
Enad internationell front för att besegra en sällsynt sjukdom – exemplet Huntingtons sjukdom, European Huntington's Network

MAARIT PEIPPO, MARJATTA SIPPONEN, MARLEEN R. VAN WALSEM OCH JAAKKO IGNATIUS

Huntingtons sjukdom är en autosomt dominant ärftlig neurodegenerativ sjukdom. Trots att sjukdomens molekyärgenetiska bakgrund, dvs. en mutation som orsakar förlängning av en repetitiv sekvens i genen *IT15*, klargjordes redan 1993, har man inte funnit någon kurativ eller ens lindrande behandling. Sjukdomen inverkar på ett genomgripande sätt på de insjuknade och på personer med risk att insjukna samt på deras närmaste. Med både biologisk och klinisk kunskap om sjukdomsprocessen är det möjligt att komma åt dess grundläggande mekanismer och utveckla behandlingsmetoder. Vid sällsynta sjukdomar är det ett stort praktiskt problem att samla ett tillräckligt stort och välkaraktäriserat forskningsmaterial för att nå effektiva resultat. År 2003 startades det europeiska samarbetsprojektet European Huntington Disease Network (EHDN) och dess kärnforskningsprojekt REGISTRY. Projekten syftar till att finna en behandling för Huntingtons sjukdom och att göra livet allsidigt lättare för patienterna och deras närstående. Alla som berörs av Huntingtons sjukdom deltar: forskare, kliniker, skötare, terapeuter och medlemmar i patientorganisationerna. Målet är att samla ett material som omfattar minst 10 000 försökspersoner. Med början år 2005 har projektet så småningom kommit i gång i Finland, och fram till slutet av innevarande år finns fem forskningsställen (neurologiska kliniken vid ÅUCS, Parkinson-förbundets specialkompetenscentrum Suvituuli, Väestöliittos genetiska klinik, avdelningen Gullåsen vid Ålands social- och hälsoförvaltning och neurologiska kliniken vid Kuopio universitetssjukhus). Vi beskriver EHDN:s och REGISTRY:s europeiska verksamhetsmodell och hur den har genomförts samt det nuvarande finländska deltagandet.

Inledning

Huntingtons sjukdom (HD) är en autosomt dominant, ärftlig, obotlig neurodegenerativ sjukdom, som vanligen bryter ut i vuxen ålder och som förkortar livslängden. Den biokemiska bakgrunden är att huntingtinproteinets N-terminala polyglutaminområde förlängs och proteinet klumpar ihop sig i nervcellen. Processen har samband med många intracellulära molekyinteraktionskedjor, där verksamheten störs (1). Ända sedan den kliniska beskrivningen av HD från 1872 (2), som redan omfattade sjukdomens väsentliga drag, fram till upptäckten av den sjukdomsalstrande genmutationen 1993 (3), har man

på många fronter strävat efter att övervinna sjukdomen.

Under de senaste decennierna har man arbetat främst med Huntington-patientföreningarna. Den första av dessa var Committee to Combat Huntington's Disease, som grundades 1967 av Marjorie Guthrie, änka till den amerikanska folksångaren Woody Guthrie som led av HD. Redan då uppställdes som mål både att hjälpa och stödja HD-familjer och att göra sjukdomen känd samt att främja vetenskaplig forskning om den. I nära samarbete med lekmanorganisationen The Hereditary Disease Foundation lyckades engelska och amerikanska forskargrupper först lokalisera

och sedan identifiera den sjukdomsalstrande mutationen i genen *IT15*, med hjälp av en stor släkt från Venezuela som kunde härledas till en enda stamförfader (2). Efter det öppnades möjligheter bl.a. till prediktiv gentestning. Praxis för testningen har utvecklats tillsammans med lekmanorganisationerna. För dem som vid gentestet visar sig vara bärare kan man dock inte erbjuda någonting som förändrar sjukdomsprognosen, och testet anger inte heller tidpunkten för insjuknandet på ett sätt som är meningsfullt för individen. Dessutom har testresultatet stor betydelse för den undersökta anhörigas, barns, syskons och makas eller makes liv (4, 5).

