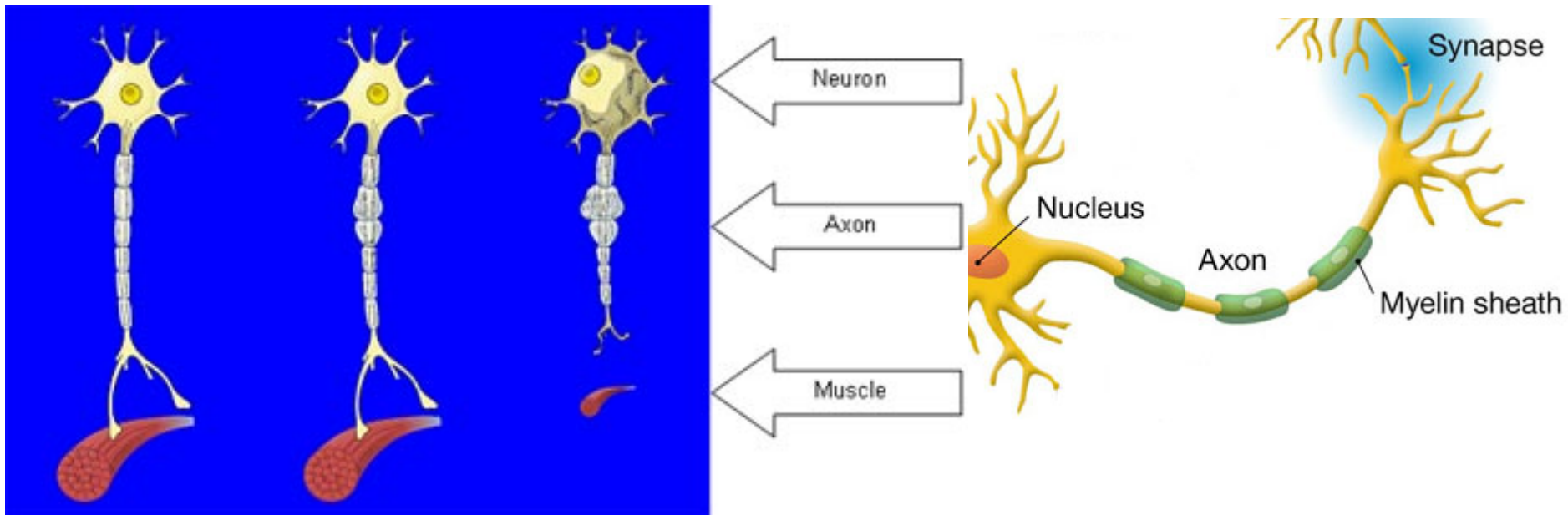




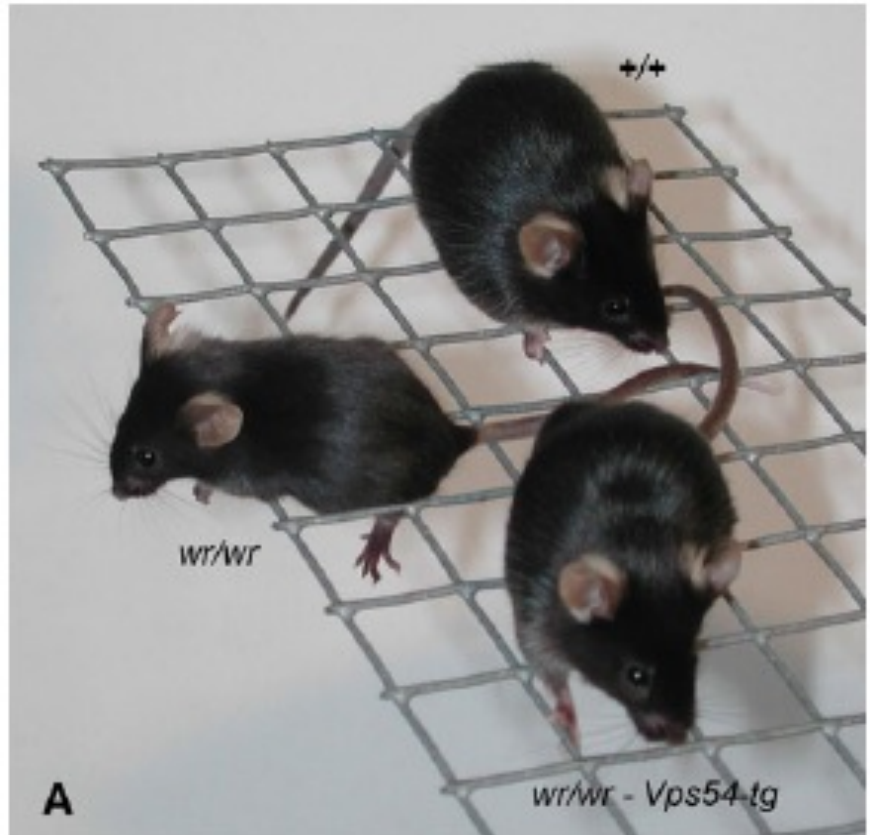
Genetic Code



- › Påvirker både lavere motor neuroner i hjernestammen og rygmarven, og de øverste i den motoriske hjernebark
- › Symptomerne opstår, når neuronerne ikke kan snakke sammen fordi de trækker sig og misdannes



- › 10% er arvelig, resten af tilfældene er på grund af genetisk modtagelighed og eventuelle miljøfaktorer
- › Har også en effekt på de sensoriske nerver - smerter
- › Forståelse for mekanismerne bag ALS er altafgørende, hvis vi vil udvikle en effektiv behandling

