

TRACK-HD avslöjar betydande förändringar hos pre-symtomatiska mutationsbärare och personer med HS



Ettårsrapporten från TRACK-HD visar ett antal förändringar hos pre-symtomatiska mutationsbärare och personer med HS.

Av Dr Jeff Carroll på 2 oktober 2011

Redigerad av Dr Ed Wild ; Översatt av Carina Hvalstedt

Först publicerad den 1 november 2010

TRACK-HD, en observationsstudie för personer som bär på HS-mutationen, har presenterat data som beskriver förändringar under det första året av studien. Dessa data visar att ett antal förändringar observerats under detta år hos personer med HS, vilket skulle kunna användas för att planera läkemedels prövningar. I synnerhet hjärnröntgen visade tydligt förändringar orsakade av HS-mutationen.

Läkemedelsprövningar och slutsatser

Alla familjer som är drabbade av Huntingtons sjukdom (HS) hoppas på framgångsrika läkemedelsprövningar som resulterar i upptäckten av effektiva behandlingar av HS. Att upptäcka effektiva läkemedel är svårt, men att testa dem är också komplext. En av svårigheterna med HS studier är att veta vad som ska mätas för att kunna avgöra om läkemedlet fungerar eller inte. Det är lätt att föreställa sig att ett läkemedel för cancer kan testas genom att mäta storleken av tumörer hos patienter som tar läkemedlet, jämfört med dem som inte gör det. Tumörstorlek, i detta exempel, är vad vi kallar effektmåttet i studien, eftersom det är vad som faktiskt blir mätt. Läkemedelsprövningar lyckas eller misslyckas utifrån dessa effektmått mätningar.

Testa läkemedel för HS är lite mer komplext än att testa läkemedel t.ex. mot cancer. Typiska rörelser (chorea) är förknippade med sjukdomen, men de förekommer inte förrän det finns betydande skador på hjärnan. Dessutom, eftersom vi kan identifiera personer som kommer att utveckla HS innan de har symtom genom att granska deras DNA, vill vi behandla personer med läkemedel som fördröjer uppkomsten av HS medan personerna fortfarande är friska, snarare än att vänta på att rörelsesymptom uppstår. Så vi måste identifiera vilka förändringar som inträffar tidigt och komma fram till vilken av dem som är känsliga nog att användas som effektmått i läkemedelsprövningar.



Track-HD

TRACK-HD studien, som tillsammans med studieorter i Kanada, Frankrike, Nederländerna och Storbritannien, syftar till att besvara denna fråga. Deltagarna har ett besök varje år i tre år. Första besöket för varje deltagare skedde mellan januari och augusti 2008. Uppföljningsbesöket skedde mellan januari och augusti 2009. Denna studie liknar PREDICT-HD-studien, men är utformad mer som en läkemedelsprövning. Detta innebär att det är kortare (3 år), och tittat endast på om symtomen förändras under denna period. Eftersom läkemedelsprövningar är mycket dyra att utföra, kommer de sannolikt ha kort varaktighet, och på sätt och vis är TRACK-HD som en "dry-run" för dessa kommande studier.

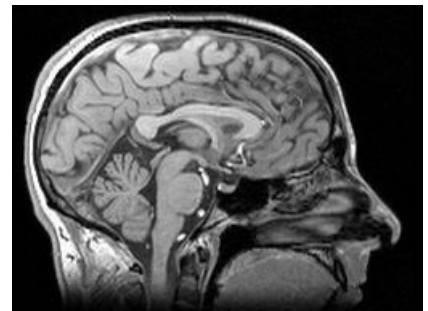
Resultaten av de två första bedömningarna har just publicerats i tidskriften The Lancet Neurology.

Skillnader vid förstagångsbesök, uppföljningsbesök och behovet av longitudinella data

Förstagångsbesöket för TRACK-HD utfördes för att leta efter skillnader mellan personer som bär på HS-mutationen i olika skeden och mellan dem som har mutationen och kontrollpersoner som inte har den. Studier har redan visat på förändringar, så det var viktigt för TRACK-HD studien att mäta dessa effekter mer i detalj. Eftersom HS tar många år eller årtionden att utveckla kan skillnader som ses hos personer med HS tyckas vara stora men faktiskt bero på mycket långsamma förändringar som sker över en lång tid. Dessa skillnader skulle vara svaga punkter för en läkemedelsprövning, eftersom förändringarna följande år kommer att vara mycket små och svåra att mäta. TRACK-HD grundläggande data publicerades 2009 och visade ett antal viktiga skillnader i mutationen hos genbärare och personer med HS.

