

Genterapi gir nytt håp for barn med neurologisk sykdom

- *Hva er genterapi ?*
- *Strategier for genterapi?*
- *Behandling av sjeldne arvelige neurologiske sykdommer med genterapi,*
- *Etablering av forskningsprosjekt på CLN3 Batten sykdom etter møte med pasienter*
- *Klinisk forskningsstudie for utprøving av ny behandling av CLN3 Batten sykdom med genterapi*

Hjernehelsekonferansen 2019
Oslo Kongressenter

Magnar Bjørås
NTNU
Oslo Universitetssykehus
Universitetet i Oslo



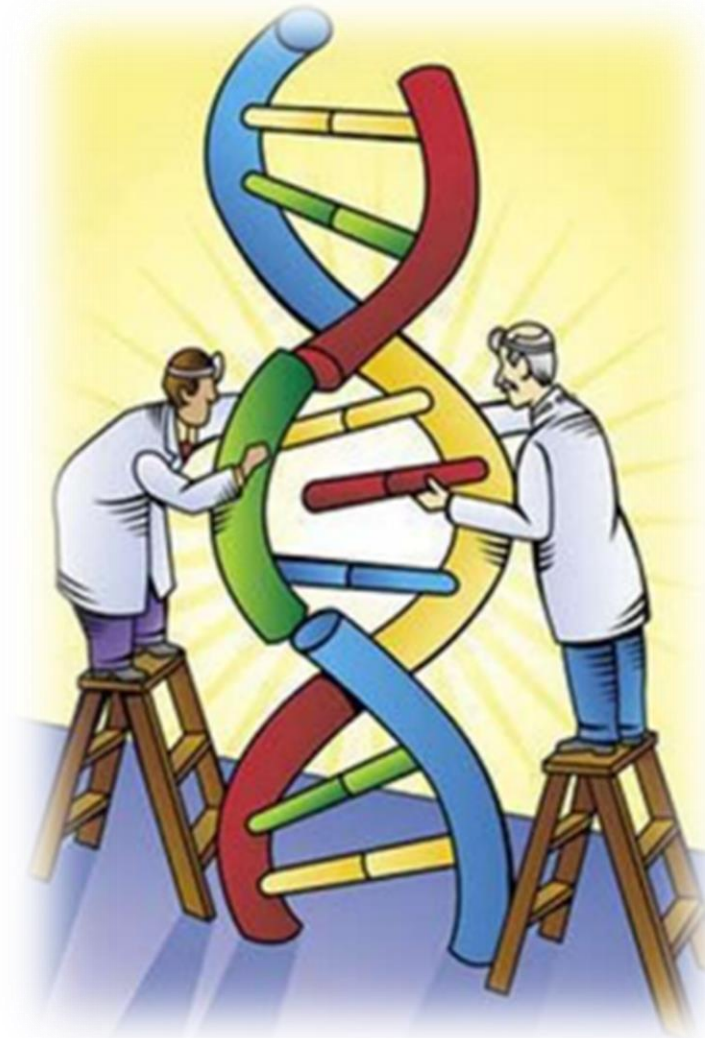
Hva er genterapi?

Behandler sykdommer ved å

- Korrigere (redigere) en gen-defekt (eks behandling av genetiske sykdomer)
- Modifisere gen-uttrykk (eks. kreftbehandling)

Strategier for genterapi

- Øke ekspresjon av genprodukter (proteiner) i celler hvor mangel på produksjon av spesifikke proteiner forårsaker sykdom
- Målrettet dreping av sykdomsfremkallende celler (f.eks. ved immunterapi)
- Målrettet redigering av sykdomsfremkallende mutasjoner i gener (f. eks. ved CRISPR som er et høypresisjonsverktøy for genredigering)
- Målrettet hemming av sykdomsfremkallende gener (f. eks. i kreftceller)



Historikk - genterapi

1990: Genterapi ble for første gang testet på en pasient med alvorlig immunsvikt pga genetisk feil

1992: Genterapi ved bruk av stamceller fra blodceller ble for første gang testet for å korrigere arvelig sykdom

2003: Genterapi ble for første gang utprøvd på hjerne ved bruk av «liposomer»

