***Bakgrundsmaterial om ALS***

*Stockholm 20 juni 2016*

**Sammanfattning om ALS forskningen i Sverige 2016**

Av Peter M. Andersen 2016-06-04
Professor, överläkare
Wallenberg Clinical Scholar
Umeå universitet

**Om ALS**

Amyotrofisk lateral skleros, ALS, är beteckning för en grupp sjukdomar som drabbar de motoriska nervcellerna i hjärnan, hjärnstammen och ryggmärgen. Nervskadorna leder till muskelförtvining och förlamning som börjar lokalt i motoriska nervsystemet men sedan sprider sig med en dominoliknande effekt genom delar av nervsystemet. Slutresultatet blir att nästan alla viljestyrda muskler så småningom förlamas. Hos några utvecklas sjukdomen snabbt över 1-3 år medan enstaka patienter överlever mer än 10 år. Patienten avlider oftast i koldioxidnarkos när andningsmusklerna drabbas. Hos ett mindre antal sprids sjukdomsprocessen även till andra delar av nervsystemet, speciellt pannloberna, och kan då ibland resultera i en frontallobsdemenssjukdom (FTD). Än finns ingen effektiv behandling av ALS som drabbar drygt 230 människor årligen i Sverige, oftast yrkesaktiva personer i 50-60 årsåldern men alla åldrar kan drabbas. Cirka 10 procent av patienterna berättar om en släkting med samma sjukdom, men ärftliga sjukdomsanlag hittats hos ungefär dubbelt så många.

