



Från mutation till möjlig behandling för Alzheimers sjukdom

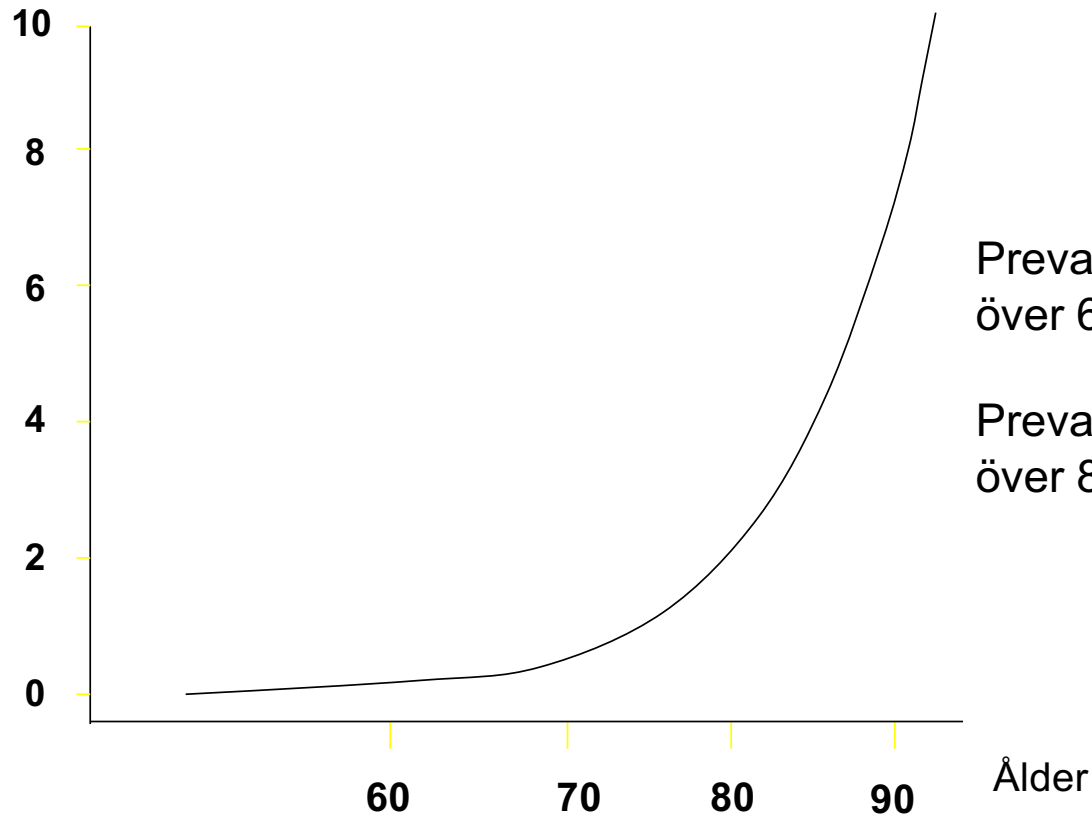
Lars Lannfelt, MD, PhD
Seniorprofessor, Uppsala universitet

Svenska Demensdagarna 11-12 maj, 2022
Conventum, Örebro

Grundare av BioArctic AB tillsammans med Pär Gellerfors

Alzheimers sjukdom ökar med åldern

Incidens
(% per år)



Prevalens i befolkningen
över 65: ~ 5%

Prevalens i befolkningen
över 80: ~ 20%

Alzheimers sjukdom är en klinisk diagnos – förtvining av hippokampus tidigt tecken

Minnesutredning:

Sjukhistoria

Klinisk undersökning

Testning

Hjärnavbildning:

Datortomografi, magnetkamera,
Positronemissionstomografi (PET)

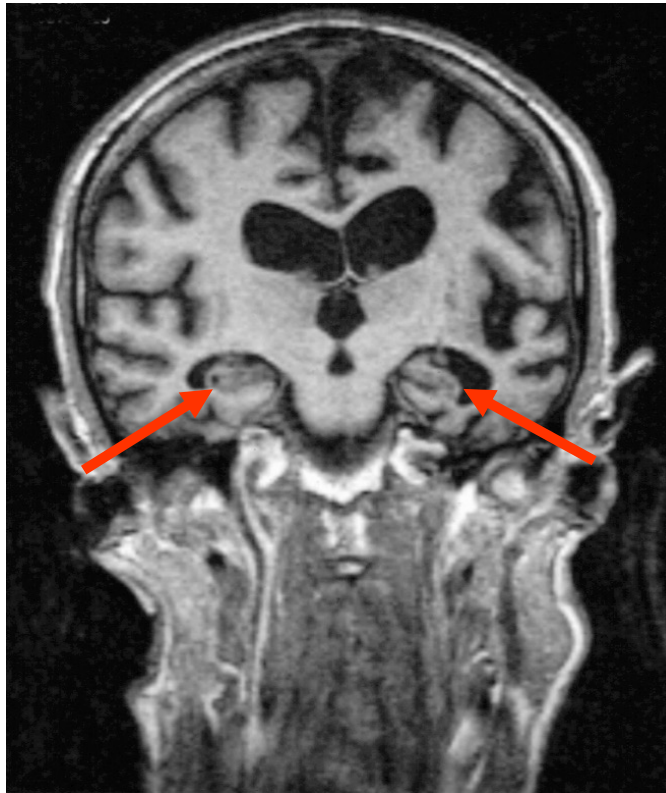
Biokemi i ryggvätska:

A β , t-tau, p-tau

A β och p-tau i blod (inom kort)

Utesluta andra orsaker

Ibland neuropatologi



Magnet-
Resonansbild
(MRI)

Alzheimers sjukdom är en klinisk diagnos – förtvining av hippokampus tidigt tecken

Minnesutredning:

Sjukhistoria

Klinisk undersökning

Testning

Hjärnavbildning:

Datortomografi, magnetkamera,
Positronemissionstomografi (PET)

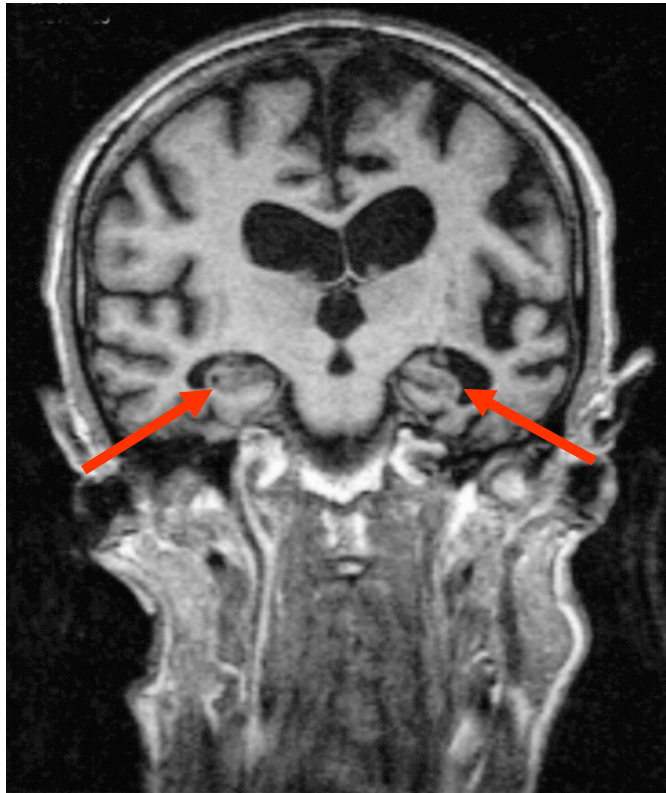
Biokemi i ryggvätska:

A β , t-tau, p-tau

A β och p-tau i blod (inom kort)