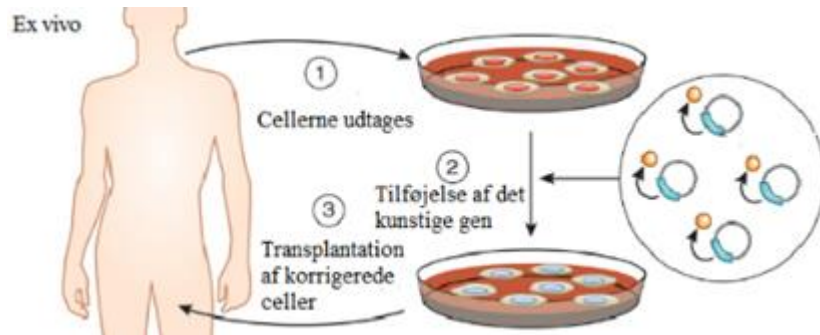
2007: Første kliniske utprøving med genterapi ble gjort på en arvelig øyesykdom

2019: Ca 2.600 kliniske studier for utprøving av genterapi

Typer genterapibehandling

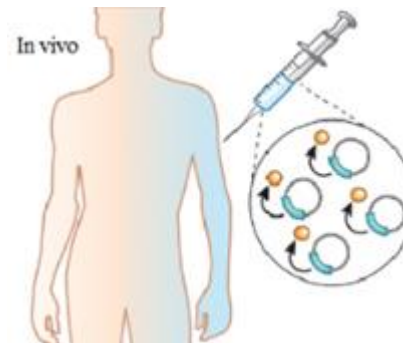
Ex vivo genterapi

Tar celler ut av kroppen for redigering og overfører deretter de redigerte cellene tilbake til pasienten



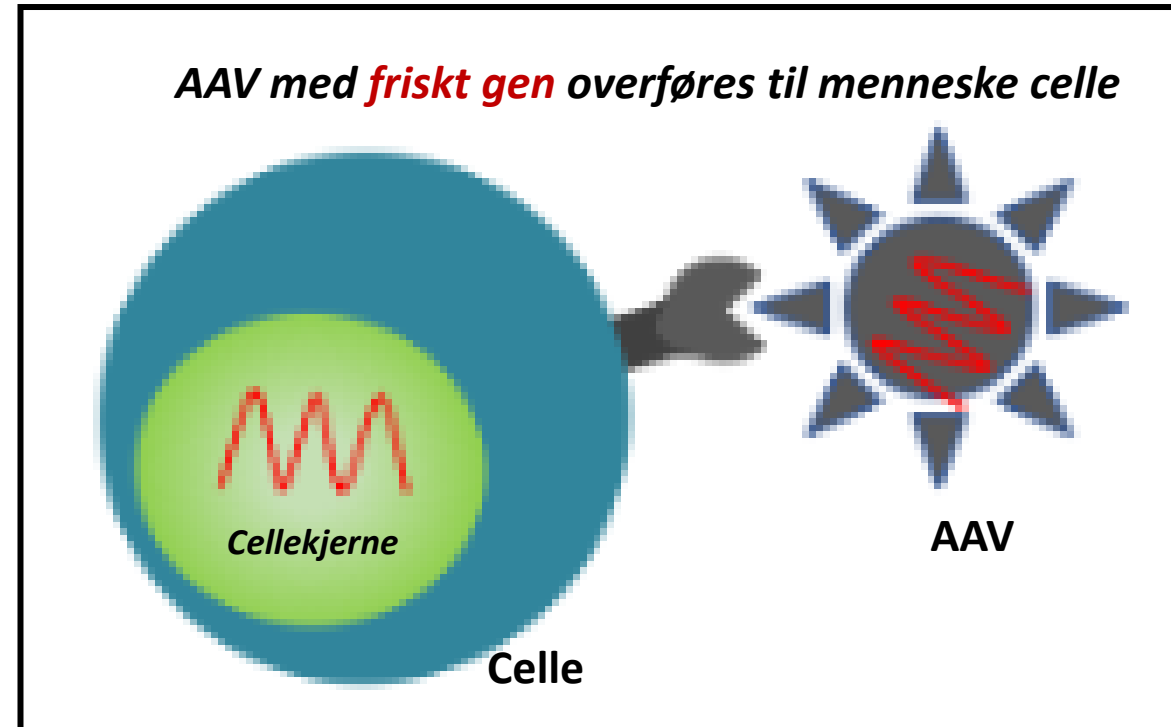
In vivo genterapi

Eneste mulighet for pasienter når man ikke kan ta celler ut av kroppen for redigering og deretter føre de friske cellene tilbake til pasienten



