

Rapport og sluttmelding Skjema for løpende rapport eller sluttmelding til de regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK)

2012/1987-36

Dokument-id: 1081237 Dokument mottatt 24.09.2018

PET studier av fosfodiesterase 10A hos pasienter med Huntingtons sykdom i tidlig fase og normale kontroller (2012/1987)

1. Generelle opplysninger

a. Prosjektleder

CRIStin Person ID	13843
Navn:	Jan Frich
Akademisk grad:	Dr.med.
Klinisk kompetanse:	Spesialist i nevrologi
Stilling:	Professor
Arbeidssted:	Universitetet i Oslo
Arbeidsadresse:	Institutt for helse og samfunn
Postnummer:	0318
Sted:	Oslo
Telefon:	23075308
Mobiltelefon:	48057813
E-post adresse:	jan.frich@medisin.uio.no

b. Prosjekt

Hvilket prosjekt gjelder sluttmeldingen/rapporten?	PET studier av fosfodiesterase 10A hos pasienter med Huntingtons sykdom i tidlig fase og normale kontroller (2012/1987)
--	---

2. Sluttmelding/rapport og etisk vurdering

Sluttmelding

Kortfattet, allment forståelig framstilling av prosjektets konklusjoner. Dette gjelder både positive og negative funn.

Sammenlignet med det progressive tapet av dopamin D2/3 -reseptorer og striatalvolum, var det en større prosentvis nedgang i tilgjengelighet av PDE10A mellom HDGEC og sunne kontroller. Disse resultatene underbygger den potensielle bruken av [18F]MNI-659 PET-bildedagnostikk i fremtidige kliniske studier, både som biomarkør og for å monitorere sykdomsprogresjon og respons på terapeutisk intervensjon.

Kortfattet redegjørelse for gjennomføringen av prosjektet i forhold til opprinnelig søknad og plan for gjennomføring.

Det finnes et udekket behov for valide biomarkører for å monitorere sykdomsprogresjon, identifisere mulige forsøkspopulasjoner for fremtidige kliniske studier og å overvåke potensiell behandlingsrespons ved Huntingtons sykdom (HS). Denne Positronemisjonstomografi (PET) studien så på nedgangen av enzymet fosfodiesterase 10A (PDE10A) hos HS-genbærere (HDGEC) fra år før de motoriske symptomene på HS starter (tidlig presymptomatisk fase) til og med midtfasen av sykdommen (HS-stadium II), ved bruk av den nylig utviklede radioliganden [18F]MNI-659. Studien fokuserte på striatum (caudate nucleus og putamen) og global pallidus som er hjernegrupper som ansees som relevante for den progressive nevropatologien av PDE10A ved HS.

I tidsrommet mellom 4. april 2013 og 31. mai 2016 ble 45 HDGEC (alder: 46 ± 11 år) og 45 friske kontroller (alder 44 ± 10 år) innrullert og undersøkt i henhold til studiens adaptive design. Studien inkluderte 10 deltakere med tidlig pre-symptomatisk HS, 15 deltakere med sen pre-symptomatisk HS, 15 deltakere i HS stadium I og 5 deltakere i HS stadium II. De friske kontrollene matchet HDGEC deltakerne i kjønn og alder. Den primære analysen sammenlignet tilgjengelighet av PDE10A i striatum og pallidus mellom HS-genbærere og friske kontroller. Sekundære analyser inkluderte sammenligninger av PDE10A-tilgjengelighet mellom de forskjellige HS-stadiene og den relative nedgangen av PDE10A sammenlignet med nedgangen av dopamin D2/3 reseptorer (en annen potensiell markør undersøkt ved hjelp av radioliganden [11C]raclopride) mellom grupper og HS-stadier. Strukturelt anatomisk volum ble målt ved hjelp av Magnetresonanstomografi (MR). Primære analyser viste at PDE10A-enzymtilgjengelighet i hver region (caudate, putamen, globus pallidus) var signifikant lavere hos HS-genbærere sammenlignet med alders- og kjønnsjusterte kontroller i alle stadier som ble undersøkt. Faktisk fant vi ut at det progressive tapet av PDE10A-enzymet starter veldig tidlig i pre-manifeste HS-genbærere, i gjennomsnitt 18 år før motoriske symptomer starter (HS stadium I), og fortsetter etterhvert som sykdommen manifesterer seg, bortsett fra mellom stadium I og II hvor det ser ut til å være et platå. PDE10A-tilgjengelighet var også negativt korrelert med økende «disease burden score», som vurderes å være en markør for den kumulative toksisiteten av det mutante HTT-proteinet.

3. Vedlegg

#	Type	Filnavn	Lagt inn dato
1.	Sluttmelding / publikasjon	Pearl Study Lay Summary_NO.docx	24.09.18
2.	Sluttmelding / publikasjon	ClinicalStudyReport_PETPDE10_Final_27June_2018_signed.pdf	24.09.18

4. Ansvarserklæring

Jeg erklærer at prosjektet vil bli gjennomført

I henhold til gjeldende lover, forskrifter og retningslinjer

I samsvar med opplysninger gitt i denne søknaden

I samsvar med eventuelle vilkår for godkjenning gitt av REK