

Rapport från ISFTD kongressen i Lille 2022



International Society for Frontotemporal Dementia (ISFTD) är en internationell organisation dedikerad till forskning kring frontotemporal demenssjukdom. Organisationen anordnar, bland annat, en konferens vartannat år med syfte att sprida den senaste kunskapen inom fältet. Årets konferens var förlagd till Lille, Frankrike, med förmöten i Paris.

Flera forskningsgrupper har gjort försök att genom olika algoritmer modellera ordningen på biomarkörer för genetisk FTD, det vill säga när i ett sjukdomsförlopp de olika markörerna avviker från det normala (Staffaroni et al Nat Med 2022). Generellt sett så är atrofi i hjärnan samt förhöjt plasma neurofilament light chain (NfL), ett protein som finns i neuroners axon, de tidigaste markörerna för FTD, följt av neuropsykologiska skillnader samt kliniska symptom (enligt CDR + NACC-FTLD-SB). De tidigaste förändringarna ses i *C9orf72* mutationsbärare medan *GRN* bärare förefaller ha längst klinisk sjukdomsduration. Staffaroni et al kunde även visa att en uträknad 'sjukdomsålder', baserad på kliniska symptom, NfL-nivåer samt nivå av atrofi i cortex, kan användas för förbättrad rekrytering till kliniska prövningar och därför även minska antalet deltagare som behövs i dessa prövningar för att kunna påvisa resultat.

Diskussionen kring biomarkörer har sedan förra konferensen 2018 bytt fokus från explorativa studier till hur NfL kan användas på bästa sätt, både inom sjukvården och i kliniska prövningar. NfL-nivåer i cerebrospinalvätska används idag inom sjukvården diagnostiskt i vissa delar av världen, bland annat i Sverige. Proteinet kan även mätas i blod, men dessa metoder är inte standardiserade för att användas i kliniken ännu. Det ska noteras att förändrade nivåer utav NfL inte är unikt för FTD, utan kan observeras i en rad sjukdomar där det förekommer skada på nercellerna.

Trots framgångar vad gäller identifikation av olika biomarkörer så står vi likväl i kliniken ofta med en stor differentialdiagnostisk utmaning. Den första kontakten patienter med frontotemporal demenssjukdom har med vården är inte sällan via psykiatriska kliniker. NIC-FTD (Neuropsychiatric International Consortium FTD) har under de senaste åren utarbetat riktlinjer för att underlätta diagnostiken vid FTD, i synnerhet för att skilja FTD från psykiatriska sjukdomar (Ducharme et al 2020). Flera väsentliga punkter lyfts fram såsom:

- Den kliniska bedömningen ska ske i multidisciplinära team.
- Den neuropsykologiska testningen ska innehålla minst ett test av social kognition.
- Radiologisk undersökning ska innehålla MR hjärna med T1 viktade samt FLAIR sekvenser. Den visuella bedömningen ska utföras med hjälp av semistandardiserade protokoll och skattningsskalor.
- Man ska överväga en primär psykiatrisk sjukdom om den enda stödjande objektiva faktorn för FTD är ett avvikande fynd på FDG-PET.
- Analysera NfL om det finns tillgängligt.

Sammanfattningsvis så kretsade diskussionerna främst kring hur diagnostiken av FTD kan förbättras samt hur rekryteringen till kliniska prövningar kan ske på bästa sätt. Just nu pågår flera prövningar utav läkemedel mot genetisk FTD och en effektiv rekrytering samt tydliga uppföljningskriterier, så som minskade NfL-nivåer, är av största vikt för lyckade resultat.

Vidare presenterades genombrott inom gundforskning på proteinet TDP43, det protein som ansamlas/aggregeras inuti cytoplasman på neuron och hjärnans stödjeceller hos majoriteten av patienter med FTD och / eller ALS. Dels presenterades mekanismer för hur minskade nivåer av proteinet TDP43 i nervcellernas cellkärna kan leda till ökad kryptisk splicing. (Kryptisk splicing leder till att intronisk sekvens felaktigt inkorporeras i mRNA:t vilket påverkar funktionen på det protein som mRNA:t normalt kodar för). Dessutom redovisades en funktionell koppling mellan genetisk variation i genen UNC13A och ökad kryptisk splicing men det finns många fler gener som genomgår ökad kryptisk splicing när nivåerna av TDP43 minskar (Ma et al Nature 2022 och Brown et al Nature 2022). Detta är första gången som en koppling mellan kryptiska exon och sjukdom har kunnat påvisas. Slutligen presenterades en studie som med frys-elektronmikroskopi lyckats karaktärisera strukturen på aggregerat TDP43 (Arseni et al Nature 2022).