Man lyckades upptäcka mutationen som orsakar Huntingtons sjukdom genom nära samarbete mellan forskare, kliniker och patientorganisationer. Genom att utvidga fältet och fortsätta ett allt närmare samarbete mellan dessa grupper vill EHDN (6) målmedvetet arbeta för att slutgiltigt besegra Huntingtons sjukdom. Redan under vägen mot sitt mål verkar nätverket för att på ett mångsidigt sätt underlätta Huntingtonpatienternas och deras anhörigas liv.

Huntingtons sjukdom är överallt sällsynt; prevalensen är ca 10:100 000 (7). Därför är det besvärligt och förknippat med många praktiska svårigheter att sammanställa ett så

stort material som behövs för forskningsprocessens många faser, inte minst på grund av skillnader i språk och kultur. Flera försöksdjursmodeller för HD har nog utvecklats, men framtida kliniska behandlingsstudier och behandlingsrekommendationerna grundas på resultat av forskning på människor. I denna artikel beskriver vi EHDN:s organisation och metoder samt dess kärnforskningsprojekt REGISTRY:s lösningsmodell för att uppnå målet. Modellen kan ge idéer för projekt med syftet att övervinna andra motsvarande sjukdomar.

EHDN:s mål, organisation och arbetsredskap

Vid EHDN:s generalförsamling i Blankenberg i Belgien år 2006 godkändes ett grundfördrag (Constitution), med vilket nätverket efter tre års verksamhet officiellt blev en oberoende organisation som inte strävar efter ekonomisk vinning. Man slog fast att EHDN:s mål är att öka kunskapen om HD genom att stödja vetenskapliga och kliniska strävanden att utveckla och i praktiken utpröva behandlingsmetoder för att förbättra HD-patienternas livskvalitet. Det slutliga målet är en kurativ behandling för HD. EHDN utvecklar hela tiden ett verkligt nätverk som sänker samarbetströskeln mellan expertis, HD-patienter och deras anhöriga och där alla parter har rätt att föreslå, genomföra och publicera undersökningar. Globalt sett samarbetar EHDN intensivt med HD-forskare och främjar bildandet av samarbetsprojekt.

EHDN finansieras av den amerikanska filantropiska stiftelsen High Q Foundation (8), som har ägnat sig åt att finna kurativ behandling för HD. EHDN:s organisation visas i Figur 1. EHDN:s viktigaste organ är styrelsen (Executive Committee, EC) och den rådgivande vetenskapliga och bioetiska kommittén (Scientific and Bioethics Advisory Committee, SBAC). Styrelsen består av flera ordinarie medlemmar av EHDN, representanter för stiftelsen High Q Foundation och för patientorganisationerna samt två administrativa tjänstemannamedlemmar (ex officio). Den vetenskapliga och bioetiska kommittén består av ordinarie medlemmar av EHDN, och dess uppgift är att främja forskningsprojekt genom att verka som rådgivare i vetenskapliga och bioetiska frågor. EHDN:s koordineringscentrum (Central Coordination) finns i Ulm i Tyskland. Det sköter dagliga