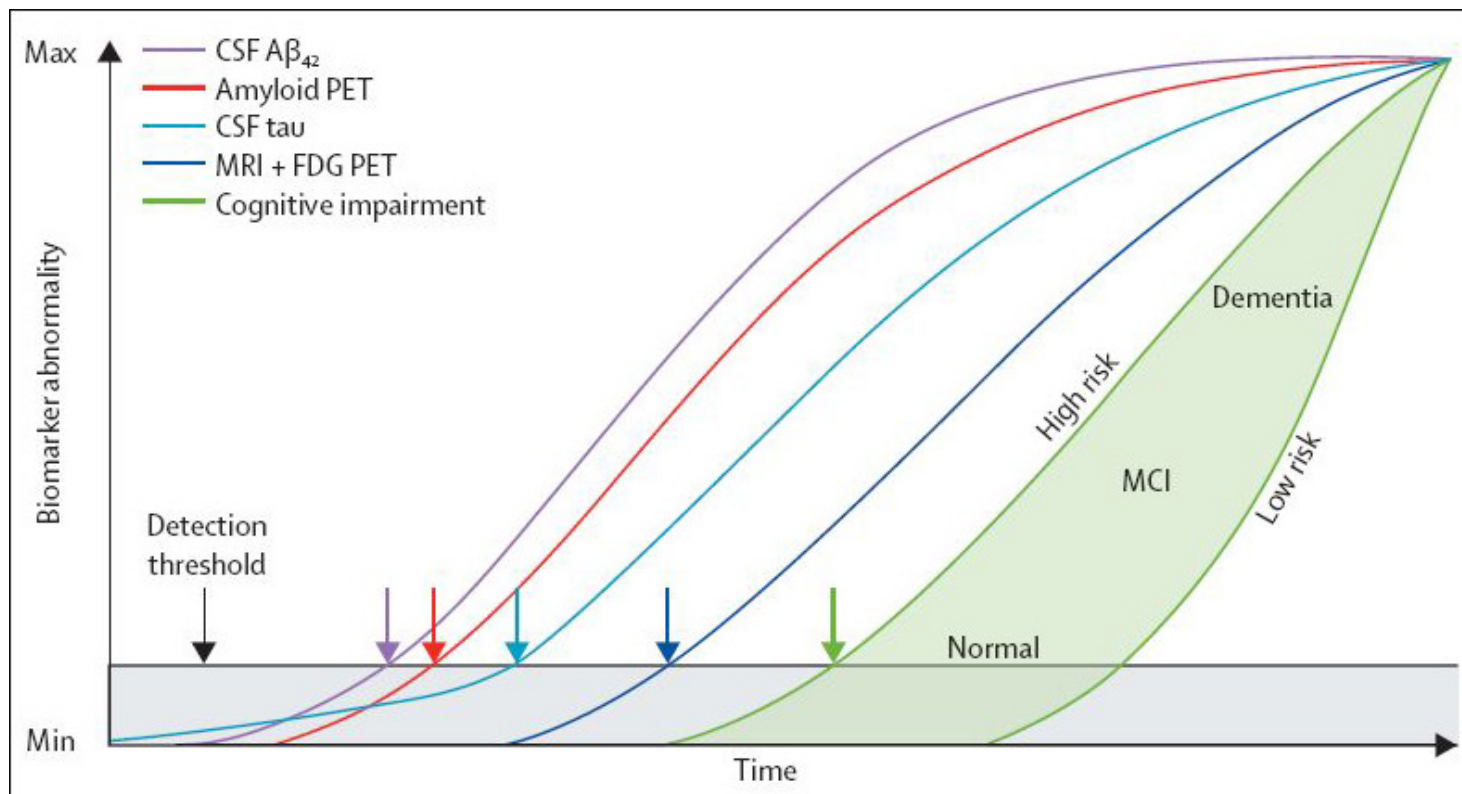
Utesluta andra orsaker

Ibland neuropatologi



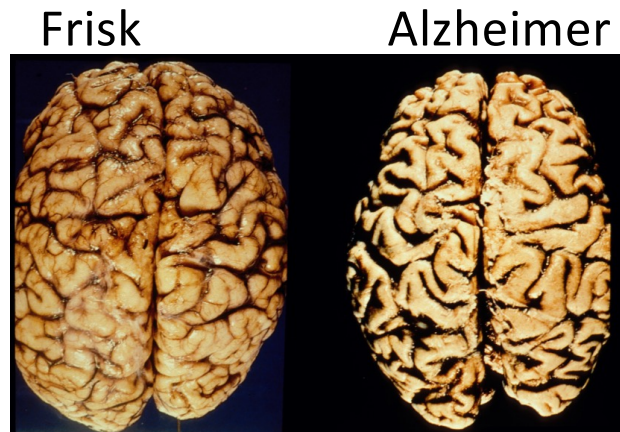
Magnet-
Resonansbild
(MRI)

Biomarkörer: 20-25 år innan kliniska symptom vid Alzheimers sjukdom

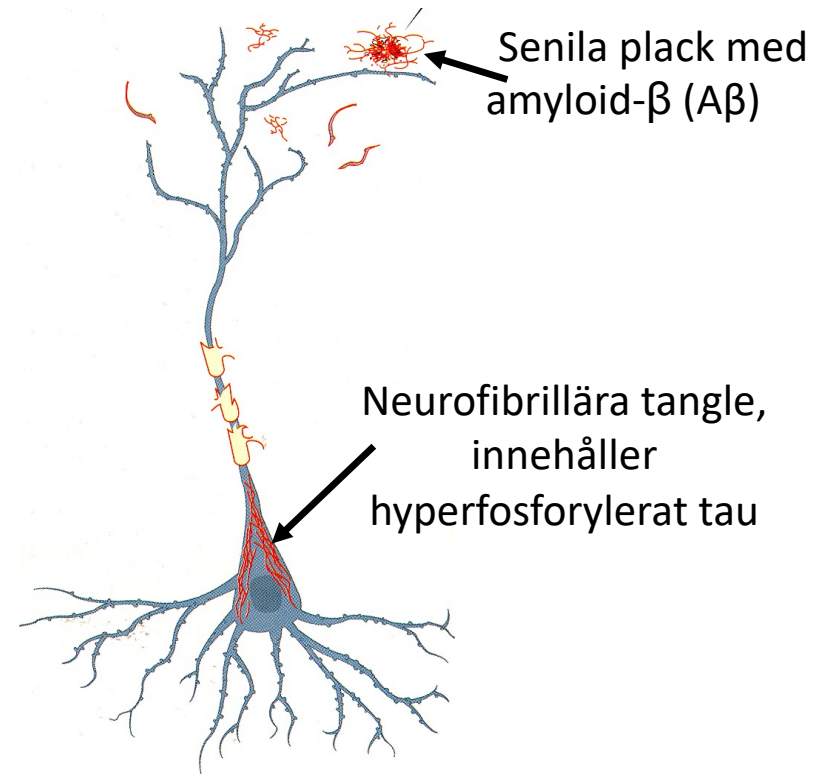
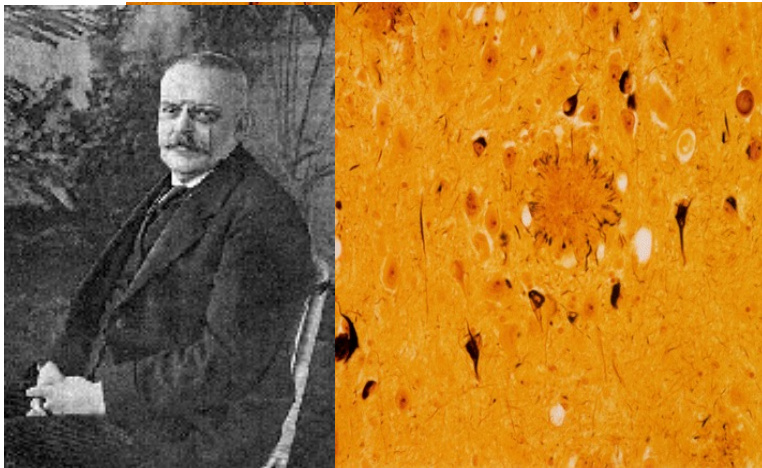