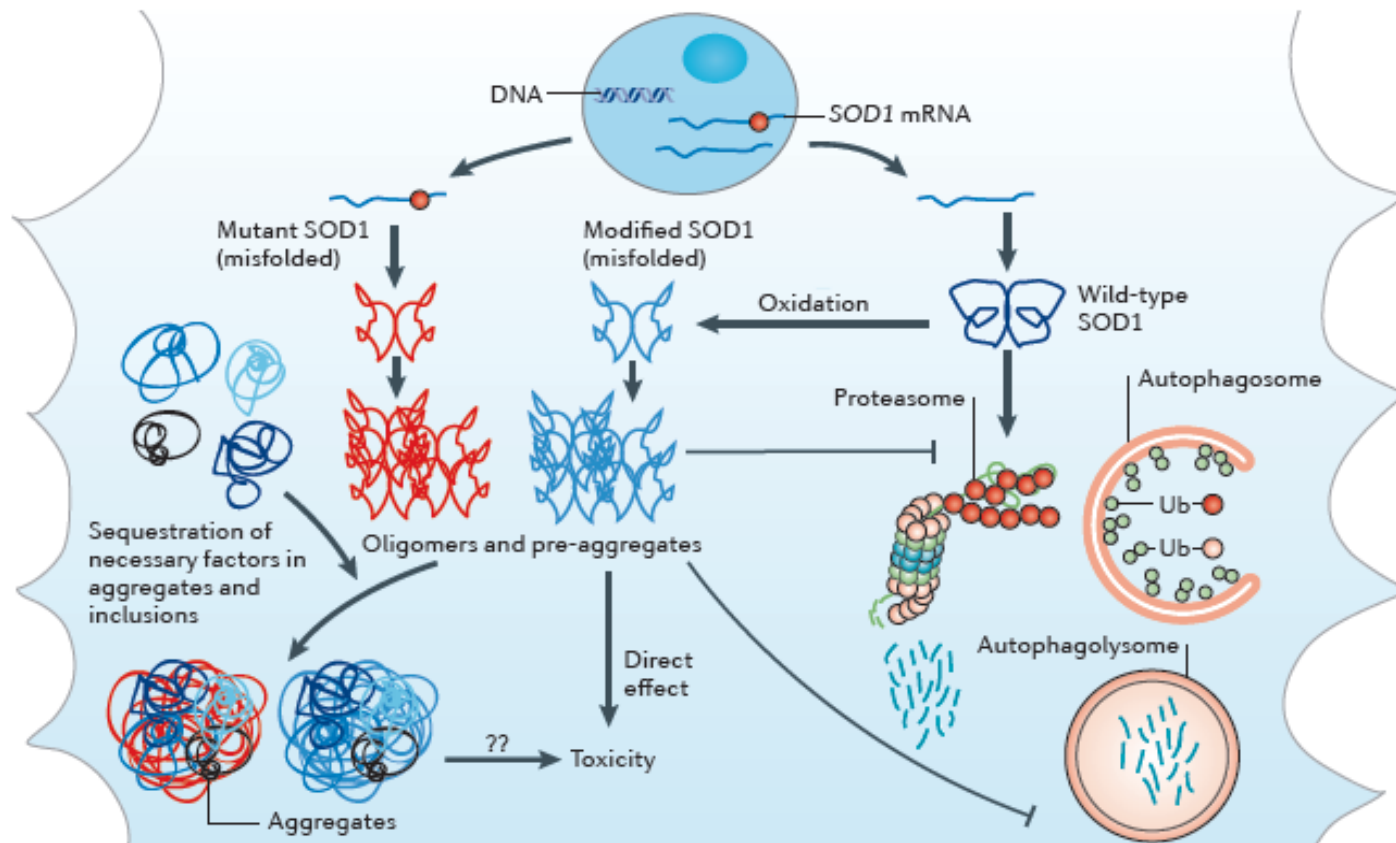


| Gene/protein (symbol) | Cellular process |
|---|--|
| Superoxide dismutase 1 (SOD1) | ROS detoxification |
| Alsin (ALS2) | Vesicle traffic |
| Unknown | Unknown |
| Senataxin (SETX) | Transcription, RNA processing |
| Unknown | Unknown |
| Fused in sarcoma (FUS) | DNA repair, transcription regulation |
| Unknown | Unknown |
| Vesicle-associated protein B (VAPB) | Vesicle Traffic |
| Angiogenin (ANG) | RNase, angiogenesis |
| TAR DNA-binding protein (TARDP, TDP43) | DNA binding; transcription regulation and splicing |
| SAC domain-containing inositol phosphatase 3 (FIG4) | Lipid metabolism, endosome |
