

„Towards allele-specific targeting therapy and pharmacodynamic marker for spinocerebellar ataxia 3”

Den här texten sammanfattar publikationen med ovanstående titel och vi hoppas på så sätt göra ny forskning mer lättläst för SCA3-nätverkets medlemmar.

SCA3 är en ärftlig sjukdom som påverkar lillhjärnans funktion. Varje person har ärvt två kopior av en gen (del av arvsmassan) som heter *ATXN3* varav enbart ett är muterat om man har eller bär på anlaget för SCA3. Den muterade genen leder till att det skapas ett förlängt protein, s.k. muterat protein, som ansamlas i nervsystemet och med tiden skadar nervcellerna. Det muterade proteinet kallas för ”polyQ *ATXN3*”.

Tanken bakom studien var att ta fram en metod som mäter mängden av det muterade proteinet polyQ *ATXN3* hos personer med SCA3. Den nya metoden mäter specifikt det muterade proteinet och inte det normala *ATXN3*-proteinet. För framtida behandlingsstudier är det mycket viktigt att direkt kunna mäta om polyQ *ATXN3* minskar i ryggvätskan, eftersom det återspeglar sjukdomsaktiviteten i nervsystemet.

I den internationella studien undersöktes blod och ryggvätska från 58 patienter med SCA3 mutation (varav 12 från vår studie i Lund). Mängden muterat protein jämfördes sedan med 56 friska personer, 21 personer med andra ataxissjukdomar och 54 personer med en annan neurologisk sjukdom som också beror på en förlängd gen (*C9ORF72*). Vi kunde påvisa att polyQ *ATXN3* proteinet är tydligt förhöjt i båda kroppsvätskorna hos SCA3 patienter och kan skilja dem med säkerhet från individer som inte bär på mutationen. Dessutom var polyQ *ATXN3* i ryggvätskan högre hos SCA3 patienter med symptom jämfört med SCA3 patienter utan symptom. Alltså talar stegrade proteinnivåer för en ökad sjukdomsaktivitet. I blodet kunde vi inte finna någon sådan skillnad. Vidare visade undersökningen att nivåerna av polyQ *ATXN3* proteinet i blod och ryggvätska var oberoende av varandra. PolyQ *ATXN3* var tio gånger högre i blodet än i ryggvätskan vilket talar för att proteinet tillverkas både i blod och ryggvätska separat. Vi kunde inte påvisa någon koppling mellan mängden polyQ *ATXN3* och sjukdomsbilden (t.ex. ålder när symptomen debuterade, hur länge någon haft symptom, gångförmågan osv). Det är välkänt att ju längre det muterade proteinet är, desto tidigare börjar sjukdomen. Studien analyserade dock en specifik genvariant av muterad *ATXN3* som är starkt kopplad till ytterligare förlängning av det muterade proteinet. Vi tror att detta är viktig kunskap inför utveckling av inriktade behandlingar.

Även NfL ”Neurofilament light chain”, ett annat protein som utsöndras i ryggvätska och blod när nervceller skadas, kan skilja SCA3 patienter från friska personer och är i ryggvätskan betydligt högre hos SCA3 patienter med symptom jämfört med bärare av SCA3 utan symptom. Liknande fynd gjordes vid mätning i blodet. NfL har inte samband med den specifika sjukdomsbilden vid SCA3 och har ingen koppling till mängden av polyQ *ATXN3*.

Studien undersökte även om polyQ *ATXN3* skulle kunna användas som ett bedömningsinstrument för genetiska behandlingar inriktade på *ATXN3*. Försök gjordes på celler odlade från SCA3 patienternas hudceller. Behandlingseffekten varierade avsevärt. Detta tyder på att mätning av polyQ *ATXN3* innan och efter behandlingen kan användas för att bedöma variationer i framtida behandlingsstudier.

Slutsats

Även om ett genetiskt test är den ledande tekniken för att diagnostisera SCA3 kan förmågan att upptäcka och mäta polyQ ATXN3 vara värdefullt i framtida behandlingsstudier. Upptäckten att en genvariant starkt kopplas med en ytterligare förlängning av det muterade proteinet, tillför en spännande möjlighet för att kunna påverka oönskade effekter av ATXN3 mutationen, genom att rikta behandlingar mot den.

Vi kunde påvisa att polyQ ATXN3 i ryggvätskan skiljer mellan SCA3 patienter och personer som inte bär på mutationen. Trots enbart enstaka asymptomatiska SCA3 patienter som inkluderades i studien var mängden polyQ ATXN3 klart lägre jämfört med symptomatiska SCA3 patienter och det talar för att polyQ ATXN3 är pålitlig för att mäta sjukdomsaktiviteten. Detta har inte kunnat observeras i blodet, sannolikt för att polyQ ATXN3 i blodet har sitt ursprung i kroppsdelar utanför nervsystemet. Det förklarar varför mängderna skiljer sig så mycket i ryggvätska och blod.

Vår åsikt är att för en noggrann mätning av behandlingseffekten bör polyQ ATXN3 mätas i ryggvätska i första hand.

Vi vill hjärtligt tacka alla SCA3 medlemmar som har ställt upp för att medverka i denna studien. Även stor tack till hela SCA3 nätverket för ert finansiella stöd.

Studien är ett samarbete mellan Mayo Clinic Florida USA, University College London England, Lunds Universitet Sverige, Niigata Universitet Japan, Coimbra Universitet Portugal med mera. Den godkändes av etiska kommittéerna på de olika studieorterna. Alla medverkande patienter har lämnat skriftligt samtycke.

Studien granskades och har blivit publicerad i den ansedda tidskriften Science Translational Medicine den 21 Oktober 2020.

Detaljer om studien finns på tidskriftens sida

(länk <https://stm.sciencemag.org/content/12/566/eabb7086>)