Hardy & Selkoe EMBO Mol Med 2016

Vi har lärt oss om Alzheimers sjukdom genom studier av den sjuka hjärnan



Alzheimerhjärna: förtvining

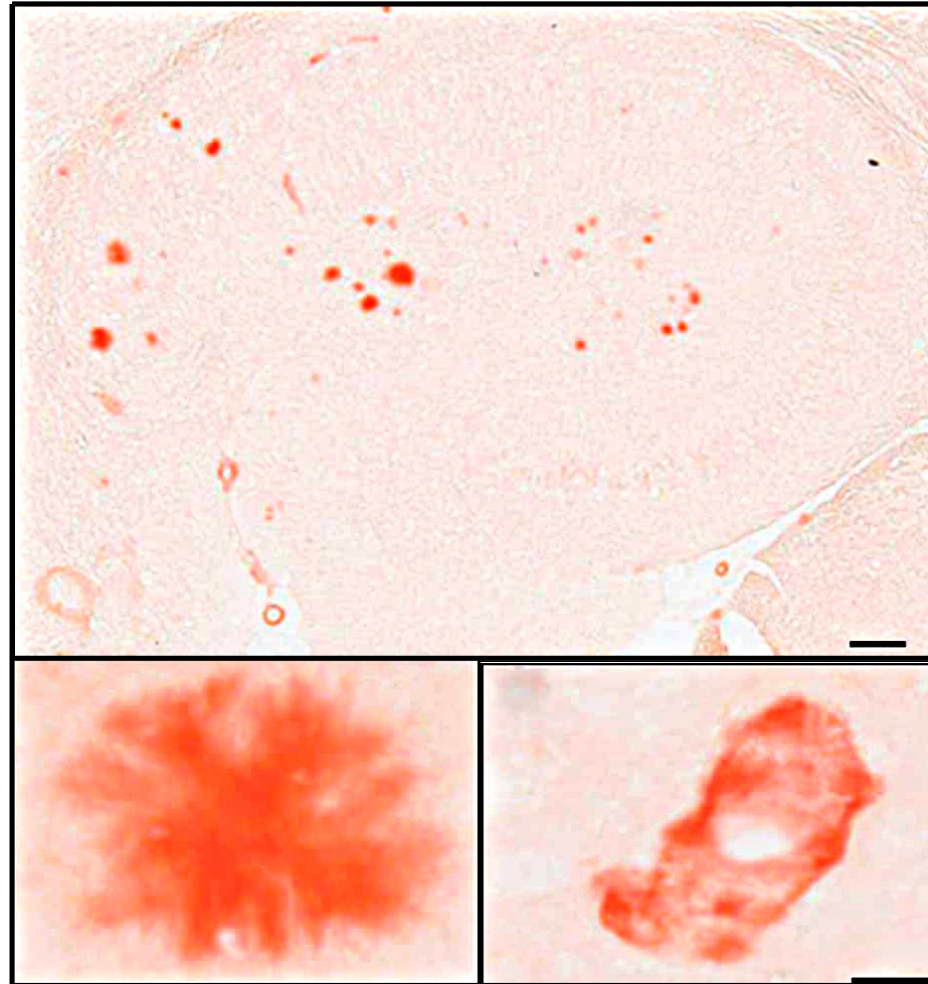


Abnormal protein utfällning och
Försämrade hjärnfunktioner

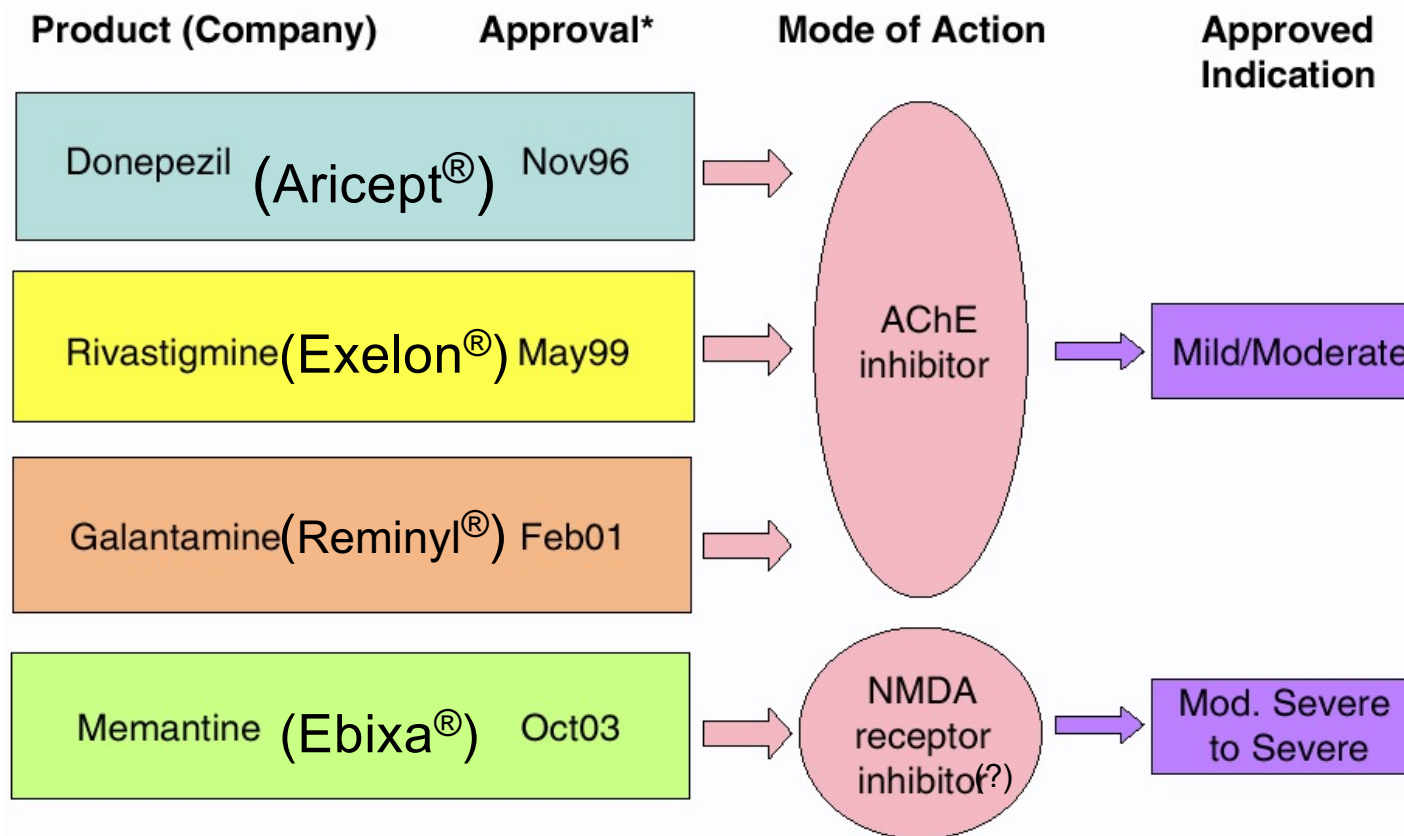
Utfällning av amyloid- β i hjärnparenkym och i kärlväggar

Utfällning i parenkym:
kompakta amyloida
plack

Kärlamyloid:
cylindriskt utseende,
congophilic amyloid
angiopathy (CAA)



Dagens behandling (symptomatisk)



Ger patienten i bästa fall 6-12 månader av ökad aktivitet

Nyttan av genetik

- Visar start av en sjukdomsprocess och var man kan intervensera
- Patologi visar slutstadiet av en sjukdom, men besvarar inte frågan hur det hela startade

Läkarstudier Karolinska Institutet, 80-talet, familj, forskning

Jag började läsa medicin på Karolinska Institutet hösten 1972

Insåg tidigt att jag ville forska – men det blev inte så!

MIVA på SÖS 1974 – andningsass, utmärkt klinisk utbildning

Familj: Lotta och två barn, födda 1980 och 1983

1980-talet S:t Görans psykiatriska klinik, forskningsintensivt, Lennart Wetterberg, arbete med avhandling, genetik, biokemi och immunologi vid Akut intermittent porfyri samt kliniskt arbete, familjer med sjukdomen, uppbyggnad av biobanker mm

1983 Pär Gellerfors, som börjar 1984 på KabiVitrum/Pharmacia

1984 KI-tjänst, forskare, avhandling 1990, Genetik och biokemi vid Akut intermittent porfyri

1990-91 l'Hospital St Anne, INSERM, Paris, genetik vid schizofreni

1992 Huddinge sjukhus, Bengt Winblad, Swedish mutation, augusti 1992. Patentet hamnade i USA!

1990-talet: forskning

1994 Dennis Selkoes labb, Harvard, ett par månader

1997-98 Rockefeller University, Paul Greengard

1990-talet Brev från distriktsläkare i Umeå, Per Allard, om familj med stark ärftlighet

1998 Hittar mutationen i familjen från övre Norrland

1999 Förstår mekanismen, ökad bildning av protofibriller, döper den till Arktiska mutationen

Patent, professur i Uppsala, BioArctic grundas, avtal med Eisai

1999 Kontakt med KI:s patentkontor på Huddinge sjukhus, protofibriller som mål för terapi

2000 Forskarpatent i Uppsala, sommaren 2000 skickas patentet in, godkänt 2007 (lärarundantaget)

2001 Professur i Uppsala i geriatrik, Tommy Lewander, Pär Gellerfors

2003 Kontakt med Eisai, presenterar min idé, BioArctic grundas av Pär och mig, Pär VD, 0 anställda, 0 pengar, patentet finansieras av Pär och mig

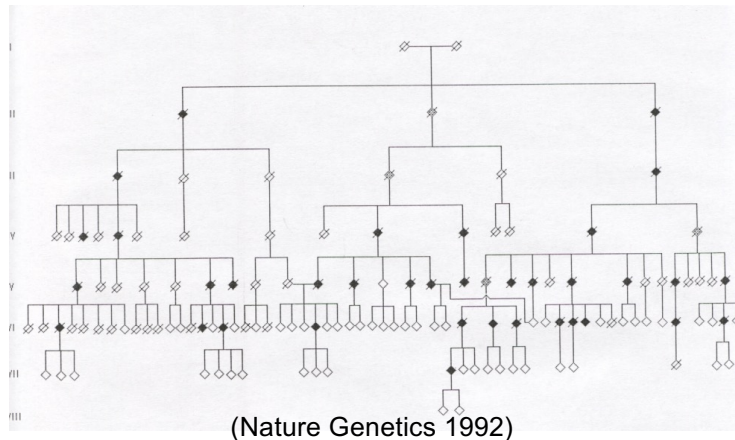
2005 mAb158 isoleras i min forskargrupp på Rudbeckslabb, Uppsala – 3-årigt forskningsavtal med Eisai

2006 BioArctic får lokaler i Stadshagen, Pär, Christer Möller och två andra forskare anställs

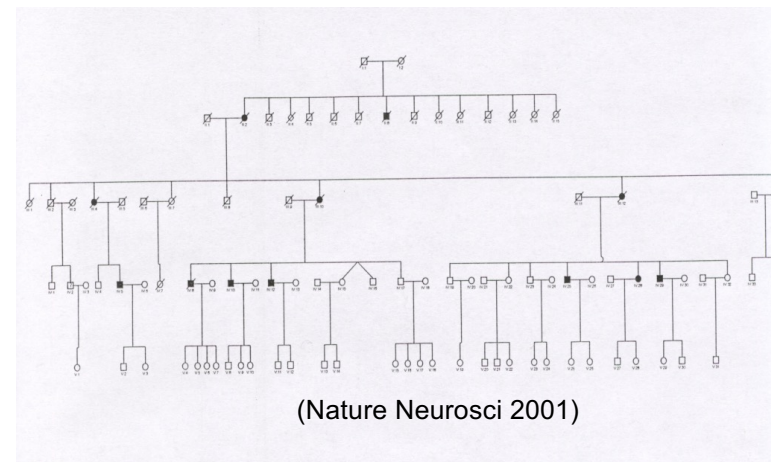
2007 Licensavtal med Eisai: föra vår antikropp till världsmarknaden, rätt till försäljning på den Nordiska marknaden, Hans Basun rekryteras som CMO från AZ, fler forskare anställs, mAb158 humaniseras: BAN2401

Undersökning av familjer med sjukdomen: amyloid- β ($A\beta$) startar sjukdomsprocessen