| Optineurin (OPTN) | RNA stabilization, autophagy? |
| Ataxin 2 (ATXN2) | Poly-glutamate stretches |
| Valosin-containing Protein (VCP) | ER protein export, autophagy |
| Ubiquilin 2, (UBQLN2) | Ubiquitin-like, protein degradation |
| Sigma nonopioid intracellular receptor 1 (SIGMAR1) | Signalling receptor, ion channel regulation |
| Charged multivesicular body protein 2B (CHMP2B) | Vesicle traffic, endosomal sorting |
| Profilin 1 (PFN1) | Actin filament assembly |
| C9ORF72 | Unknown function |

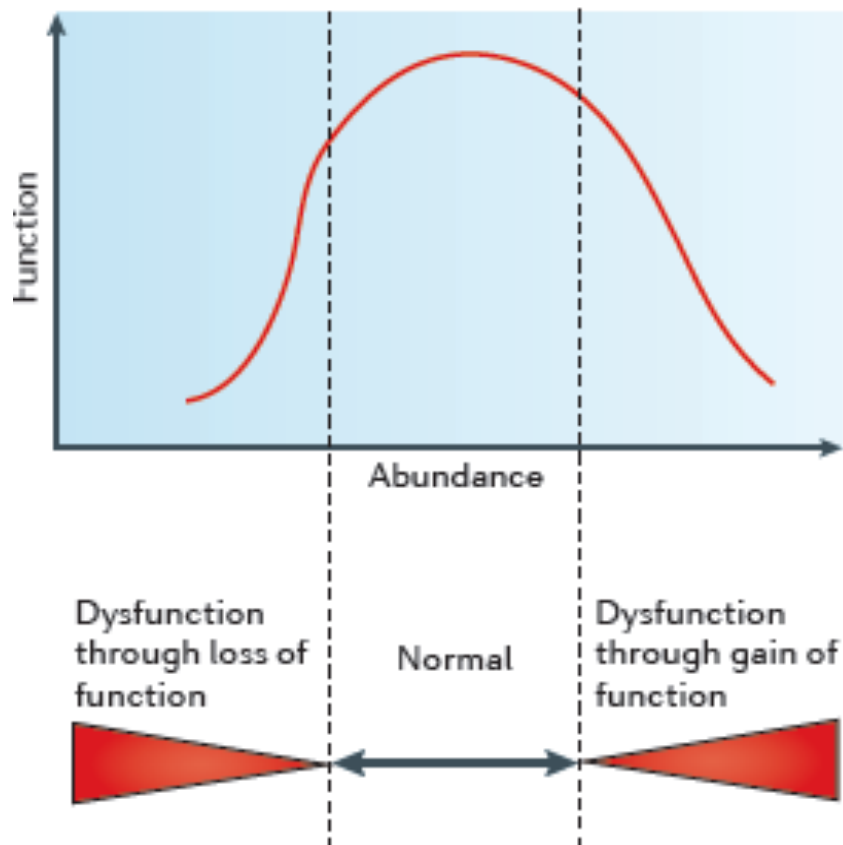
› Oxidative stress, excitotoxicity, abnormal protein aggregation, defects of vesicle -and axonal transport systems, neuroinflammatory processes...

