ALS/FTD-DAGEN 2026 · 9 NOVEMBER

Karolinska Institutet

Kommande terapier

Antisensbehandling mot TDP-43 – ett gemensamt mål vid ALS och FTD

Caroline Ingre och Caroline Graff

TDP-43

En gemensam nämnare

≈ 97 %

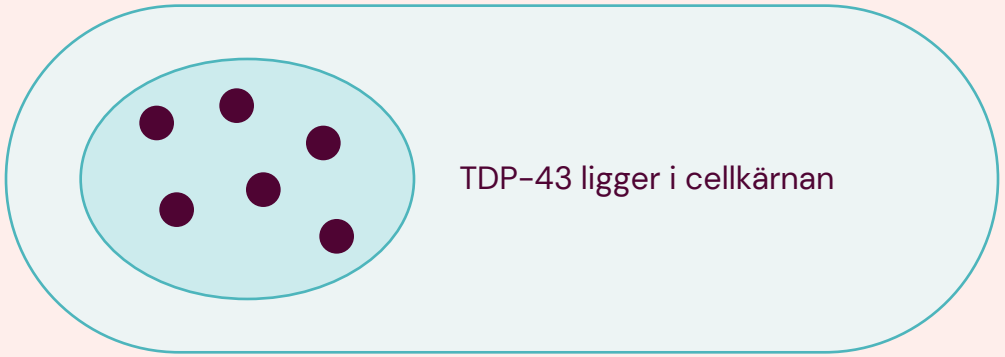
av alla med ALS

≈ 50 %

av alla med FTD

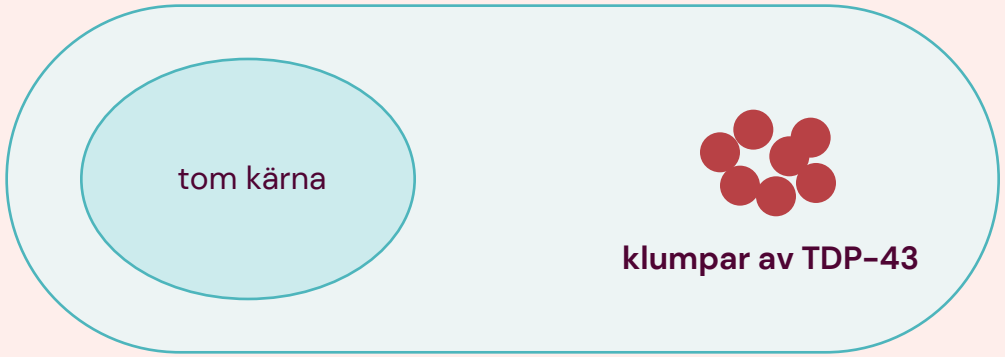
har samma förändring i nervcellerna: proteinet TDP-43 hamnar på fel plats och klumpar ihop sig – oavsett om sjukdomen är ärftlig eller inte.

TDP-43 i frisk och sjuk nervcell



Frisk nervcell

TDP-43 är ett protein som finns i alla celler i cellkärnan. Det ser till att cellens RNA-budskap klipps ihop på rätt sätt.



Vid ALS och FTD

TDP-43 lämnar kärnan och klumpar ihop sig utanför. Kärnan blir utan – och budskapen "koden" blir fel.

TDP-43

Kryptiska exoner

När TDP-43 saknas i kärnan klipps bitar som inte hör hemma där – kryptiska exoner – in i koden.



Stathmin-2 · protein

Sitter i nervtråden och reglerar dess inre skelett (mikrotubuli). Behövs för att nervtråden ska växa, lagas och behålla kontakten med muskeln. Gen: STMN2.

UNC13A · protein

Sitter i nervändens synaps och gör blåsorna med signalsubstans redo att släppas. Utan det når signalen inte fram. Riskvarianter i genen förvärrar felet och ger kortare överlevnad.

TDP-43

Kan vi mäta TDP-43 under livet?

Kryptiska exoner kan ge upphov till små felaktiga proteinbitar – kryptiska peptider.

De bildas bara när TDP-43 saknas i kärnan. Därför är de ett direkt tecken på TDP-43-sjukdom.

Kryptisk peptid från HDGFL2

HDGFL2 är ett vanligt protein i cellkärnan som binder till arvsmassan. Dess kryptiska exon översätts till en extra bit protein – som går att mäta.

- Påvisbar i ryggvätska och blod
- Förhöjd vid både sporadisk och C9orf72-ALS/FTD
- Hittas redan hos bärare av C9orf72 innan de fått symtom
- Stiger tidigare än neurofilament

Irwin KE, et al. Nat Med 2024 · Seddighi S, et al. Sci Transl Med 2024

BEHANDLING

Tre angreppssätt mot TDP-43

Längst fram

Rätta följderna

Antisens som döljer den kryptiska exonen, så att stathmin-2 eller UNC13A bildas igen.

Bakslag 2024

Minska klumpningen

Antisens mot WVE-004 (Wave) sänkte målproteinet men gav ingen effekt på neurofilament eller funktion.