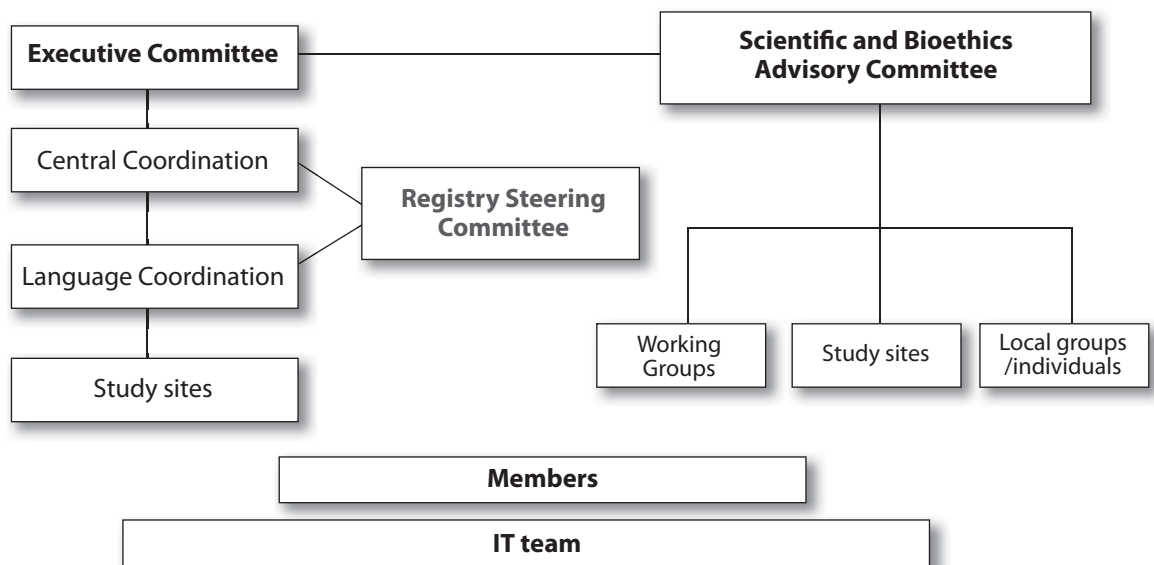
FÖRFATTARNA

ML Maarit Peippo är specialitläkare i barnsjukdomar och genetik. Hon är verksam vid Väestöliittos genetiska klinik.

Marjatta Sipponen är sjuksköterska, specialiserad i medicinsk genetik, vid Väestöliittos genetiska klinik.

Marleen R. van Walsem är neuropsykolog och är verksam som nordisk språkköordinator vid EHDN, stationerad vid Centret för sällsynta sjukdomar vid Rikshospitalet i Oslo.

MKD, docent **Jaakko Ignatius** är specialitläkare i genetik och klinisk neurofysiologi och verkar som överläkare vid Uleåborgs universitetscentralsjukhus genetiska klinik samt innehar en bitjänst som professor vid Uleåborgs universitet.



Figur 1. Schema över EHDN:s organisation.
IT-team = den grupp som ansvarar för dataförbindelser och datorprogram.

Tabell I.
EHSN:s arbetsgrupper.
Se även <https://www.euro-hd.net/html/network/groups>.

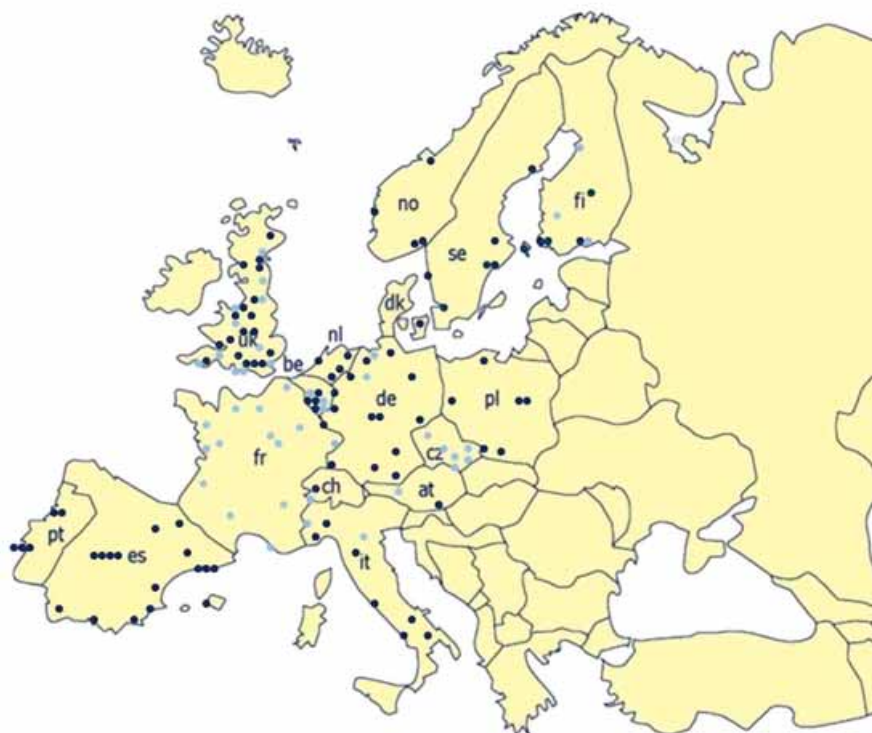
-
- Beteendefenotyp
 - Biologiska modifierare
 - Biomarkörer
 - Hjärn- och vävnadslagring
 - Kognitiv fenotyp
 - Funktionsförmåga
 - Genetiska modifierare
 - Genetestning och genetisk rådgivning
 - Hälsoekonomi
 - Bildundersökningar
 - Juvenil Huntingtons sjukdom
 - Motorisk fenotyp
 - Neuroprotektiv behandling
 - Fysioterapi
 - Livskvalitet
 - Behandlingspraxis
 - Kirurgisk handläggning
 - Symtomatisk forskning och behandling
-