**Översikt av aktuell ALS-forskning i Sverige 2016 (listan är ej komplett)**

1. Epidemiologisk ALS-forskning har gamla traditioner i Sverige och har främst utförts av Ragnar Palm och Lars-Gunnar Gunnarson i Örebro och Linköping. De beskrev en ökad förekomst av ALS bland lantbrukare och personer som fått upprepade elektriska stötar (även om riskökningen var liten). De beskrev även en ökad förekomst i vissa lokalsamhällen i Dalarna och Närke, inklusive en stor släkt med samtidig förekomst av båda ALS och FTD. På 1980-talet beskrev Lars Forsgren den höga förekomsten av ALS i Norrland och att ovanligt många patienter i Norrland (cirka 10 procent) överlever mer än 10 år utan någon sorts behandling (en siffra som senare studier har bekräftat och är bland de högsta i världen). Det pågår aktuell epidemiologisk forskning om ALS vid Karolinska universitetssjukhuset, bland annat om fysisk aktivitet och suicidrisk bland ALS-patienter, och vid Umeå universitet. Umeå universitet medverkar sedan 2013 i ett stort EU-projekt med syfte att göra detaljerade expositions- och genetiska jämförelser mellan ALS-patienter i Tyskland, Polen, Portugal och Sverige (ONWEBDUALS projektet).
2. Diagnosen ALS kan ibland vara svår att ställa, särskilt tidigt i sjukdomsförloppet. Hos uppskattningsvis 5-8 procent av alla patienter med en ALS-diagnos anses diagnosen felaktig enligt studier från Skottland, Irland och USA, någon svensk studie inom området finns inte. I ett pågående samarbetsprojekt mellan Sahlgrenska universitetssjukhus i Göteborg (professor Henrik Zetterberg och professor Kaj Blennow) och Umeå universitet (professor Peter Andersen med doktoranderna Frida Nordin och Joanna Karlsson) studeras halten av så kallade neurofilamentproteiner i blod och ryggmärgsvätska hos patienter med olika typer av ALS. Resultaten jämförs med genetiska analyser och eventuella obduktioner på samma patienter. Syftet är att ta fram en ny, mer precis och snabbare diagnostisk analysmetod för ALS.
3. Umeå universitet medverkar sedan några år i en europeisk enkätstudie inom EU, NEEDS/ELISA, där ALS-patienter och deras anhöriga intervjuas om de många och svåra beslut som inte bara patienten, utan även anhöriga tvingas att fatta under patientens sjukdomstid. Det rör sig till exempel om frågor angående livsförlängande behandlingsåtgärder, respiratorbehandling, eutanasi (dödshjälp) och patientens och de anhörigas livskvalitet. Patienter från hela Sverige intervjuas i hemmet av forskare från Umeå universitet. Resultaten från studien jämförs med motsvarande enkätstudier som pågår i en rad andra europeiska länder.
4. Tidigare studier har visat att 30-48 procent av ALS-patienter utvecklar en varierande grad av nervskada även på pannloberna och cirka 8 procent utvecklar pannlobsdemens (FTD). Dessa siffror varierar mycket mellan olika studier, bland annat beroende på vilken psykologisk undersökningsmetod som använts. Forskare i Skottland har nu tagit fram ett nytt test, ECAS screening, för skador på pannloberna. ECAS har redan utvärderats i en rad andra europeiska länder och forskare vid Umeå universitet håller nu på att utvärdera en svensk version av ECAS. Patienter från hela Sverige intervjuas på hemorten av forskare från Umeå universitet.
5. Vid Umeå universitet pågår sedan 1993 genetisk forskning för att identifiera sjukdomsanlag som ökar risken för att drabbas av ALS men också för att identifiera ärftliga anlag som inverkar på *hur* sjukdomen utvecklar sig hos personer som drabbas. (Som nämnts ovan är förloppet mycket varierande från patient till patient). Sedan 1993 har 33 anlag (sjukdomsgener) som predisponerar för ALS eller ALS+FTD identifierats, flera av dem med medverkan av Umeå-gruppen. Vanligast är mutation (genförändring) i genen *C9orf72* på kromosom 9 och *SOD1* på kromosom 21, som Umeå-gruppen har visat finns hos 12 procent respektive 6 procent av alla ALS-patienter i Sverige. Övriga sjukdomsanlag är sällsynta och finns bara hos enstaka patienter och familjer. Sammantaget är 26 procent av alla ALS-patienter vid neurologiska kliniken i Umeå bärare av en mutation i en av de 33 kända sjukdomsanlagen. Orsaken till sjukdomen hos övriga 74 procent är fortfarande helt okänd. Med stöd av Hjärnfonden och andra anslagsgivare kommer Sverige nu att medverka i världens största forskarprojekt om ALS; Project MinE. Project MinE är ett initiativ från patientföreningen i Holland med syfte att samla in och analysera hela arvsmassan hos minst 15.000 ALS-patienter från hela Europa. Genom att jämföra prover från patienter med samma typ av ALS-sjukdom men som lever i olika länder hoppas forskarna att kunna identifiera ytterligare sjukdomsanlag som predisponerar för ALS samt identifiera ytterligare genetiska anlag som skyddar mot ALS. Genetikgruppen vid Umeå universitet är Sveriges representant i Project MinE och Umeå-forskarna hoppas att kunna få resurser till att analysera hela arvsmassan hos 500-1000 svenska patienter.
6. Vid Umeå universitetssjukhus (NUS) pågår sedan 1993 ett obduktionsprojekt med syfte att inte bara säkerställa att patientens ALS-diagnos var korrekt men även att studera hur sjukdomen har utvecklats främst i ryggmärgens celler. Forskarna upptäckte tidigt att nästan alla obducerade patienter har klumpar, så kallade aggregat av proteinet *SOD1* inne i nervcellerna och även i vissa stödceller i nervsystemet. Sådana klumpar observerades inte bara hos patienter med en ärftlig förändring i *SOD1*-genen men även hos patienter som var bärare av andra sjukdomsanlag, till exempel sjukdomsgenen *C9orf72,* och även hos patienter utan något påvisbart ärftlig anlag, så kallad sporadisk ALS. Forskare vid institutionerna för medicinsk biovetenskap, farmakologi och klinisk neurovetenskap vid Umeå universitet har nyligen undersökt huruvida aggregeringen av proteinet *SOD1* till klumpar inne i nervceller *orsakar* sjukdomsutvecklingen av ALS hos möss eller om klumparna är en harmlös bieffekt. Forskargruppen har tidigare kunnat identifiera två olika sorters *SOD1*-klumpar bland möss. Resultaten visade att båda sorterna orsakade en spridning av *SOD1*-aggregeringen när en liten mängd injicerades i nedre delen av ryggmärgen hos möss. Klumpbildningen reproducerades i nervceller längs hela ryggmärgen hos mössen samtidigt som det skedde en ALS-sjukdomsutveckling. Resultaten visar att bildandet av *SOD1*-proteinklumparna tycks spela en helt central roll vid uppkomsten och utvecklingen av sjukdomen ALS och att den felveckade *SOD1* proteinmolekylen fungerar som ett så kallat prion. Att ALS tycks vara en *SOD1*-prionsjukdom är en sensationell upptäckt och öppnar upp för nya möjliga behandlingsstrategier (se nedan). Att felveckat *SOD1* är ett prion publicerades nyligen i den ansedda vetenskapliga tidskriften *Journal of Clinical Investigation*.
7. Genom åren har en lång rad behandlingsförsök prövats på patienter på Karolinska universitetssjukhuset i Solna (penicillamine, EDTA, acetylcystein, dexpramipexol, mabthera), på Sahlgrenska universitetssjukhus i Göteborg (lamictal, lithium, dexpramipexol, mabthera), på Uppsala Akademiska Sjukhus (lamictal) och på Norrlands universitetssjukhus i Umeå (aminosyror, IgG immunoabsorption, riluzol, pyrimethamine), men experimentella behandlingsförsök har även utförts till exempel på Halmstad Centralsjukhus på 1990-talet (lamictal) och en patient på Kalmar centralsjukhus medverkade i den första pyrimethamine-studien.