Den svenska mutationsfamiljen



Den arktiska mutationsfamiljen

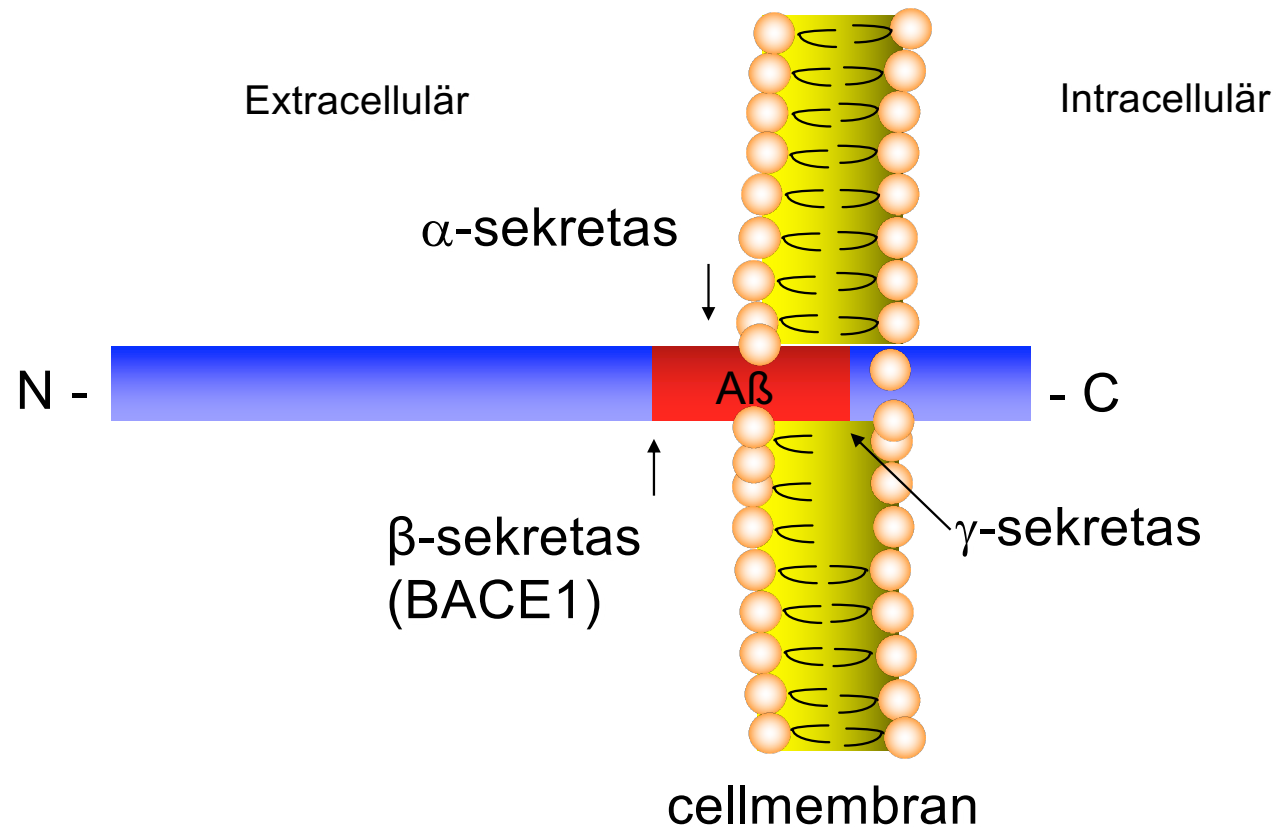


För mycket $A\beta$: Alzheimers sjukdom

Protofibriller av $A\beta$: Alzheimers sjukdom

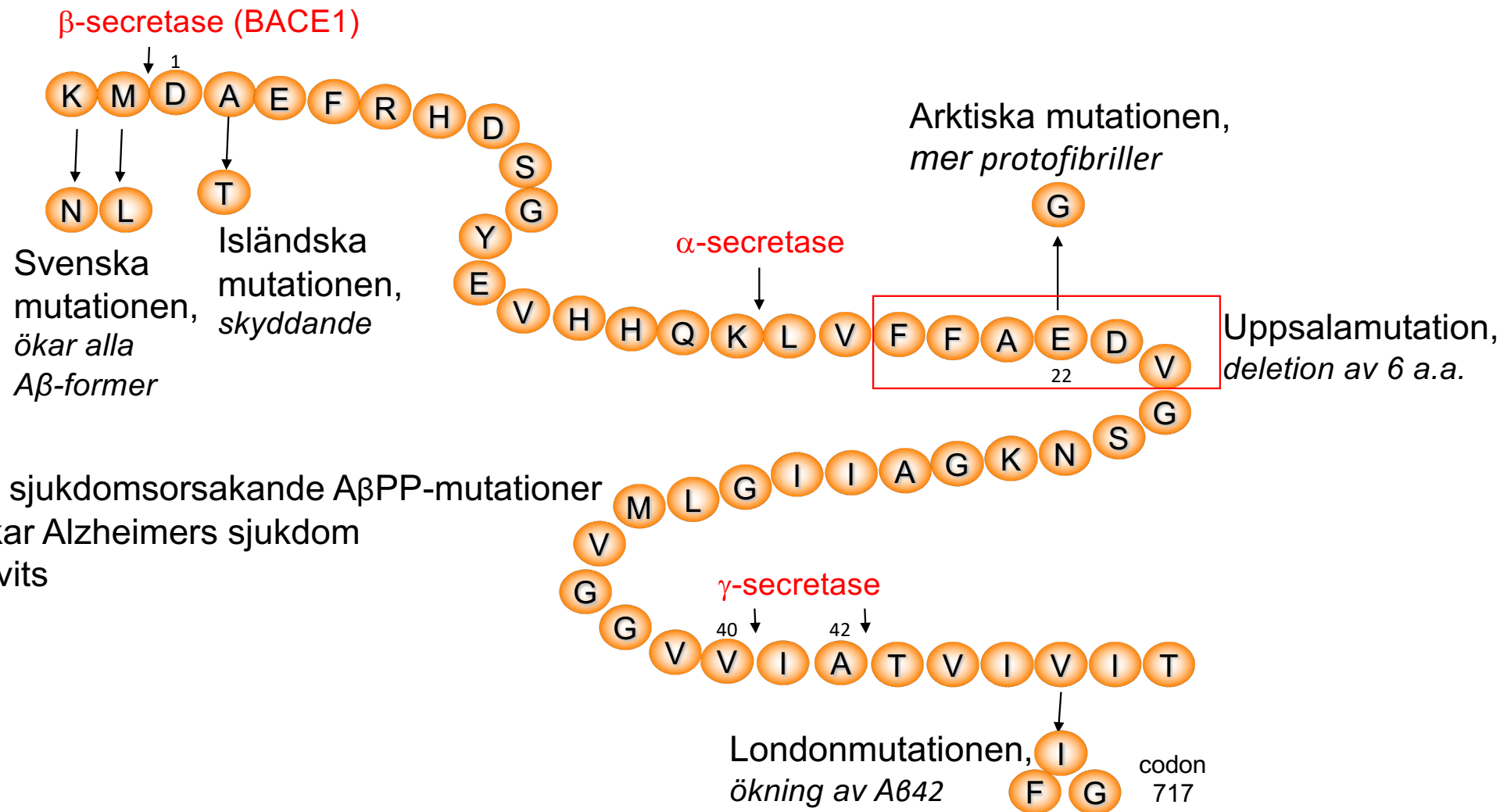
$A\beta$ startar sjukdomsprocessen

Mutationer i amyloid- β prekursorprotein (A β PP) leder till Alzheimers sjukdom



A β PP-genen på kromosom 21

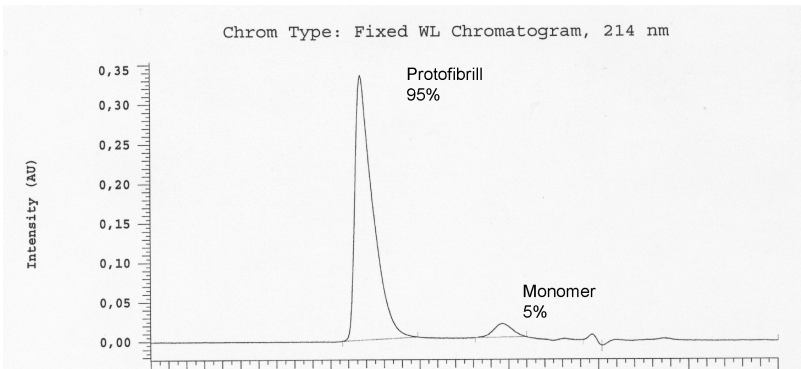
Effekte på A β av A β PP-mutationer



Ökad bildning av protofibriller med arktisk A β (A β 1-42E22G)