rutiner, utvecklar och upprätthåller informationstekniken samt sköter bokföringen. För det praktiska arbetet är EHDN indelat i tio språkområdescentrer (Language Area Coordination Centers). Arbetet vid dessa sköts av språkområdeskoordinatorer, vilka leds från koordineringscentralen.

Det finns tolv språkköordinatorer med uppgiften att avlägsna språkmurarna mellan EHDN:s deltagarländer. De har varierande utbildning (till exempel psykolog, sjukskötare, neurolog o.s.v.), men de förenas av ett intresse för HD. Förutom flytande engelska behärskar alla något eller några andra europeiska språk på modersmålsnivå. Språkköordinatorerna utgör en förenande länk mellan EHDN, det vetenskapliga samfundet, läkare, HD-familjer och lekmän. De verkar i nära samarbete med sitt språkområdes deltagarländers vetenskapliga chefer (scientific supervisor). Chefen som är medlem i EHDN är Huntingtonexpert och vanligen också medlem i både EHDN:s styrelse och vetenskapliga och bioetiska kommittén eller REGISTRY:s styrkommitté.

Språkköordinatorerna svarar för till exempel tillståndprocessen för att få etiska tillstånd, för att starta lokala forskningscentrum (study site) och för datakommunikationstjänsterna. De översätter blanketter och andra dokument till sitt modersmål och gör det möjligt för fors-

Figur 2.
EHDN:s lokala forskningscentra i Europa.



kare, kliniker och lekmän att kommunicera på sitt modersmål. De ordnar möten mellan de lokala forskarna och sörjer för ett nära samarbete med Huntingtonpatientföreningarna. Det lokala forskningscentret är vanligen en universitetsklirik där många HD-patienter följs upp och där forskningsarbete är rutin. För närvarande finns 116 lokala forskningscentra i 16 olika länder (Figur 2).

Arbetsgrupperna (Working Group) är ett viktigt tvärvetenskapligt arbetsredskap för EHDN, som arbetar intensivt med ett klart definierat ämne för att uppnå ett visst mål. Det finns 18 arbetsgrupper (Tabell I). Arbetsgrupperna har en koordinator och jämställda experter som alla är medlemmar av EHDN.

Varje europeisk expert eller lekman som aktivt deltar i HD-forskningen har möjlighet att bli ordinarie röstberättigad medlem av EHDN. Det är lätt att ansöka om medlemskap via EHDN:s webbplats (6).