Kategorier av studien: hjärnan, kognitiva, motoriska och psykiatriska

Vilka är dessa "förändringar"? TRACK-HD studien syftar till att genomföra ett stort antal mätningar på varje deltagare. Magnetisk resonanstomografi (MRT) fångar en detaljerad tredimensionell bild av hjärnan hos varje person. Motoriska symtom (rörelsesymtom) mäts på flera sätt, bland annat att högteknologiskt följa ögon-rörelser och använda andra avancerade instrument. Ett antal tester är utformade för att testa intellektuella (eller kognitiva) funktioner hos deltagaren, samt deras emotionella välbefinnande. Slutligen finns det ett antal skattningsskalor som har använts av läkare för att bedöma tecken på HS, och dessa mättes också, så att forskare inom TRACK-HD kan jämföra sin information med äldre studier. Detta är ett stort antal tester, och deltagare i TRACK-HD ska ha ett stort tack för sitt bidrag till forskningen inom HS.



TRACK-HD använde kraftfulla MR-scannrar för att få detaljerade bilder av hjärnan hos frivilliga deltagare

Känsliga mätningar

Genom att ha grundläggande data för varje deltagare kunde forskare i TRACK-HD titta på förändringen av varje mätning under det första året. Av de tusentals mätningar som gjorts, var de som kommer från hjärnröntgen de mest känsliga. Att analysera förändringar i hundratals tredimensionella bilder är svårt, så TRACK-HD forskarna använde tre helt olika tekniker för att se att förändringar som de observerade inte berodde på tekniska problem. De svar de fått från varje teknik stämmer väl överens med varandra, vilket ger oss stöd för att de har mätt verkliga förändringar i hjärnan.

Volymen av hela hjärnan minskar snabbare hos personer som bär på HS-mutationen även om den också krymper under ett år hos personer utan HS-mutationen. Specifika regioner i hjärnan som är kända för att vara mycket känsliga vid HS kallas caudatus och putamen. De degenererade ännu snabbare hos personer som bär på HS-mutationen. Studien fann också tidiga förluster i den vita substansen i hjärnan som är viktiga ämnen eftersom de är "ledningar" i hjärnan.

Vissa tester av intellektuella funktioner var sämre hos mutationsbärare för HS, speciellt ett 'circle-tracing' test. Denna enkla uppgift krävde av deltagaren att spåra en cirkel på en datorskärm, vilket kräver god kontroll av rörelser. Att utföra denna uppgift var svår i nästan alla grupper av personer som bär på HS-mutationen, inklusive personer som har några år kvar till en förväntad symtomdebut. Ett antal andra kognitiva funktionstester som används i HS-studier ändrades inte tillräckligt under loppet av ett år för att vara ett användbart material i en läkemedelsprövning för pre-symtomatiska mutationsbärare för HS.

Svårt känslomässigt beteende, inklusive lättirritabilitet och apati, syntes oftare vid förstagångsbesöket för bärare av HS-mutationen. Men enligt uppföljningsstudien, har dessa symptom inte ändrats särskilt mycket på ett år. Dessa typer av mätningar är inte en bra grund för en kortsiktig läkemedelsprövning. Detta är intressant eftersom det innebär att vissa symptom på HS, som irritabilitet och apati, utvecklas mycket långsamt, medan andra förändringar kan komma mer plötsligt.

Analyser och framtiden

Av de tusentals mätningar för varje patient inom TRACK-HD, var förlusten av vävnad i caudatus regionen av hjärnan den tydligaste förändringen som syntes. Denna förlust av vävnad var genomgående högre i varje grupp av redan konstaterade mutationsbärare för HS, även innan förväntade motoriska symptom. Denna information gör det möjligt för forskarna som utför denna studie att föreslå att mätningen av volymen i denna regionen av hjärnan skulle kunna vara ett bra mått för en läkemedelsprövning för HS.

Hur skulle en studie med denna information se ut? Hur många människor måste delta för att säkerställa att prövningen gav avgörande information? Med hjälp av observerade förändringar kan forskarna för TRACK-HD räkna ut hur stor studie som skulle behövas för att ge avgörande



information. För att göra detta måste vi uppskatta hur effektivt läkemedlet skulle vara. Om läkemedlet minskar förlusten av caudatus volym med 20%, skulle det kräva att 354 personer tar läkemedlet och 354 personer tar placebo eller en kontrollsubstans. Detta antal personer ger oss tillräckligt med information för att avgöra om läkemedlet skulle fungera eller inte. Ett mer potent läkemedel som förhindrade 40% av caudatus krympning skulle endast kräva att 89 personer tar läkemedlet och att 89 personer tar placebo.

Detta är hoppfulla nyheter eftersom forskningen för HS har visat att det är möjligt att fylla läkemedelstester med detta antal deltagare. Till exempel har en pågående studie av coenzym Q 10 608 deltagare och CREST-E testar kreatin på 650 personer. TRACK-HD ger hopp om att om vi kan hitta rätt läkemedel, kommer vi att framgångsrikt kunna testa den på patienter.

Författarna har inga intressekonflikter att uppge. För mer information om vår informationspolicy se våra FAQ

© HDBuzz 2011-2018. Innehållet på HDBuzz är fritt att dela, under en licens Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License.

HDBuzz är inte en källa för medicinska råd. Mer information tillgänglig från hdbuzz.net

Skapad 20 januari 2018 — Nedladdad från <https://sv.hdbuzz.net/007>