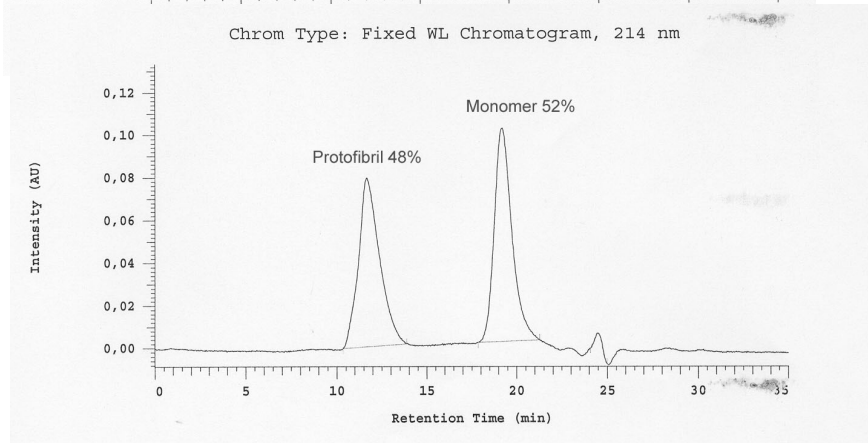
Gelfiltrering på en Superdex 75 column

Arc



A β 1-42Arc

Wt



A β 1-42wt

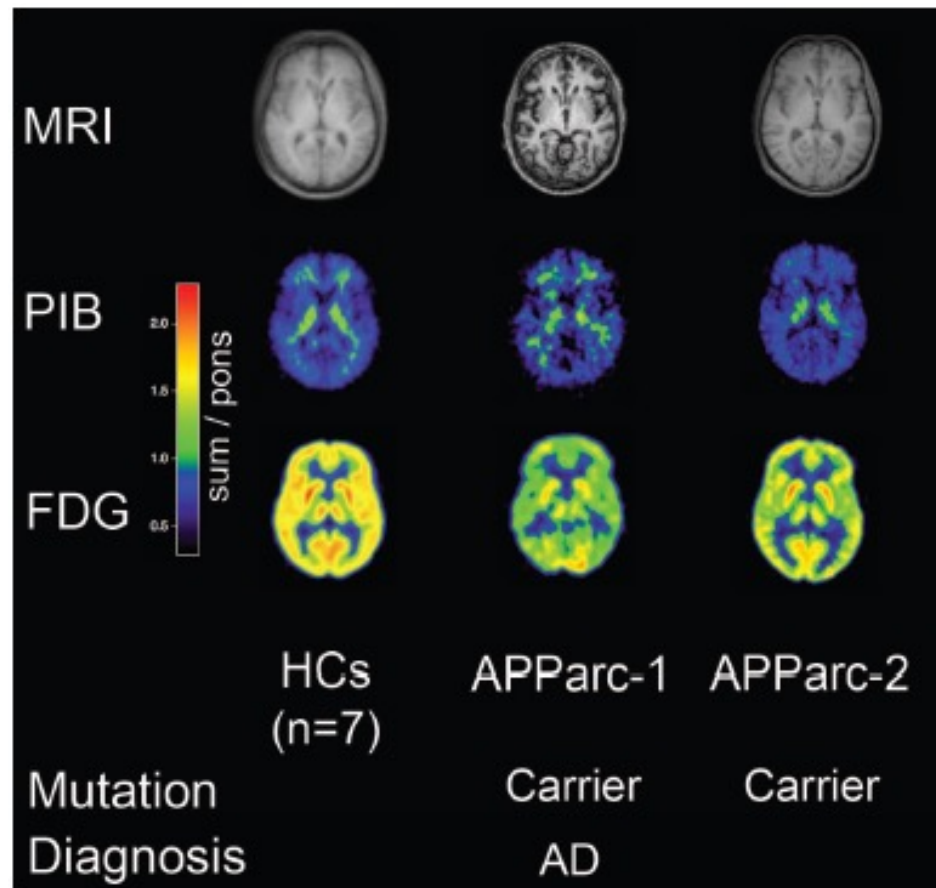
Protofibriller finns hos alla Alzheimerpatienter men är kraftigt ökade med den arktiska mutationen

Nilsberth et al. 2001 Nat Neurosci
Johansson et al. 2006 FEBS J

No A β positive plaques in the Arctic mutation family with PET PIB

APParc-1 and 2: very low cortical PIB retention, APParc-1 had decreased glucose metabolism and atrophy, and APParc-2 regionally decreased glucose metabolism

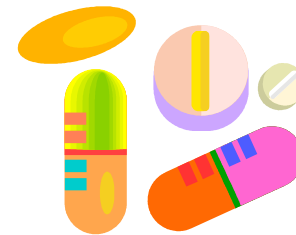
Conclusion: toxicity in the AD brain is mediated by A β species not detected by amyloid PET



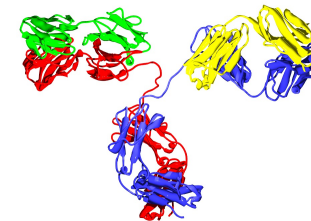
Schöll et al. 2012 Neurology

Små molekyler – biologiska läkemedel

Små molekyler: traditionella läkemedel,
tabletter, kan sväljas,
verkar på receptorer



Biologiska läkemedel: stora molekyler som
insulin eller antikroppar,
sprutas in



Monoklonala antikroppar som läkemedel

Monoklonal antikroppar – hög specificitet för målet

Framgångsrik tillämpning vid:

- Cancer (trastuzumab, PD-1 inhibitorer, CTLA-4 inhibitorer)
- Reumatiska sjukdomar (TFN- α inhibitorer)
- Osteoporos (denosumab)
- Maculadegeneration, gula fläcken (anti-VEGF)
- Hyperlipidemi (anti-PCSK9)

Hjärnsjukdomar

Multiple skleros (MS): natalizumab (Tysabri)

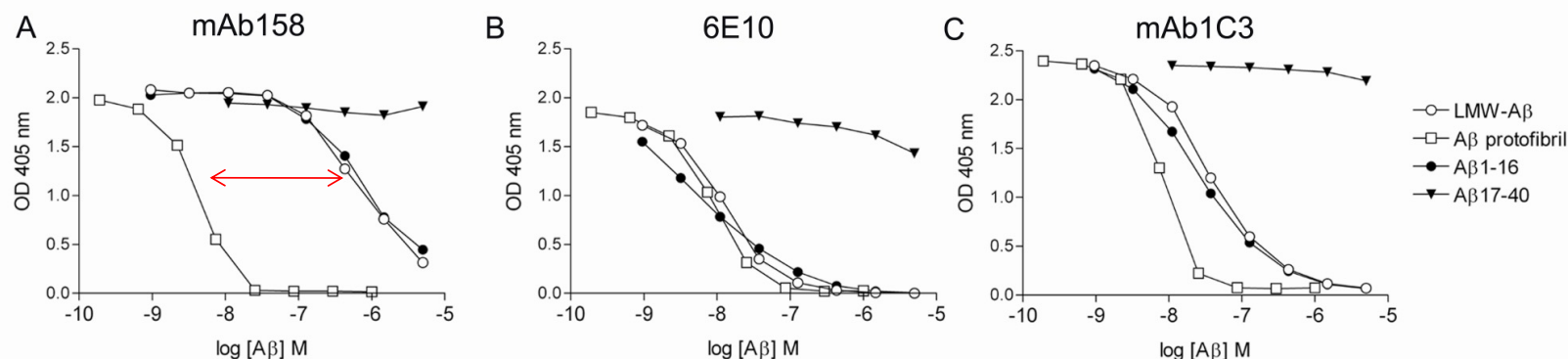
Alzheimers och Parkinsons sjukdomar:

Pågående kliniska prövningar (aducanumab mot A β har blivit godkänd i USA)

Höga produktionskostnader – höga kostnader för behandling

Bara 0.1% antikropparna som ges i blodet passerar blodhjärn-barriären, in i hjärnan

mAb158 binder A β -protofibriller selektivt: inhibitions-ELISA, i lösning



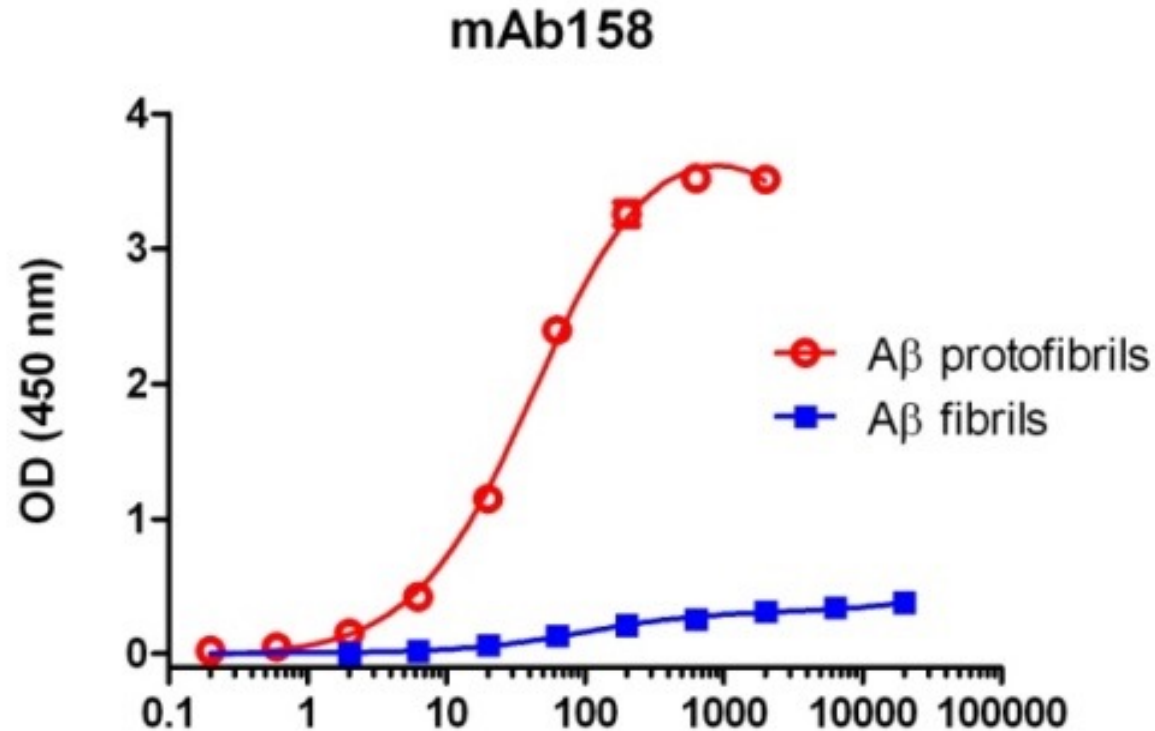
Antikropp och antigen
interagerar vid låga konc.
i lösning
Avspeglar en nativ situation