REGISTRY

REGISTRY är EHDN:s kärnforskningsprojekt. Det är en noggrann observationsundersökning som strävar efter att klarlägga HD:s utvecklingsprocess både kliniskt och biologiskt. Målet är att fram till 2010 samla in ett material på 10 000 försökspersoner

samt en kontrollgrupp, som uppföljs årligen från sjukdomens presymtomatiska skede till dess slutraka. Deltagarna krypteras, d.v.s. var och en får en enkelriktad kod och bara det forskningscentrum som har registrerat deltagarens uppgifter kan öppna koden. Vid varje besök upptas en noggrann anamnes, görs en standardiserad klinisk undersökning samt tas blod- och urinprov. Dessa biologiska prov lagras centraliserat på BioRep i Milano. Denna ISO 9001/2000-certifierade service erbjuder en säker lagring av biologiska prov. BioRep har ett samarbetsavtal med Coriell Institute of Medical Research, som är en mycket ansedd cellinjebank i USA. De kliniska uppgifterna lagras i realtid i en databas via en webbplats avsedd för nätverkets forskare (Figur 3). Forskarna grundutbildas samt repetitions- och vidareutbildas årligen för att både tolkningen och registreringen av observationerna ska vara enhetlig oberoende av forskningscentrum.

Övervakningen av REGISTRY är noggrann. Riktighetskontrollen av uppgifterna börjar då internetblanketterna fylls i genom att man kontrollerar att fakta är trovärdiga. Dessutom kontrollerar språkkoordinatorerna för varje deltagares del att källorna är sanningsenliga och att uppgifterna har matats in korrekt, både i realtid och vid besöken på forskningscentret.



EUROPEAN HD REGISTRY
HUNTINGTON'S DISEASE RATING SCALE '99 - MOTOR ASSESSMENT

Tutkimuspaikka:
Tutkija:

Potilas:
Date data obtained:
D D M M Y Y Y Y

Kaikki lomakkeet tulee täyttää. Merkitse U mikäli tietoa ei ole saatavissa. Merkitse N mikäli tieto ei ole käytettävissä.

General

Motor score:

Motor Assessment

Ocular pursuit:

- 0 = complete (normal)
- 1 = jerky movement
- 2 = interrupted pursuits/full range
- 3 = incomplete range
- 4 = cannot pursue

Horizontal Vertical

Saccade initiation:

- 0 = normal
- 1 = increased latency only
- 2 = suppressible blinks or head movements to initiate
- 3 = unsuppressible head movements
- 4 = cannot initiate saccades

Horizontal Vertical

Saccade velocity:

- 0 = normal
- 1 = mild slowing
- 2 = moderate slowing
- 3 = severely slow, full range
- 4 = incomplete range

Horizontal Vertical

Figur 3.

En del av blanketten för motoriskt status som exempel på REGISTRY-undersökningens online-lagring av data.

REGISTRY har också en egen styrkommitté för att säkerställa att EHDN:s grundfördrag efterföljs i alla skeden.

REGISTRY är redan nu ett av världens bäst sammanställda och mest värdefulla material som kan användas för att underlätta och påskynda HD-forskningen. I augusti 2008 fanns det i materialet ca 3 800 försökspersoner som hade gjort ca 8 000 uppföljningsbesök.

EHDN och REGISTRY-undersökningen i Finland

I Finland har det varit mer utmanande att delta i EHDN och REGISTRY-undersökningen än i andra europeiska länder. Man har vant sig vid

att se HD som en stor sällsynthet hos oss (9), men sannolikt förekommer sjukdomen lika ofta här som på annat håll (10, 11). Den för vårt land typiska glesbebyggelsen framhäver de diagnostiska svårigheterna med sjukdomen och fördröjer diagnosen. Universitetssjukhusen koncentrerar sig på diagnostiken. Efter det överförs patienterna, som alltså lider av en obotlig sjukdom utan behandling, till den lokala hälso- och sjukvården, där den enskilda HD-patienten sannolikt är den första och på långa tider enda patienten med sjukdomen. Det gör att det är svårt att på en enskild vårdplats samla sådan sakkunskap som behövs för att lindra HD-patienternas många problem som ökar i och med sjukdomsprogressionen.