Tidig fas

Avlägsna sjukt TDP-43

Genterapi som märker ut TDP-43 för nedbrytning (CTx1000). Första patienten behandlad 2026.

Inget av dem kräver en ärftlig form. Målgruppen är alla med sporadisk ALS – och på sikt FTD.

BEHANDLING

QRL-201 mot stathmin-2

Studien ANQUR

Fas 1/2, 69 deltagare med ALS

Placebokontrollerad, ges i ryggvätskan

Interimsanalys februari 2026

Träffar målet	Nådde ryggmärg och motorcortex. Stathmin-2 ökade
Biomarkör	Neurofilament (pNfH) sjönk i lågdosgruppen
Funktion	Trend mot långsammare försämring i ALSFRS-R
Säkerhet	Mest milda till måttliga biverkningar

Tidiga data från ett pressmeddelande, ännu inte publicerade. Effekten på funktion var statistiskt säker först i en analys i efterhand. Fas 3 planeras till 2027.

Källa: QurAlis, interimsdata från ANQUR, 24 februari 2026

BEHANDLING

Antisens mot UNC13A

Ett mål med stöd i människans egen genetik: riskvarianter i UNC13A ger kortare överlevnad vid både ALS och FTD.

Utan UNC13A kan nervcellen inte skicka signalen vidare i synapsen.

Trace Neuroscience · fas 1/2

TRCN-1023

Första patienterna behandlade i juni 2026. FUNCTION ALS: cirka 30 deltagare, placebokontrollerad, i Europa och Nordamerika.

QurAlis och Lilly

QRL-204

Licensierat 2024, då prekliniskt. Utvecklas för både ALS och FTD.

BEHANDLING

CTx1000 – ta bort det sjuka TDP-43

Genterapi som ger nervcellen förmåga att känna igen klumpat TDP-43 och märka ut det för nedbrytning.

Riktar sig mot den sjuka formen – friskt TDP-43 i kärnan ska lämnas ifred.

En enda dos, i stället för upprepade lumbalpunktioner.

Kräver ingen mutation –aktuell för de flesta med ALS, och på sikt FTD.

Celosia Therapeutics · Sydney

KOANEWA · fas 1b

Öppen studie, första gången i människa

Första patienten behandlad i mars 2026

Mål: säkerhet; biomarkörer och funktion utforskande

Säkerhetsdata väntas i slutet av 2026

Antisens rättar följderna – genterapin angriper själva proteinet. Båda vägarna behövs.

Celosia Therapeutics, pressmeddelande 24 mars 2026 · Macquarie University Hospital, Sydney

ALS OCH FTD

Samma princip vid FTD

Det som talar för

Samma TDP-43-förändring hos ungefär hälften med FTD

Samma kryptiska exoner i stathmin-2 och UNC13A

Antisens i ryggvätskan når även cortex

Det som saknas

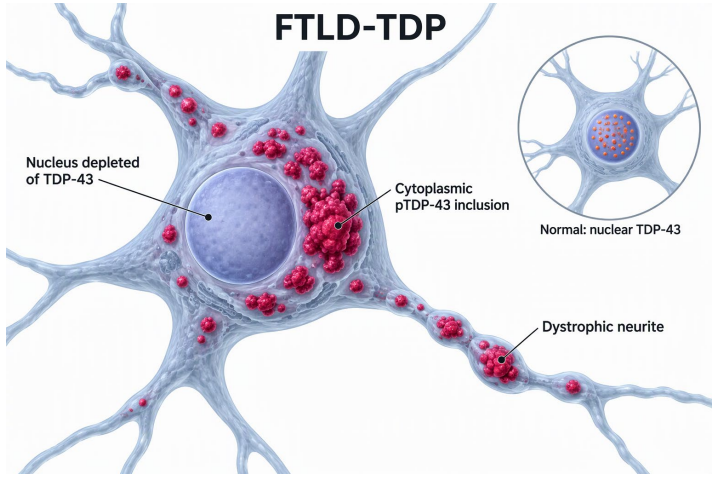
Biomarkör för TDP-43 saknas – kryptiska peptider är under utveckling

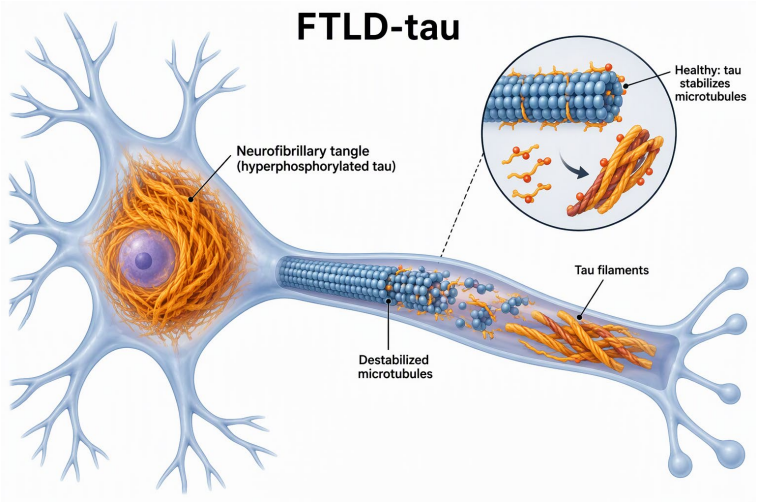
Studier vid FTD: hittills har prövningarna gjorts vid ALS

Imaging- TDP-43 PET behövs

Håller principen vid ALS, är steget till FTD kort – med rätt biomarkör.