Virus i genterapi

- Virus kan brukes for å transportere friske gener inn i menneskeceller med defekte gener
- Virus brukt i genterapi er konstruert slik at de er ufarlige for menneske celler men tas effektivt opp i menneskeceller
- Adeno assosiert virus (AAV) er det mest brukte viruset i genterapi
- AAV forårsaker ikke sykdom
- AAV tas opp i celler som ikke deler seg (eks. hjerneceller)



Forskningsprosjekt på CLN3 Batten sykdom

- **Arvelig neurodegenerativ sykdom**
- **Prosjektet ble initiert etter møte med forelder med barn som har Batten sykdom (november 2018)**
- **Målsetting med prosjektet:**
 - *Forstå de underliggende årsakene til CLN3 Batten disease*
 - *Teste nye behandlingsstrategier*
 - *Bidra til deltagelse i kliniske forskningsstudier basert på ny genterapi*

CLN3 Batten sykdom

Juvenile neuronal ceroid lipofucinosi (JNCL)

Vanligste arvelige nevrodegenerative sykdommen (~1,2 per 100'000)

CLN3 gen, koder for et protein i lysosom-membranen.

Funksjonen til CLN3 er ukjent

Autosomal recessive sykdom

De fleste CLN3-pasienter i Europa (85%) mangler en del av gen (1000 bp).



