
Från translationell forskning till terapi – finns det genvägar?

CARINA WALLGREN-PETTERSSON

Tjuugoett år har gått sedan professor Louis Kunkels grupp i USA identifierade den första genetiska orsaken till en muskelsjukdom, Duchennes muskeldystrofi. Ändå finns det än så länge ingen specifik behandling att tillgå. Exemplet är inget undantag utan illustrerar situationen för flertalet genetiska sjukdomar: vägen från translationell forskning till kausal terapi är oftast lång. För att förkorta den har EU gjort en storsatsning och Finland är med om att bygga upp ett nätverk för enhetlig diagnostik och vård i fråga om neuromuskulära sjukdomar med målet att bana väg för kliniska behandlingsstudier.

Inledning

För att kunna bota en sjukdom bör man känna till etiologin och förstå patogenesen. Det gäller genetiskt betingade sjukdomar lika väl som andra. Man börjar med att leta rätt på den gen som i muterad form orsakar sjukdomen i fråga. Sedan undersöker man funktionen hos det protein genen kodar för, och vad som händer när det förändrade proteinet inte fungerar normalt. Så långt translationen och dess följd. Men detta är bara en början. Efter det att patogenesen har klarlagts behövs ytterligare massiva, ofta fleråriga insatser på många olika fronter innan man är framme vid det slutliga målet: kurativ terapi för samtliga patienter.

I fråga om de sällsynta sjukdomarna, till vilka de neuromuskulära sjukdomarna kan räknas, är antalet patienter i de enskilda sjukdomsgrupperna litet per definition, men sammanlagt är det en ansenlig del av Europas befolkning som har någon av dessa sjukdomar. Var och en av dessa personer är i minoritet i sitt eget land men delar alltså öde med många andra i Europa. Gemensamt för patienterna är att diagnos och adekvat symptomatisk behandling kan vara svårtillgängliga eller helt otillgängliga. Den tidigare trappstegsmodellen för hälsovården har raserats i många länder, så att patienter inte längre självklart vid behov remitteras till specialister. Även i välutvecklade länder saknas ofta också enhetlig vårdpraxis.

Ytterligare problem stöter man på vid utvecklandet av kausal terapi för dessa

sjukdomar. Den farmakologiska industrin ser sällan någon ekonomi i att arbeta fram behandling för små sjukdomsgrupper. När ett nytt lovande läkemedel blivit tillgängligt för kliniska behandlingsstudier kan det vara mycket resurskrävande att hitta ett tillräckligt antal patienter som lämpar sig för studien och har möjlighet och vilja att delta. Ofta behövs internationella multicenterstudier.

Situationen i Europa är brokig i fråga om både diagnostik och terapi för sällsynta sjukdomar, vilket i EU:s vokabulär kallas fragmentering. Nu satsar EU stort på att övervinna denna splittring och utveckla enhetliga riktlinjer för diagnostik och vård samt på att genom internationella storsatsningar bana väg för kliniska behandlingsstudier. Genom ett flertal olika åtgärder på många fronter vill man göra steget kortare från upptäckten av

FÖRFATTAREN

Carina Wallgren-Pettersson är docent i medicinsk genetik, ansvarig läkare vid Folkhälsans genetiska klinik, Helsingfors universitets representant i ledningsgruppen (*Governing Board*) för TREAT-NMD och koordinator för det internationella forskarkonsortiet för nemalinmyopati. Vidare leder hon en forskargrupp vid Folkhälsans genetiska institut och Avdelningen för medicinsk genetik vid Helsingfors universitet, där hon även verkar som timplärare.

nya, lovande och säkra terapiformer för dessa sjukdomar till inledandet av faktiska kliniska behandlingsstudier.



Nätverket TREAT-NMD – för enhetlig diagnostik och behandling av neuromuskulära sjukdomar i Europa

En av de organisationer EU för närvarande finansierar är nätverket för diagnostik och behandling av neuromuskulära sjukdomar, *Translational Research in Europe – Assessment and Treatment of Neuromuscular Diseases* (TREAT-NMD). Nätverket inledde sin verksamhet i januari 2007 och har från början haft målet att fortsätta även efter den inledande EU-stödda 5-årsperioden, för vilken EU beviljade 10 miljoner euro. Vi vill långsiktigt förbättra situationen för barn och vuxna med neuromuskulära sjukdomar samt deras familjer.