mAb158 binder:
- Ab-protofibriller starkt
- Ab-monomerer svagt

mAb158 föregångare till BAN2401/lecanemab

Englund et al. 2007 J Neurochem

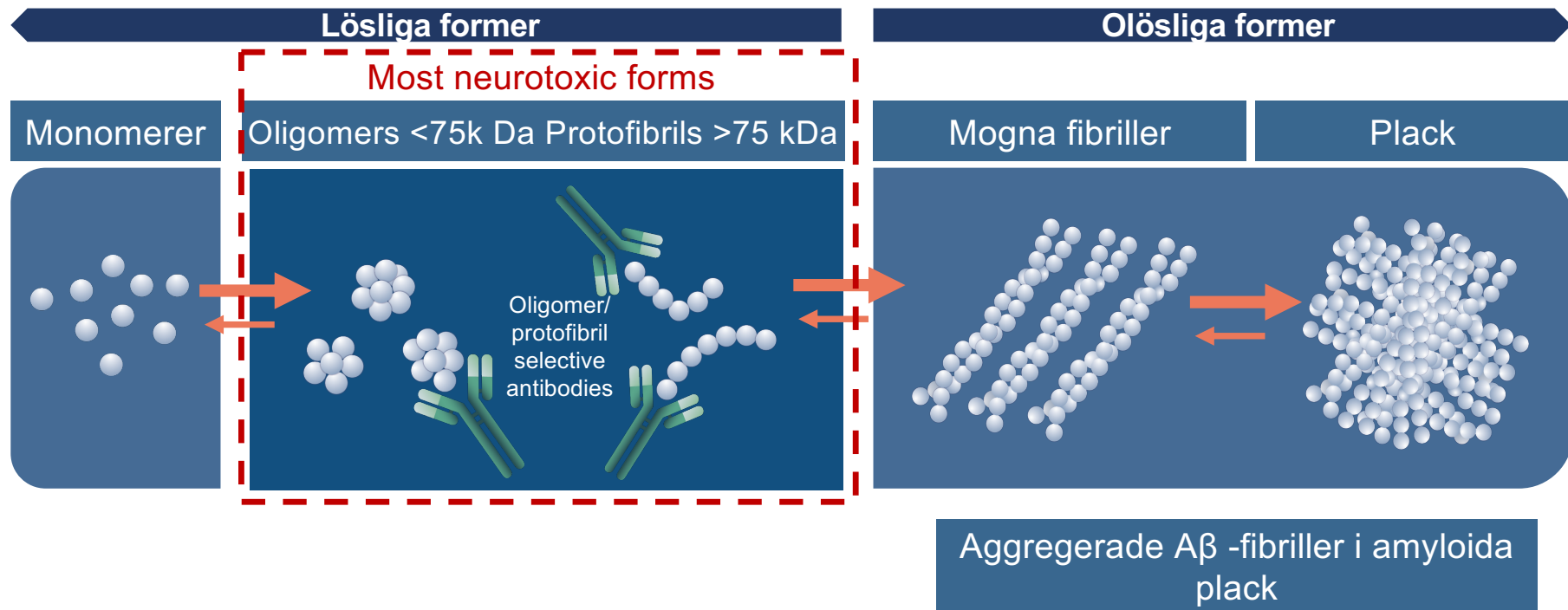
mAb158: stark bindning till A β -protofibriller och svagare bindning till A β -fibriller



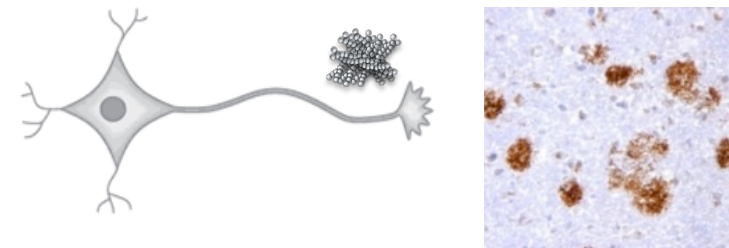
Bindningsaffiniteten (K_d) för protofibriller är dubbelt så hög som för fibriller. Fler bindningsställen fanns på protofibrillen (B_{max}), och mAb158 hade 10-15 x starkare bindning till protofibriller än till fibriller.

Magnusson et al. 2013 J Alz Dis

Att gå mot de mest toxiska formerna av A β är viktigt när man utvecklar behandling mot Alzheimers sjukdom

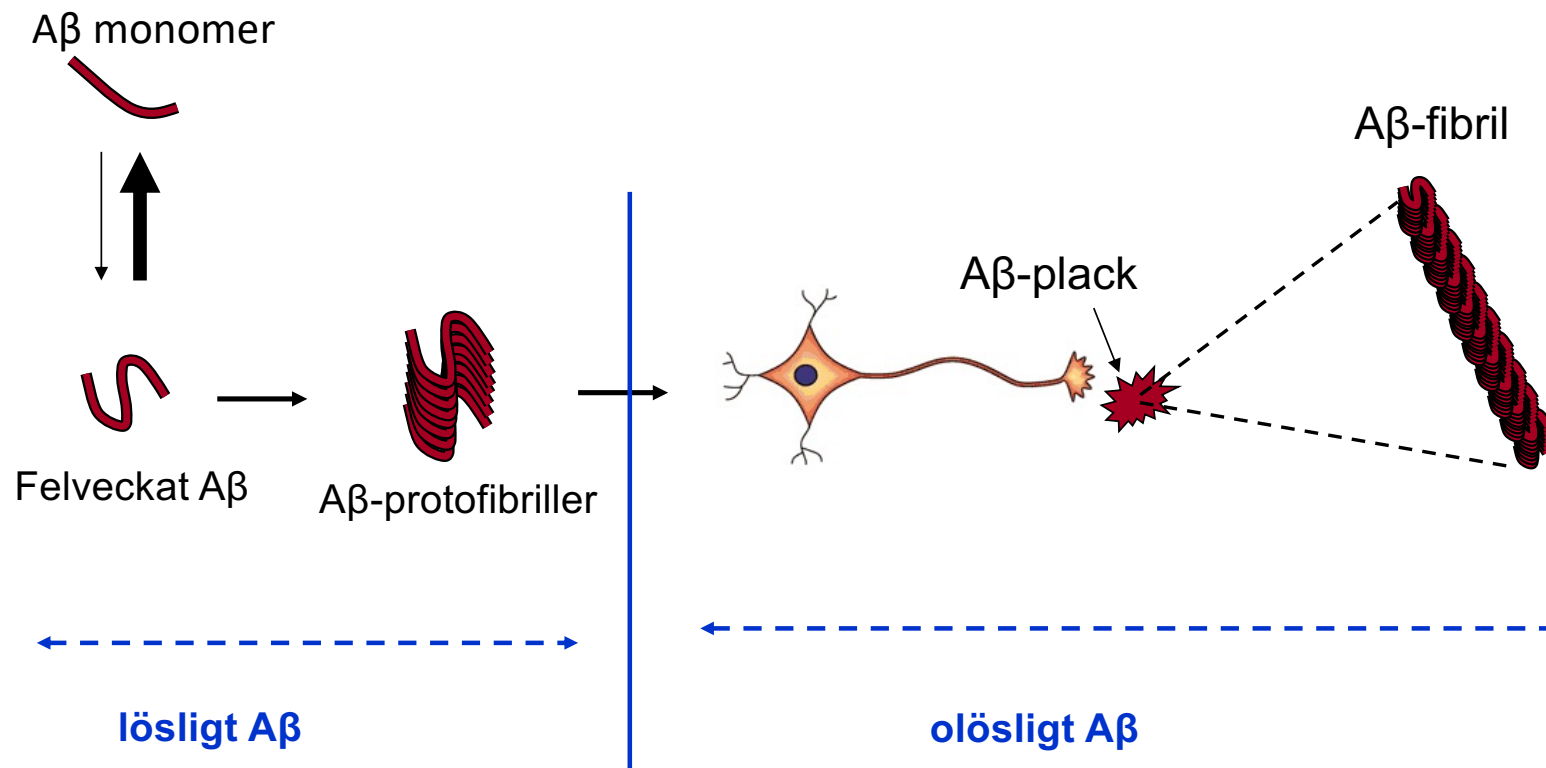


Walsh et al. 1997 J Biol Chem; Harper et al. 1997 Chem Biol;
 Nilsberth et al. 2001 Nat Genet; O'Nuallain et al. 2010 J Neurosci;
 Lannfelt et al. 2013 J Intern Med; Lannfelt et al. 2014 Alz Res Ther



Målet för mAb158, musföregångaren till BAN2401/lecanemab: A β -protofibriller

mAb158: svagare bindning till både A β -monomerer och till A β -fibriller än till A β -protofibriller



Sammarbete med Eisai om antikropp mot Alzheimers sjukdom

2005-2007 Forskningssamarbete

Mål: Ta fram en antikropp riktad mot A β -protofibriller

Visa effekt i en transgen musmodell

Humanisera: mAb158 → BAN2401

2007 - Licensavtal

Mål: Ta BAN2401 till världsmarknaden för Alzheimers sjukdom

2010 - Klinisk utveckling, fas 1 startade

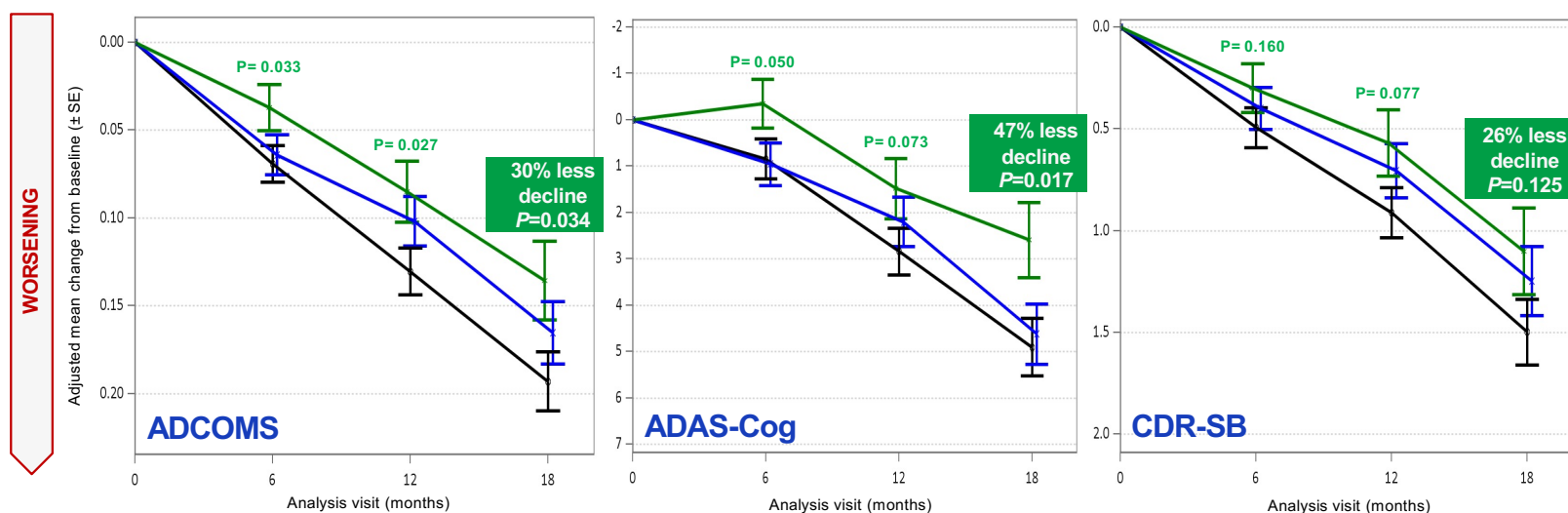
(kort halveringstid, endast 7 dagar)