Trots allt finns det ju redan nu mycket som kan göras för dessa patienter och deras familjer, som lätt upplever att de får klara sig bäst de kan med sin besynnerliga sjukdom.

EHDN och REGISTRY erbjuder ett koncept för att följa upp dessa patienter kontinuerligt och för att man skall lära sig behandla sjukdomen bättre, samt att erbjuda experter en möjlighet att dra nytta av andra experters kunskaper. På samma gång intensifierar EHDN kontakterna med sjukdomens lekmanorganisationer, som ofta bättre än experterna upptäcker väsentliga brister i patienternas och familjernas situation. De har visat sig vara oumbärliga samarbetspartner när man vill åtgärda bristerna ändamålsenligt. På så sätt kan både experterna och lekmanorganisationen bättre stödja den lokala hälso- och sjukvården i vården av den enskilda patienten.

Finland hör till EHDN:s nordiska språk-område (Nordic Language Coordination Center) tillsammans med Sverige, Norge och Danmark. Dess centrum finns i Norge på Rikshospitalet i Oslo. Det finns två språkkoordinatorer, av vilka den ena, som har finska som modersmål, koncentrerar sig på att etablera REGISTRY i Finland.

EHDN startade i Finland år 2005, och fram till slutet av 2008 räknar man med att det ska finnas fem aktiva forskningscentra. Huvudforskaren är specialistläkaren Markku Päiväranta vid neurologiska kliniken vid ÅUCS, som sedan tidigare har ett forskningsintresse i HD. Samarbetet mellan Finlands Huntingtonförening och EHDN har varit livligt ända från början. Föreningens 10-årsfest hösten 2007 ordnades med EHDN:s aktiva stöd. I samband med festen utgavs också en ny Huntington-handbok (12). Som en rätt ung organisation har Finlands Huntingtonförening för närvarande cirka en fjärdedel av Finlands huntingtonfamiljer som medlemmar, och dessutom understödjande medlemmar (13).

Finlands Parkinson-förbund (FPF) har traditionellt livligt samarbete med Finlands Huntingtonförening, som är medlemsorganisation i FPF. Sedan 1998 har FPF årligen ordnat en anpassningskurs för huntingtonpatienter och deras anhöriga på specialkompetenscentret Suvituuli i Åbo (13). I kursen deltar årligen 6–8 patienter från olika delar av Finland tillsammans med sina närmast anhöriga, och FPA har även svarat för kurskostnaderna för personer över 65 år. År 2007 erbjöds deltagarna i Huntington-anpassningskursen

på förhand information om REGISTRYundersökningen och möjligheten att delta i den. Intresset för att delta var stort och därför kom projektet i gång på ett naturligt sätt på Suvituuli.

Väestöliittos genetiska klinik har redan länge arbetat med HD ur ett medicinsk-genetiskt perspektiv. Kliniken har bl.a. från början varit med om prediktiv gentestning av sjukdomen och hade landets största erfarenhet av testningen. Det har därför fallit sig naturligt för kliniken att gå med i REGISTRYundersökningen. Möjlighet att delta erbjuds symptomfria mutationsbärare och dem som har risk att insjukna samt även deras anhöriga. Benägenheten att delta har varit lika stor som på Suvituuli.

På Åland har HD redan länge varit mera bekant än på fastlandet, eftersom slumpen i tiderna har anrikat sjukdomsmutationen i Ålands lilla befolkning; prevalensen där är fyrfaldig jämfört med medelprevalensen. På Åland har man också sedan länge tagit sig an behandlingen av sjukdomen mera koordinerat. År 2005 grundade Ålands hälso- och sjukvård en deltidsbefattning för en Huntingtonkoordinator för att intensifiera samarbetet mellan familjerna, hälso- och sjukvården samt socialväsendet. Ansvar för behandlingen och uppföljningen av patienterna har koncentrerats till en läkare. Under sådana förhållanden har det fallit sig naturligt för EHDN att komma med, och man har börjat rekrytera villiga deltagare i REGISTRYundersökningen.