Detta nätverk har en mycket blygsam finansiering om man jämför med den som Huntington-nätverket fått (se artikeln av Maarit Peippo med kolleger i detta nummer av *Handlingarna*). Inom det nätverket har man kunnat bygga en nära nog idealisk plattform för att i detalj kartlägga sjukdomens uppkomst och förlopp, registrera patienter och anhöriga, lägga grunden för alla de slag av stort upplagda forskningsprojekt och kliniska behandlingsstudier som kan tänkas behövas, samt nationellt införa och tillämpa god vårdpraxis. Kort sagt medför Huntington-nätverket en unik möjlighet att verkligen få bukt med denna på många sätt svåra sjukdom. Men också med mindre medel kan mycket göras för små sjukdomsgrupper, om alla berörda parter förenar sina krafter. Förhoppningsvis blir detta tydligt för den som läser vidare.

Parterna i det europeiska nätverket för neuromuskulära sjukdomar kommer från 11 länder: Belgien, Finland, Frankrike, Italien, Nederländerna, Schweiz, Spanien, Storbritannien, Sverige, Tyskland och Ungern (Bild 1). Bland medlemmarna ingår förutom läkare och forskare även representanter för patientorganisationer och industri (Bild 2). Koordineringskontoret finns vid universitet i Newcastle där både teamet och nätverket i sin helhet leds av professorerna i muskel-sjukdomsgenetik Kate Bushby och Volker

Straub. Partner för Finlands del är Helsingfors universitet.

EU-anslaget beviljades inte för forskning, utan för organisatoriska ändamål. Uppdraget är att skapa ett nätverk som så småningom utbyggt ska komma att omfatta samtliga personer och organisationer i Europa som är engagerade i eller berörs av neuromuskulära sjukdomar, professionella, patienter och anhöriga. Nätverket skall alltså utveckla en enhetlig infrastruktur för både nationellt och internationellt samarbete. I själva verket har TREAT-NMD redan sträckt sig utanför Europas gränser. Många andra länder än de europeiska vill nämligen gärna vara med. Mera information om TREAT-NMD hittar man på webbsidan www.treat-nmd.eu.

TREAT-NMD:s verksamhetsformer

Genom ett flertal olika åtgärder försöker man komma åt den nuvarande fragmenteringen i fråga om diagnostiken av neuromuskulära sjukdomar. Klart är att en enda neurolog eller patolog inte ensam kan stå för diagnostiken. Här behövs också neurofysiologer, specialistläkare i medicinsk genetik, radiologer, molekylärgenetiker, cellbiologer, kemister och många fler. Dessa personer bör alltså ingå i specialiserade multiprofessionella team vid centra med ansvar för ett tillräckligt stort antal patienter för att teamet skall kunna uppnå och upprätthålla ett adekvat kunnande.

I fråga om kvalitetsutveckling av den molekylärgenetiska diagnostiken samarbetar TREAT-NMD med det europeiska förbundet



Bild 1. Hemorter för partnerorganisationerna i TREAT-NMD.



Bild 2. Styrelsen och dess rådgivande vetenskapliga och teknologiska kommitté på möte i Milano i januari 2008.

för humangenetik, *European Society of Human Genetics*. Där finns en organisation för enhetlig kvalitetskontroll av laboratoriers verksamhet, EUROGENTEST. Tillsammans gör man en förteckning över laboratorier som ackrediterat sig för de molekylärgenetiska analyser som är nödvändiga för de enskilda diagnoserna. Samtidigt utvecklas en enda mikromatris för diagnostik av flertalet neuromuskulära sjukdomar. Genomförandet av histologiska och proteinanalytiska metoder granskas också och enhetliga kriterier upprättas.

Särskilda arbetsgrupper inom TREAT-NMD uppgör och publicerar enhetliga riktlinjer för grundvården av patienter med neuromuskulära sjukdomar, d.v.s. för den profylaktiska och symtomatiska behandlingen i varje enskild patientgrupp. Till en början koncentrerar sig arbetsgrupperna på mindre ovanliga neuromuskulära sjukdomar, nämligen spinal muskelatrofi, Duchennes muskeldystrofi och övriga dystrofier. Senare planerar vi att använda erfarenheterna av arbetet med dessa muskelsjukdomar för att utveckla diagnostik

och vårdpraxis för övriga neuromuskulära sjukdomar.