2013 - Fas 2b startade

2018 – Resultat efter 18 månaders behandling i juli, 856
patienter inkluderade

BAN2401 (lecanemab) minskar sjukdomsprogressionen mätt med olika skattningsskalor

25% minskad försämring brukar anges som relevant effekt



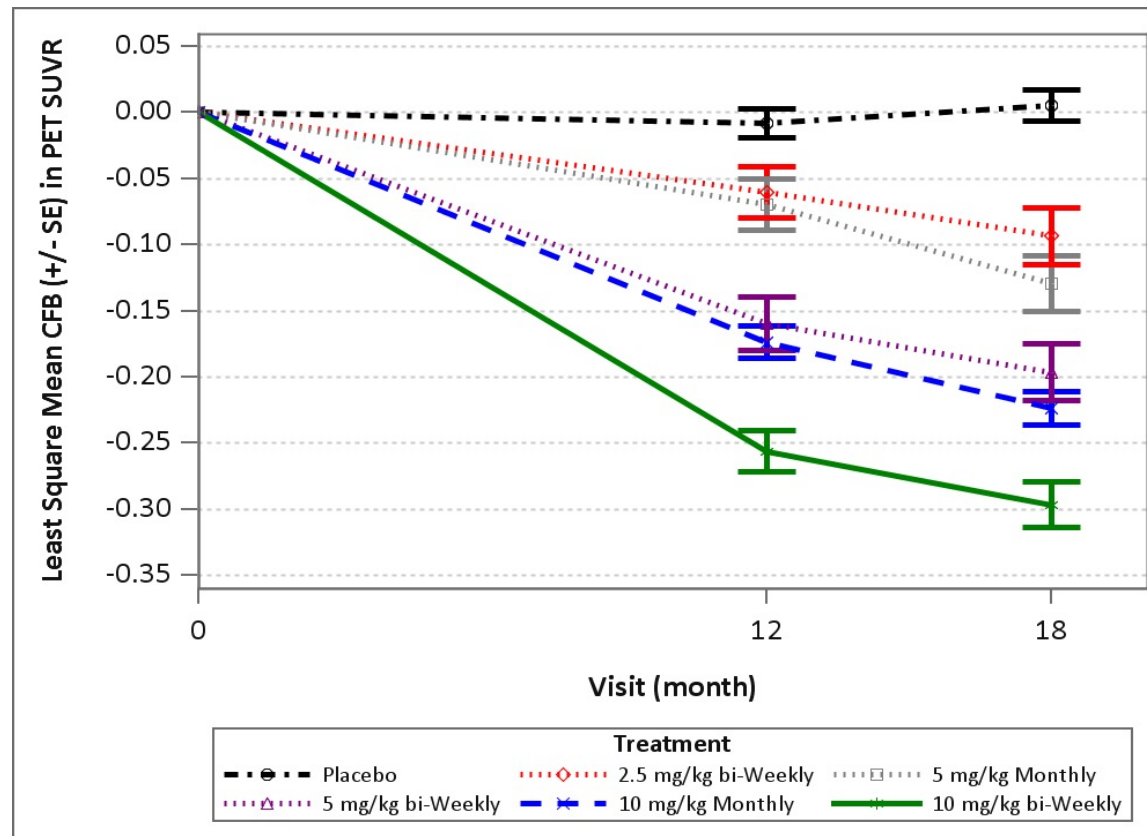
Effekten kommer tidigt och ökar med behandlingstid

	<u>N with data</u>	0 mo.	6 mo.	12 mo.	18 mo.
	Placebo	238	216	187	160
	10 mg/kg monthly	246	208	165	146
	10 mg/kg bi-weekly	152	130	93	79

Presented by Eisai at CTAD Oct 2018

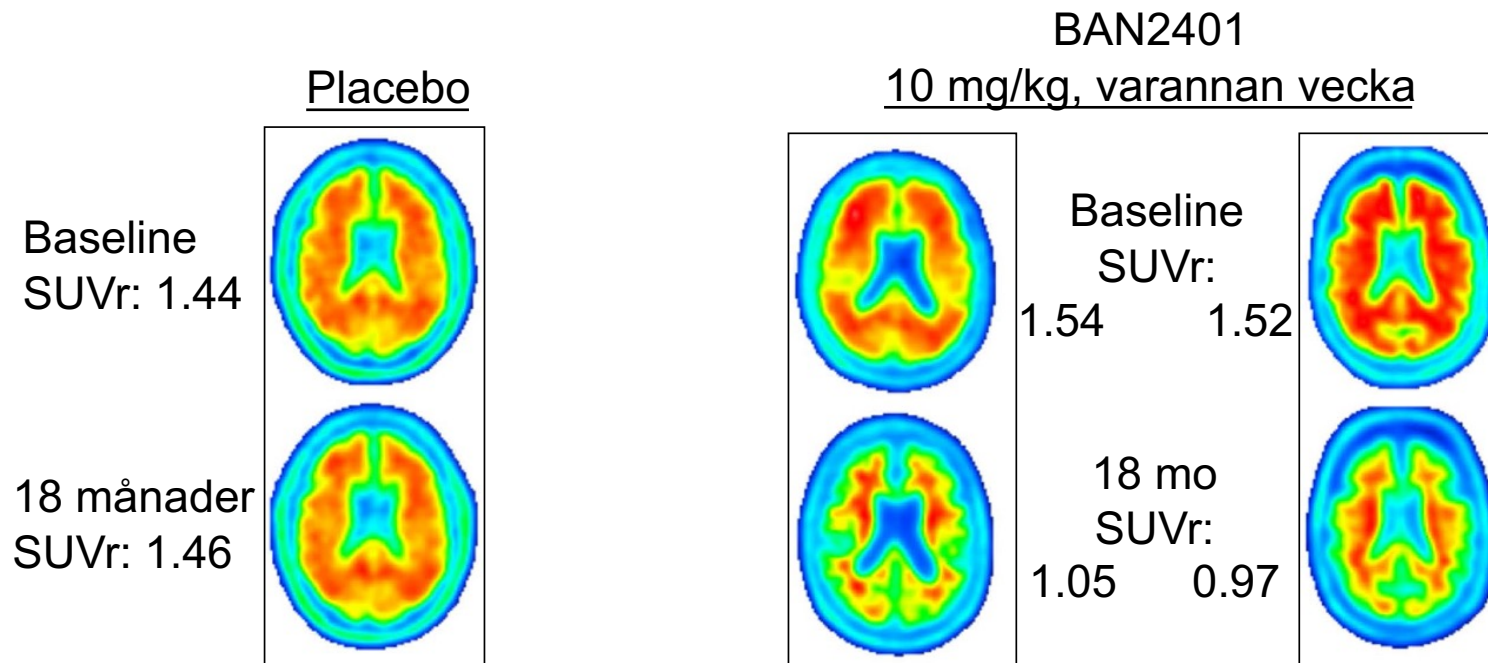
93% av patienterna i högsta dosgruppen blev amyloidnegativa (SUVR)

Kraftigt signifikant dosberoende reduktion av amyloid vid alla doser, oberoende av vilken referensregion som valts



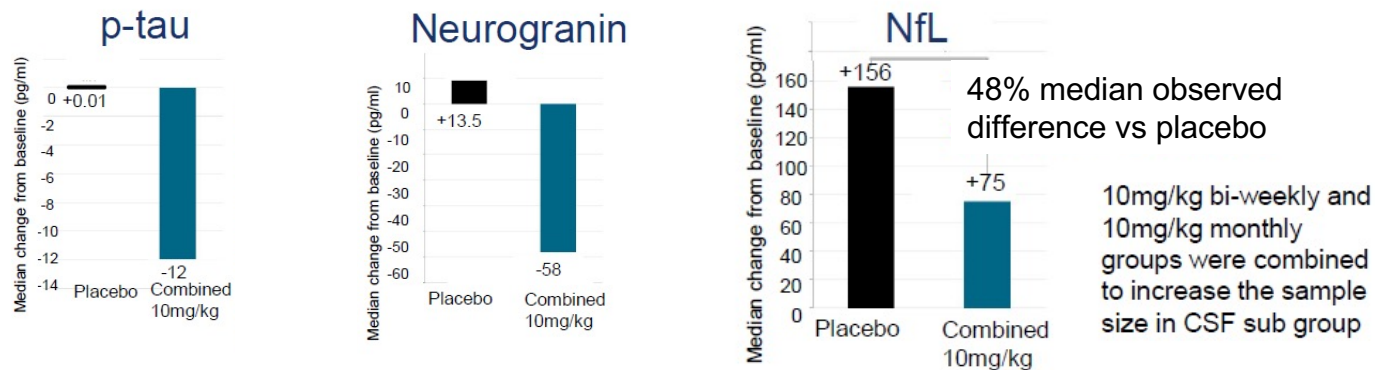
Reducerad amyloidmängd efter 18 månaders behandling