› Mindst 16 gener med stor effekt

- › Ophobning af mis-foldede proteiner er kendetegnende i ALS
- › SOD1: Enzym involveret i detoxification af superoxid-radikaler
20% af alle familære tilfælde



- › TDP-43 mutation forårsager ophobning af proteiner
- › Deltager i RNA udarbejdelse
- › fALS og sALS (97%)
- › Mange andre gener linket til RNA
- › Bidrager RNA stofskifte til ALS patogenese?!
- › GM604 fra Genervon



- › Sent 2011: Et gennembrud! C9ORF72
- › Genetisk sammenhæng mellem demens of ALS
- › 23. October 2015: > 349 forsknings artikler
- › Findes i mange områder i hjernen
- › Mutationen: GGGGCC hexanucleotide lokaliseret på et vigtigt sted i DNA'et (mellem to transcription initiation sites)

GGGGCC GGGGCC GG

- › 10% af sALS har mutationen; 50% af fALS
- › Hvordan kan RNA toksicitet eller gentagelserne forårsage ALS?
- › 50% mindre af C9ORF72 mRNA -> loss-of-function?
- › Kliniske karakterististika for C9ORF72:
 - › Bulbar onset hyppig
 - › Kortere overlevelse
 - › Kognitiv svækkelse
 - › 30% af patienterne har demens, eller nogen i deres nærmeste familie

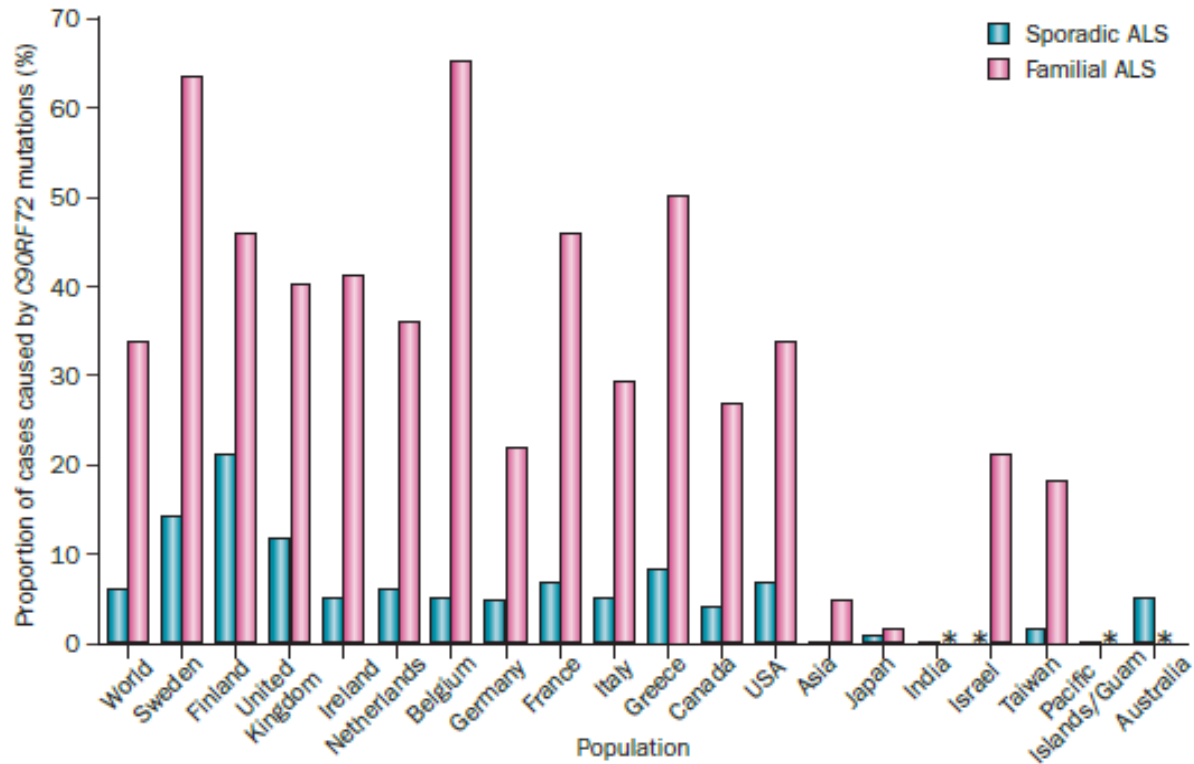


Figure 1 | Reported frequencies of *C9ORF72* mutations in patients with ALS. The mutation accounts for 34% of familial cases and 6% of sporadic cases worldwide. *Not determined. Abbreviations: ALS, amyotrophic lateral sclerosis; *C9ORF72*, chromosome 9 open reading frame 72.