Utbildning inom området neuromuskulära sjukdomar anordnas på flera olika nivåer, bl.a. erbjuds en internationell specialiseringskurs för intresserade läkare.

Trial readiness, beredskap för kliniska behandlingsstudier, är en annan EU-term som ingår i målen för TREAT-NMD:s verksamhet. Vi strävar mot detta mål på flera olika sätt. Patienter registreras eller registrerar sig själva inom nationella register, som sedan slås samman i en anonym, internationell databas med uppgifter om patientens diagnos, mutation, ålder etc., data som behövs vid planering av och urval för kliniska behandlingsstudier. Ett center för koordinering av internationella kliniska behandlingsstudier har inrättats i Freiburg i Tyskland, medan enskilda sjukhus registrerar sig som enheter med beredskap att delta.

Lagstiftningen och bestämmelserna i de enskilda medlemsländerna i fråga om kliniska behandlingsstudier har samlats i en databas. En annan databas upptar mätare av mus-

kelstyrka och andra kliniska parametrar för användning vid behandlingsförsöken. Tokikologisk och farmakologisk expertis ingår i nätverket och de sakkunniga granskar behandlingsuppslag i samråd med kliniker som har särskilda insikter i den aktuella sjukdomen. Ett vetenskapligt råd har bildats för att avge utlåtanden till industrin vid framtagningen av farmakologisk behandling.

Hittills har man inom nätverket publicerat detaljerade riktlinjer för vårdpraxis vid spinal muskelatrofi och Duchennes muskeldystrofi. Fler än 20 länder har redan inrättat patientregister. Diagnostiska kriterier utarbetas som bäst och utbildningen har kommit igång på många fronter. Ledningsgruppen utvecklar nätverkets policy i alla principiellt viktiga frågor och samarbetar med dess etiska kommitté kring praktiska etiska frågor i anknytning till register och kliniska behandlingsstudier. Industriella parter använder effektiv storskalig sällning (*high-throughput screening*) för att ta fram småmolekylära preparat som presumtiva kandidater för behandling av specifika sjukdomar eller sjukdomsgrupper, medan andra utvecklar olika former av genterapi.

Finland inom nätverket

Finland har långa traditioner av forskning inom vetenskapsområdet neuromuskulära sjukdomar. Men i fråga om den kliniska situationen har vi samma problem som övriga länder. De resurser som står till områdets förfogande är ytterst begränsade. Fragmenteringen av ansvarsfördelningen inom sjukvården genom administrativa åtgärder och den geografiska splittringen av kunnandet är allvarliga hinder för god diagnostik och vård. Vi har också hos oss upplevt ett generationsskifte när flera av de erfarna klinikerna och övriga kollegerna inom området vid ungefär samma tid avgick med pension.

Nu hoppas vi att de gemensamma riktlinjer för diagnostik och vård som TREAT-NMD gör upp, inklusive enhetliga krav på kvalitet, verkar som positiva incitament även i vårt eget land. En nationell arbetsgrupp, inofficiell och blygsam i fråga om medlemsantal, gör sitt bästa. Ett av instrumenten är den likaledes informella Neuromuskulärklubben, där professionella inom olika områden samlas kring det gemensamma intresset, muskelsjukdomarna. Vi hoppas att vi redan under den inledande 5-årsperioden lyckas sopa någorlunda rent för egen dörr. En god början är inrättandet av ett

patientregister vid Muskelhandikappförbundet. Universiteten och Muskelhandikappförbundet har samarbetat för att åstadkomma detta, se www.lihastautiliitto.fi.

Avslutningsvis

I bästa fall förverkligar TREAT-NMD något som bär betydligt längre än klinikerns punktinsatser för enskilda patientfamiljer i det dagliga livet kan leda till. Med sällan skådad entusiasm har samtliga gamla och nya vänner på området neuromuskulära sjukdomar nu förenats i ett gemensamt bygge för framtiden, för patienter och deras familjer i Europa och i den övriga världen. Enhetlig diagnostik, god symtomatisk behandling och kausal terapi för så många patienter som möjligt är målet.

Docent Carina Wallgren-Pettersson
Folkhälsans genetiska klinik
PB 211
00251 Helsingfors
carina.wallgren@helsinki.fi