Som ovan beskrivits fokuseras mycket forskning nu kring felveckad *SOD1* och möjligheterna att (a) minska syntesen av *SOD1*-proteinet eller (b) hindra *SOD1*-proteinet från att felveckas (ha kvar sin normala form). Det första sådana läkemedlet är pyrimethamine som är ett ”gammalt” läkemedel mot malaria men där forskare i USA redan 2006 visade att pyrimethamine via en okänd mekanism medför en måttligt sänkt halt av *SOD1*-protein i vita blodkroppar. Under 2007-2010 genomfördes en första mindre behandlingsstudie där 16 patienter från Danmark, Norge, Island, Sverige och USA med en ärftlig förändring i *SOD1*-genen fick behandling med pyrimethamine. Resultaten var lovande och nyligen har en uppföljande studie utförts på 32 patienter i flera länder (utvärdering pågår). En rad helt nya läkemedel testas för närvarande i laboratorier och kommer förhoppningsvis att kunna utvärderas på patienter under 2016-2018. Ett av dessa är en form för genterapi där uttrycket av *SOD1*-sjukdomsgenen blockeras reversibelt. Utvärdering av detta nya läkemedel har just börjat på flera sjukhus i världen. Norrlands universitetssjukhus är utvalt till testcenter för norra Europa. Svenska etikprövningsnämnden har godkänd studien och svar inväntas från Läkemedelsverket innan de första nordiska patienterna kan få medverka i studien.

**Övrigt**

* Stamcellsforskning kring ALS pågår sedan 2008 vid Umeå universitet. Stamceller odlas i laboratoriet och används till att studera under vilka förhållanden *SOD1*-molekylen felveckas och om det går att blockera processen. (Det är i dag inte möjligt att återtransplantera stamceller in i patienter).
* Studier på tillväxtfaktorers roll vid ALS har tidigare utförts i stor utsträckning vid Akademiska sjukhuset i Uppsala och på senare år vid Karolinska Institutet i Solna.
* Studier på blodhjärnbarriären och hjärnans blodkärls roll vid ALS pågår vid Karolinska Institutet i Solna.

**För mer information kontakta:**
Sophie Ternheim, pressansvarig Hjärnfonden, 0730-92 63 00, sophie.ternheim@hjarnfonden.se
Anna Hemlin, generalsekreterare Hjärnfonden, 0730-51 75 54, anna.hemlin@hjarnfonden.se
Peter Andersen, Professor, överläkare Umeå universitet, 090-785 23 72, peter.andersen@umu.se

**Om Hjärnfonden***Hjärnfonden är en ideell insamlingsstiftelse utan statligt stöd, som har till uppgift att samla in och fördela pengar till forskning samt informera om hela hjärnan, dess kapacitet och alla dess sjukdomar, skador och funktionsnedsättningar. Hjärnfonden är helt beroende av gåvor och testamenten från privatpersoner och av företagssamarbeten.**Målet är att hitta nya, effektiva behandlingar samt att intensifiera livsviktig forskning. Forskningen handlar även om den friska hjärnans utveckling och potential.*