Gräns för att räknas som amyloidpositiv: > 1.15 (SUVr)



Lecanemab visade effect på CSF-biomarkörer – ingriper i sjukdomens patofysiologi

- Reduktion av t-tau (nervcells förlust)
- Reduktion av p-tau (nervcellsskada)
- Reduktion av neurogranin (synaptisk skada)
- Minskad ökning av Neurofilament Light (NfL) (axonskada)

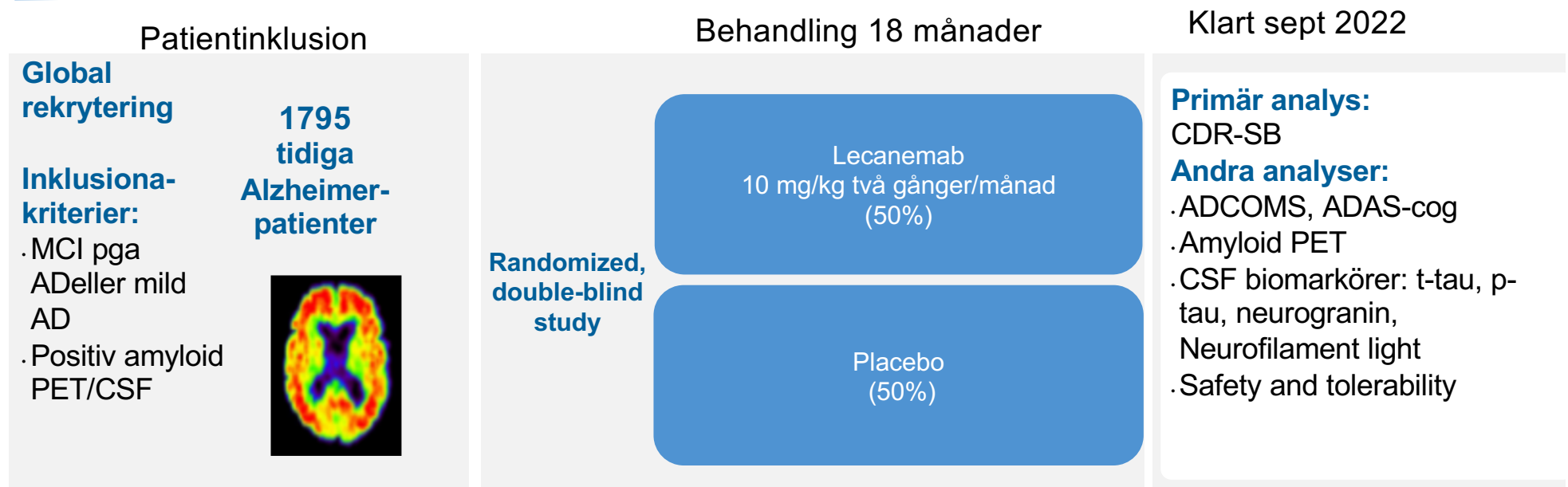


Presented at AAIC July 2018 and CTAD Oct 2018 by Eisai

“Amyloid-related imaging abnormalities-edema” (ARIA-E) i BAN2401-studien

- Väl tolererad med en ARIA-E-incidens <10% vid högsta dosen
- 15% i APOE ε4-gruppen, endast 5/48 (ca. 10%) av fallen var symptomatiska med huvudvärk, synstörningar eller konfusion
- De flesta fallen med ARIA-E inträffade de första tre månaderna
- De flesta är mild eller moderata i svårighetsgrad (MRI)
- MRI-fynden försvinner efter upphörd behandling inom 4-12 veckor

Lecanemab – fas 3-studien designad för att bekräfta fas 2-studien, klar september 2022



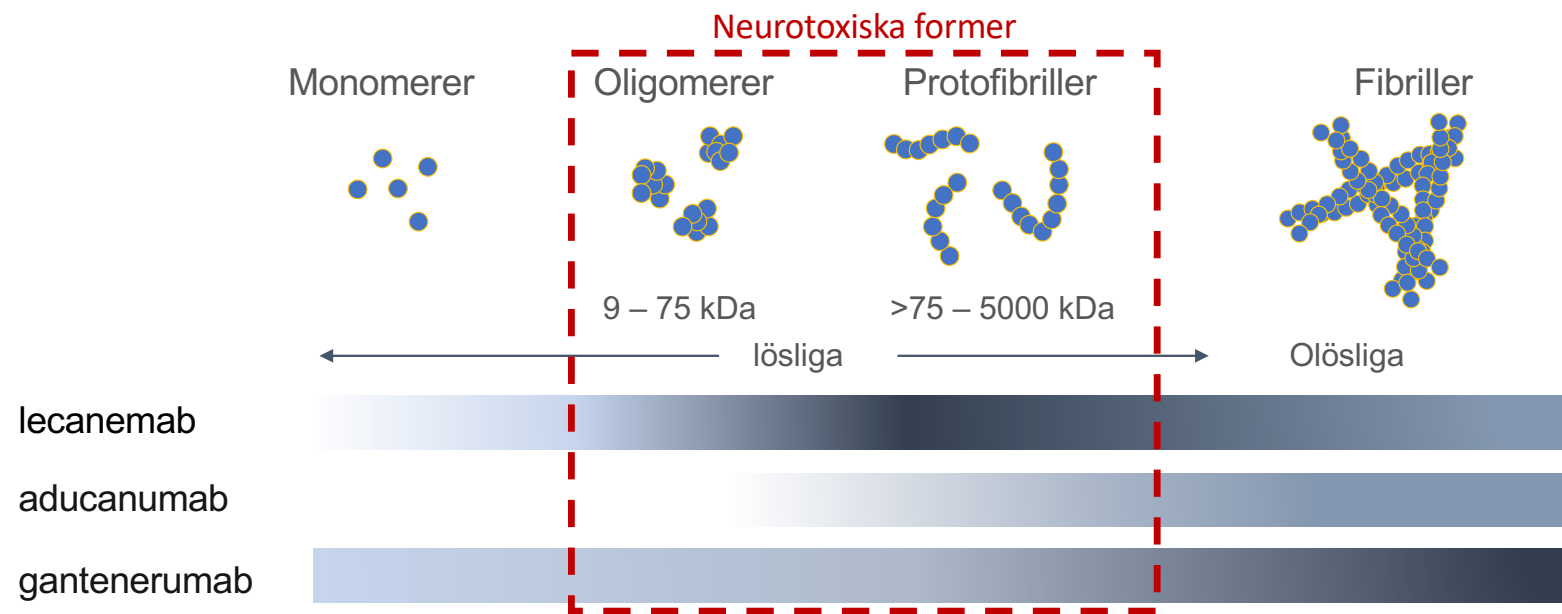
AHEAD 3-45 fas 3 pågår

1400 deltagare i studien

A45: ingen eller endast liten kognitiv påverkan, ökade amyloidnivåer i hjärnan

A3: kognitivt normala, intermediära amyloidnivåer i hjärnan

Lecanemab – unikt selektivt mot toxiskt lösligt A β



Lecanemab har starkast bindning till protofibriller/oligomerer jämfört med monomera och fibrillära former av A β

Aducanumab och gantenerumab har starkast bindning till olösliga fibriller

Aducanumab visade lägre bindning till alla A β -former

Gantenerumab hade något högre bindning till monomerer

Lecanemab hade lägstARIA-E, bara 9.8%



Lecanemab jämförd med konkurrerande antikroppar

- Snabb klinisk effect
- Ingen titrering – full dos från dag ett, de andra antikropparna måste titreras
- Snabb och dosberoende rensning av plack
- Mindre biverkningar

Ökad sannolikhet för framgång för lecanemab

- FDAs “Accelerated Approval” of aducanumab (Aduhelm™) i juni, 2021, var en överraskning, men visar FDAs önskan att hjälpa Alzheimerpatienterna då det saknas effektiva läkemedel
- FDA gav “Breakthrough Therapy Designation” till lecanemab för Alzheimers sjukdom i juni 2021. Detta är ett program för att underlätta och snabba på utveckling och genomgång av all dokumentation



Tack till:



BioArctic

Linda Söderberg
Malin Johannesson
Patrik Nygren
Hanna Laudon
Christer Möller
Fredrik Eriksson
Gunilla Osswald
Charlotte Sahlin
Johanna Fälting
Hans Basun
Pär Gellerfors
Tomas Odergren
and many others

Uppsala University

Molecular Geriatrics Uppsala University

Dag Sehlin
Martin Ingelsson
Joakim Bergström

Memory Disorder Unit

Lena Kilander
RoseMarie Brundin
Eva-Lis Lundberg
Ylva Cedervall
Lisa Henley
Lena Propst

Eisai

Chad Swanson
Akihiko Koyama
Robert Lai
June Kaplow
Robert Gordon
Lynn Kramer
Lisa Yarenis
Teiji Kimura
Michael Irizarry
Harald Hampel

Former lab members

Lars Nilsson
Frida Ekholm Pettersson
Anna Lord
Hillevi Englund
Ola Philipsson
Kristina Magnusson
Sofia Söllvander
Stina Tucker
Ann-Sofi Johansson
Camilla Nilsberth
Jan Näslund
Anita Westlind-Danielsson
Lena Lilius
Charlotte Forsell
Karin Axelman

Forskarpatent i Uppsala

Pär Svanström

Mabtech AB

Staffan Paulie