Förmöten i Paris

Två dagar innan konferensen höll FPI (Frontotemporal dementia prevention initiative, thefpi.org) ett symposium där pågående internationella forskningsprojekt på FTD presenterades. Forskare från världens alla hörn presenterade sina framsteg i att bilda nätverk för att kartlägga förekomsten av FTD och förbereda för kliniska behandlingsstudier. Flera läkemedelsbolag var inbjudna till mötet och presenterade under eftermiddagen deras läkemedelsutveckling respektive pågående behandlingsstudier vid genetisk FTD. De två största nätverken, GENFI (Genetic FTD Initiative från Europa och Kanada, genfi.org) samt ALLFTD (från USA), har visat på nyttan och värdet av samarbete genom flera stora samarbetspublikationer (Staffaroni et al 2022, Rojas et al 2021 och Moore et al 2020).

Dagen innan konferensen hölls ett heldagssymposium i Paris med en omfattande diskussion kring behovet av bättre metoder att beskriva förändringar i beteende som disinhibition (Migliaccio et al 2020), apati (Husain och Rosier 2018) samt för att diagnosticera högersidig temporal atrofi (även kallad semantisk beteendevariant av FTD vilket oftast har FTLD-TDP typ C patologi, Younes et al 2022).

Sammanfattningsvis gav de två förmötesdagarna stark framtidstro och förhoppningar om att vi genom samarbete och globala initiativ kan göra skillnad för personer med FTD.

Nästa internationella FTD konferens äger rum i Amsterdam hösten 2024.

Referenser:

Arseni, et al. Structure of pathological TDP-43 filaments from ALS with FTLD. *Nature* 601, 139–143 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04199-3>.

Brown AL, et al. TDP-43 loss and ALS-risk SNPs drive mis-splicing and depletion of UNC13A. *Nature*. 2022 Mar;603(7899):131-137. doi: 10.1038/s41586-022-04436-3.

Ducharme S, et al. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain*. 2020 Jun 1;143(6):1632-1650. doi: 10.1093/brain/awaa018.

Husain M, Roiser JP. Neuroscience of apathy and anhedonia: a transdiagnostic approach. *Nat Rev Neurosci*. 2018 Aug;19(8):470-484. doi: 10.1038/s41583-018-0029-9.

Ma XR, et al. TDP-43 represses cryptic exon inclusion in the FTD-ALS gene UNC13A. *Nature*. 2022 Mar;603(7899):124-130. doi: 10.1038/s41586-022-04424-7.

Migliaccio R, et al. Cognitive and behavioural inhibition deficits in neurodegenerative dementias. *Cortex*. 2020 Oct;131:265-283. doi: 10.1016/j.cortex.2020.08.001.

Moore KM, et al. Age at symptom onset and death and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2020;19(2),145-156.

Rojas JC, et al. Plasma Neurofilament Light for Prediction of Disease Progression in Familial Frontotemporal Lobar Degeneration. *Neurology.* 2021;96(18):e2296-e2312.

Staffaroni AM, et al. Temporal order of clinical and biomarker changes in familial frontotemporal dementia. *Nat Med.* 2022;28(10):2194-2206.

Younes K, et al. Right temporal lobe and socioemotional semantics: semantic behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain.* 2022 Jun 22:awac217. doi: 10.1093/brain/awac217.

Postrar SweFTDi Swedish FTD initiative var representerat på konferensen via följande bidrag:

First author	Affiliation	Title
Alexander Santillo	LU	Tau Positron Emission Tomography with [18F]RO948 in Frontotemporal Dementia
Olof Lindberg	KI	Reduced BOLD signal in anterior cingulate cortex and anterior insula in behavioral variant frontotemporal dementia when viewing images of hands in painful situations.
Linnea Hjelm	KTH	Generation of affibody molecules that sequester targets involved in neurodegenerative disorders
Sofia Bergström	KTH	Protein signatures across multiple neurodegenerative diseases
Sara Mravinacová	KTH	Deciphering CSF protein signatures in FTD
Jennie Olofsson	KTH	CSF protein profiles in relation to disease progression rates in patients with amyotrophic lateral sclerosis
Linn Öijerstedt, Melissa Taheri Rydell	KI	Alterations in global EEG power and synchronization in C9orf72 and GRN mutation carriers.
Abbe Ullgren	KI	Association of novel CSF biomarker candidates with cortical thickness in genetic frontotemporal dementia

Sammanfattat av: Abbe Ullgren, Linn Öijerstedt, Caroline Graff