Neurologiska kliniken vid Kuopio universitetssjukhus är den senaste enheten som står i beråd att sätta i gång med REGISTRYundersökningen. EHDN:s mål är att så småningom få med alla universitetskliniker i Finland. Då skulle också uppföljningen av patienter som är villiga att delta i REGISTRYundersökningen ske smidigt tillsammans med Parkinson-förbundets center Suvituuli.

Till slut

Exemplet med upptäckten och karaktäriseringen av HD:s genmutation genom ett intensivt, målmedvetet och vidsträckt internationellt samarbete mellan fackmän och lekmän uppmuntrar EHDN-nätverket att lika målmedvetet klarlägga sjukdomsprocessen vid HD i detalj och söka efter en kurativ behandling för sjukdomen. Vidare är det viktigt att förstå patienternas och deras anhörigas behov i olika faser av sjukdomen och att

utveckla optimala metoder för att underlätta deras dagliga liv. EHDN har gjort språk- och kulturmurarna lägre och byggt upp en infrastruktur där förutsättningarna för att lyckas uppnå målet hela tiden säkerställs. Redan på vägen mot målet drar man dessutom nytta av den samlade erfarenheten genom att utvärdera nuvarande behandlingspraxis och göra upp ändamålsenliga rekommendationer. Nya behandlingsmetoder kan utvärderas på ett tillförlitligt sätt. Under de speciella förhållanden som råder i Finland kunde man upprätta ett landsomfattande kompetenscentrum för den sällsynta sjukdomen HD, vilket betydligt skulle underlätta arbetet för dem som på lokalnivå behandlar patienterna och deras anhöriga.

Tack

Författarna tackar alla som deltar i Huntingtonarbetet i Finland, inklusive Niini Heinonen, Harriet Storsved, Kirsti Matikainen, Heikki Tulento och Markku Päiväranta

ML Maarit Peippo
Genetiska kliniken
Väestöliitto
PB 849
00101 Helsingfors
maarit.peippo@vaestoliitto.fi

Referenser

1. Berman SB, Greenamyre JT. Update on Huntington's disease. [Review] [59 refs] [Journal Article. Review] *Current Neurology & Neuroscience Reports*. 6(4):281-6, 2006 Jul.
2. Huntington G. On Chorea. *Medical and Surgical Reporter* 1872, 26:320-321.
3. Huntington's Disease Collaborative Research Group 1993, A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable in Huntington's disease chromosomes. *Cell* 72:971-983.
4. Aubeeluck A., Wilson E. Huntington's disease. Part 1: essential background and management. 2008, *British Journal of Nursing* 17(3):146-151.
5. Aubeeluck A., Wilson E. Huntington's disease. Part 3: family aspects of HD. 2008, *British Journal of Nursing* 17(5):328-331
6. EHDN web portal: www.euro-hd.net
7. Harper PS. The epidemiology of Huntington's disease. *Kirjassa Huntington's disease, 3. painos, s.159-197*, Oxford University Press 2002.
8. High Q Foundation web portal: www.highqfoundation.org
9. Palo J, Somer H, Ikonen E, Karila L, Peltonen L. Low prevalence of Huntington's disease in Finland. 1987, *Lancet* ii:805-806.
10. Ikonen E, Ignatius J, Norio R, Palo J, Peltonen L. Huntington's disease in Finland: a molecular and genealogical study. *Human Genetics* 1992, 89(3):275-280.
11. Saarinen J. Huntingtonin taudin epidemiologia Pohjois-Suomessa, 2004. Fördjupande arbete. Uleåborgs universitet, kliniken för medicinsk genetik. Opublicerat.
12. Handbok: Huntingtonin tauti. Tietoa Huntington-perheille ja hoitohenkilökunnalle. 2007, *Finlands Parkinson-förbund r.f.* (www.parkinson.fi/oppaat.html)
13. *Finlands Parkinson-förbund r.f.* webbplats www.parkinson.fi