KLINISK MEDICINSK FORSKNING

- › ALS patogenese er ved at være forstået
- › Gode drug targets, måske gode dyre modeller men dårlige opstarts faser – den sidste fase fejler
- › Udfordring: dør på få måneder eller stabil i flere år, biologisk forskellighed, måling af effekt (dosis, nåede medicinen frem)
- › Gå fra dyremodeller til biomarkører (f. eks p75)
- › **Million dollar prize: 25% øget livslængde**

CLINICAL TRIAL PROCESS

› **Fase I**

10-50 patienter

2-3 måneder

Sikkerhed og tolerance

› **Fase II**

20-300 patienter

3-6 måneder

Sikkerhed, optimal dosis, første virknings-resultater

Fase III

Randomiseret

12-18 måneder

Endelig virkning i forhold til nuværende behandling

- › ALS er ikke homogenous – det er heterogeneous
- › Hver ALS gene mutation kan have mange phenotyper
 - › C9ORF: ALS, FTD eller Parkinsonism
- › Både mutant protein-relateret og mutant RNA toksinetet:
 - › Indviklet! En rigtig udfordring for ALS forskere



Subscribe

Active Trials

Filter by name... Enter Zip Code... 25 Miles Interventional (Drug) Observational (Biomarker/etc) Both Last Modified

Interventional (Drug)
 Observational (Biomarker/etc)
 Both

Key: Recruiting Not Yet Recruiting AND Active But Not Recruiting = Completed AND Terminated

| Last Updated | Trial | Phase | Recruiting | Sponsor | Location(s) |
|-----------------------|--|-------------------|------------|---|---|
| Within a Week | | | | | |
| 10/20/2015 | Immuno-modulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis- a Phase I-II Study of Safety and Activity of Low Dose Interleukin-2 | Phase I, Phase II | | Centre Hospitalier Universitaire de Nimes | Montpellier, France Nimes Cedex 9, France |
| 10/20/2015 | Brain and Nerve Stimulation for Hand Muscles in Spinal Cord Injury and ALS | I (Pilot Study) | | Bronx VA Medical Center | Bronx, NY, US |
| 10/19/2015 | Ventilatory Investigation of Tirasemtiv and Assessment of Longitudinal Indices After Treatment for a Year (VITALITY-ALS) | III | | Cytokinetics | New York, NY, US Dallas, TX, US View all 13 locations |
| 10/19/2015 | Exploratory Study of Biotelemetry in Amyotrophic Lateral Sclerosis | | | GlaxoSmithKline | London, United Kingdom Oxford, United Kingdom |
| Within a Month | | | | | |
| 10/9/2015 | Immunosuppression in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) | II | | Emory University | Atlanta, GA, US Boston, MA, US |

TIRASEMTIV (FASE III)

- › Mål: forbedre åndedrætsfunktionen i ALS
Øger følsomheden for calcium – øget muskelkraft
- › Fordelt i 3 faser: åbent (2 uger), dobbelt blindet (11 måneder), dobbelt blindet seponerings-fase (4 uger)
- › 445 patienter, primært i N-Amerika
3 forskellige doser
- › Start: Oktober 2015

MASITINIB (FASE III)

- › Mål: bremse ALS udvikling ved at reducere inflammation
- › Dobbelt blindet
- › Op til 380 patienter, primært i Spanien
- › Start: Januar 2015
- › Resultater: i løbet 2016



PYRIMETHAMINE (PHASE I/II)

- › Mål: mindske SOD1 koncentrationen i cerebrospinalvæsken. Undersøge sikkerhed og tolerance (primært) og første tegn på effekt (sekundært)
- › 40 patienter, alle med SOD1 mutationen
- › USA, Sverige (Umeå), Italien, Tyskland
- › Starter snart

GM604 (PHASE IIA AFSLUTTET)

- › Mulig effekt: mindre inflammation og apoptosis, bedre transport mellem celler, færre toksiske proteiner, m.m.
- › Biomarkører: 3 markører viste signifikant reduktion
- › Virkning: ALS progression blev langsommere efter 12 uger (7/8 patienter), 5 patienter havde bedre forced air capacity (FVC) (-4.7% mod -11.5%)

...Men: kun testet på meget få patienter


 **Brazil**

 **Sweden**

 **Switzerland**

 **Turkey**

 **Israel**


 **United Kingdom**

 **USA**

 **Australia**

 **Portugal**

 **Ireland**

 **Spain**

 **Belgium**

 **The Netherlands**

More countries will join Project MinE in the coming months.



References

- › Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis. Turner et al., 2013. Lancet Neurology
- › Novel causal genes and disease modifiers. Rademakers and Blitterswijk, 2013. Nature Reviews Neurology
- › The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis. Robberecht and Philips, 2013. Nature Reviews Neuroscience
- › The wobbler mouse, and ALS animal model. Moser et al., 2013. Mol. Genet Genomics