Både TDP-43 och tau-patologi vanliga vid FTD





Saknas biomarkörer som skiljer dem åt.

De genetiska formerna avslöjar underliggande protein-patologin.
Riktad behandling för de genetiska formerna av FTD.

"AI-generated schematic (Codon/GPT)"

Progranulin–FTD

Det går att höja PGRN, men klinisk nytta är ännu inte visad:

- Latozinemab fas 3 negativ (Alector; *A&D* 2026); PRO06 (Lilly/Prevail) stoppades feb 2026.
- Passage Bio PBFT02 stoppades; FDA kräver en randomiserad kontrollerad studie

Aktiva studier FTD-*GRN*

- ASPIRE-FTD (AVB-101): Intrathalamisk infusion. PGRN +90 %, inga allvarliga biverkningar, stabilt NfL. Rekryterar i bla Malmö.
- VES001: oral behandling, normaliserat PGRN; fas 2b/3 planeras för FTD-GRN. (Nat Com 2026)
- DNL593**:** iv, resultat väntas första halvåret 2027.
- Saknas studier på presymtomatiska GRN-bärare.

Simmons A et al A&D 2026; Klem L et al Nat Commun 2026

C9orf72-FTD

- Ingen studie rekryterar aktivt patienter med FTD.
- TPN-101 → omvandlades till HEALEY-ALS.
- Resultat för metformin inväntas.
- ASO Wave och Biogen inkluderade aldrig FTD.

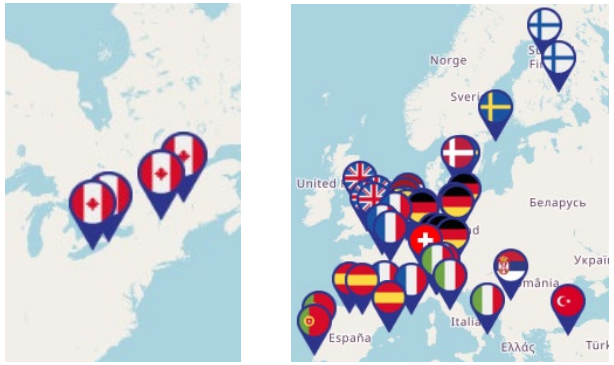
MAPT-FTD

- Första specifika behandlingskohorten, **Novartis NIO752 fas 2 basketstudie (MAPT-FTLD-arm)**, med planerad start sent 2026.

Övergripande budskap från FPI/ISFTD: tidigare och presymtomatisk behandling, jämförelse med naturalförloppsdata samt **NfL som tidigt effektmått**.

Websida med samlad information om kliniska studier vid FTD.
registry.org

Stockholm och Lund rekryterar till observationsstudie på både friska och sjuka med genetisk FTD och ALS.
Innebär möjlighet att förebygga sjukdom.
genfi.org



European Canadian GENFI study

BEHANDLING

Lärdomar från studier som inte lyckades

Läkemedel	Mål	Vad hände	Lärdom
BIIB078 · antisens	C9orf72-ALS	Ingen klinisk nytta, trend mot sämre på högsta dos	Rätt gen räcker inte – rätt del av den måste träffas
WVE-004 · antisens	C9orf72-ALS och FTD	Sänkte toxiska proteiner, ingen effekt på funktion	Biomarkörer måste spegla det som skadar
BIIB105 · antisens	Ataxin-2, sporadisk ALS	Sänkte målet, inte neurofilament	Neurofilament som tidig signal
Latozinemab · antikropp	Progranulin-FTD Fas 3	Höjde progranulin, bromsade inte sjukdomen (2025)	Att höja ett protein i blod räcker inte om redan sjuk.
Prevail/Passage Bio · proteinproduktion i nervceller	Progranulin-FTD	Höjde progranulin, bromsade inte sjukdomen. Avslutades 2026	Att höja ett protein direkt i hjärnan via ryggvätskan räcker inte om redan sjuk.

Biogen/Ionis 2022 och 2024 · Wave Life Sciences 2023 · Alector, INFRONT-3, 21 oktober 2025 · Lilly/Prevail Discontinued Feb. 2026 · PassageBio Stopped May 2026

UTBLICK

Vad betyder det för vården?

Tidig diagnos

Behandlingarna bromsar – de bygger inte upp det som förlorats. Ju tidigare, desto mer att rädda.

Genetik och biomarkörer för alla

Genetisk testning och neurofilament avgör vem som kan få vad – vid ALS och vid FTD.

ALS och FTD tillsammans

Neurologi och geriatrik behöver samarbeta kring patienter och studier!