CLN3 Batten sykdom - kjennetegn

Symptomer starter ved 4-10 års alderen med progressivt synstap

Adferdsproblemer, lærevansker

Progressivt tap av motorikk og språk

Epileptiske anfall

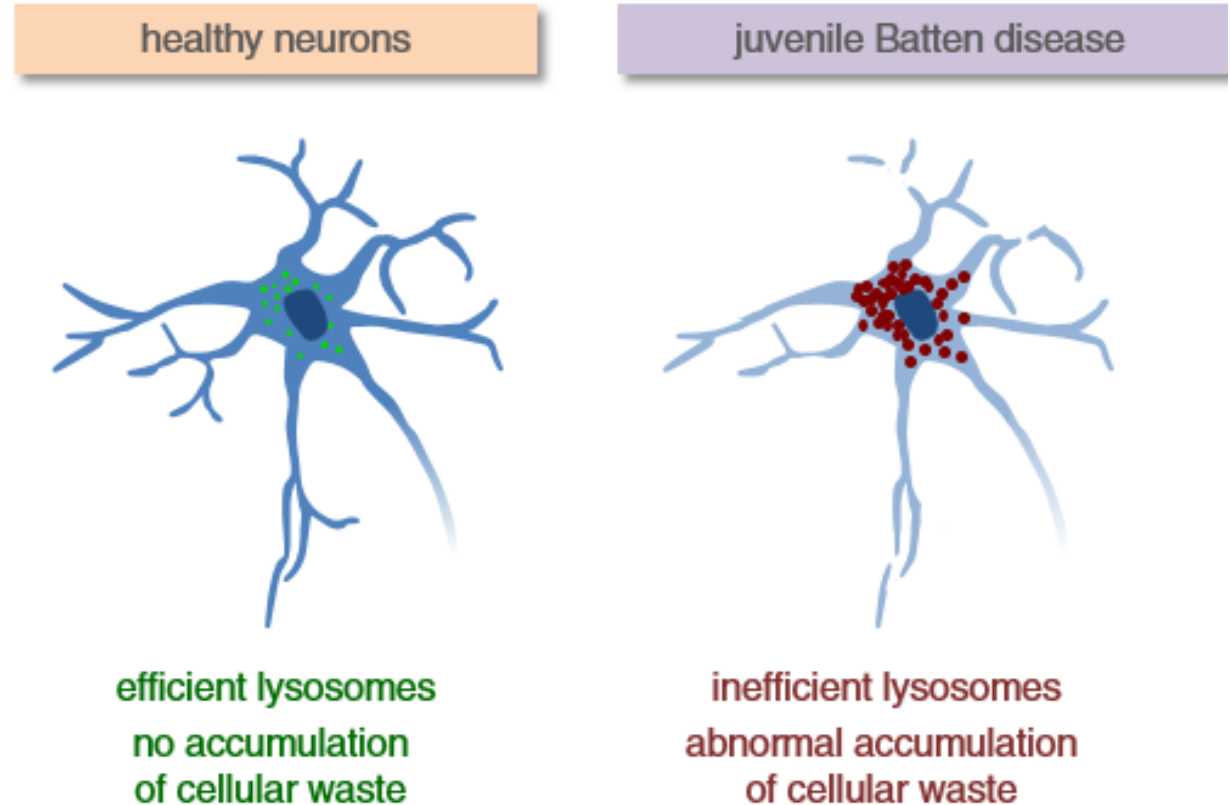
Parkinson-lignende symptomer

Levetid: 20-30 år

Ingen terapi eller kur pr. idag

Sykdomsutvikling (på cellenivå i hjernen)

- **Lysosomal akkumulering av avfallsstoffer i nerveceller**
- **Tap av nerveceller**



Gene Transfer Study of AAV9-CLN3 for Treatment NCL Type 3

Sponsor: Nationwide Children's Hospital

Collaborator: Amicus Therapeutics

Study Type ⓘ : Interventional (Clinical Trial)

Estimated Enrollment ⓘ : 7 participants

Allocation: Non-Randomized

Intervention Model: Single Group Assignment

Intervention Model Description: Single Treatment Group (AAV9-CLN3) - 2 Cohort Assignment (Low-dose, High-dose)

Actual Study Start Date ⓘ : November 13, 2018

Estimated Primary Completion Date ⓘ : December 2022

Estimated Study Completion Date ⓘ : December 2022

Description:

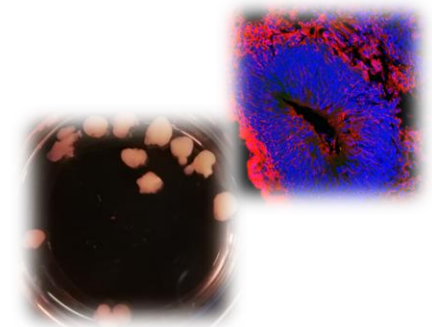
- Open-label, dose escalation clinical trial including two study cohorts of NCL type 3 (CLN3 disease) subjects.
- Cohort 1 will evaluate a one-time ***low-dose via intrathecal injection of AAV-CLN3*** and cohort 2 evaluating a one-time ***high-dose intrathecal injection of AAV-CLN3 vector*** construct containing human CLN3 transgene.

Forskningsprosjekt - planer

- **Nye genterapi strategier for Batten sykdom og andre neurodegenerative sykdommer (lysosomal storage disease)**
 - **Alternative AAV konstrukter: reduserer lysosomal akkumulering og stress i nerveceller**
 - **Samarbeid med Nationwide Children Hospital Ohio og Ohio State University**
- **Screene/søke etter forbindelser som redusere stress og akkumulering avfallsstoffer i hjerneceller**
 - **Antioksidanter**
 - **Apoptose-inhibitorer/hindrer programmert celledød**
 - **Autofagi-inhibitorer**
 - **Andre små molekyler (screenes igjennom store samlinger med kjemiske forbindelser)**

Bruker innsamlet pasientmateriale som f. eks hudprøver

→ hjerne nervecellekulturer, inkludert organoider/minihjerner



Bjørås group, NTNU, OUS, UiO

Wei Wang

Ping Ji

Xiaoli Lin

Elise Kristiansen

Borghild H Farsund

Mirta de Souza

Erlend Ravlo

Ingrid Helland, OUS, UiO

Asbjørg Stray-Pedersen group, OUS, UiO

Barbara van Loon group; NTNU

Johanne Rinholm group, OUS, UiO

Kathrine Meyer, Nationwide Children Hosp, Ohio

Bengt Elmerskog: Senior Advisor, Statped Midt, Trondheim

Stephen von Tetzchner: Professor, UiO

Svein Rokne: Research Manager for the Norwegian NCL Association

Sponsorer:

Research Council of Norway (RCN)

Health Authority of Norway (HSØ/HMN)

Cancer Society of Norway (DNK)

Oslo University Hospital

University of Oslo

Nasjonalforeningen



Inst for klinisk og molekylær medisin, NTNU, St Olav



*Klinikk for laboratoriemedisin, OUS
Inst for klinisk medisin, UiO*

In vivo gene therapy

