

Londres, 1^o Symposium international de recherche PSP & DCB - 25-26 octobre 2018



Organisé par les associations de patients : CurePSP (Etats Unis) et PSPA (association) (Grande Bretagne)

Participants : plus de 220 chercheurs et scientifiques du monde entier – dont Pr JF Corvol, président du conseil scientifique PSP France ; 40 doctorants – plusieurs associations de patients PSP invitées
 Pour PSP France, Olivier Schang, président, Claire de Séverac-Hasan, déléguée régionale Provence

Déroulement :

- Journée du 25 octobre consacrée à la DCB (« démence » cortico-basale), avec la participation de nombreux professionnels et familles de patients
- 25 octobre soirée et 26 octobre : succession de conférences, tables rondes et de pauses café-cocktail autour de posters (grandes affiches sur des travaux de recherche, commentées par les doctorants)
- 27 Octobre matin : rencontre des associations internationales de patients, action des réseaux de soutien en articulation avec les laboratoires promoteurs de protocoles de recherche

Thématiques abordées lors du Symposium:

- 25 ans de progrès concernant la PSP ; la recherche clinique PSPA ; les bénéficiaires CurePSP
- Neuropathologie : où en est-on : banque du cerveau Mayo clinic (USA) ; banque du cerveau Queen Square (UK) ; cartographie des progrès sur les tauopathies
- Session génétique : aperçu concernant la PSP ; le consortium PSP genetics ; comment se développe la PSP (épigénèse) ; variations cliniques et génétiques ; un modèle big Data pour la PSP ?
- Où en est la recherche clinique : essais cliniques PSP/DCB ; représentativité des populations incluses dans les protocoles de recherche ; enseignement des essais cliniques HD ; actualités pharmacologiques
- Registres : actualités sur : le registre des désordres DFT ; sur le registre et les études DCB ; sur le registre et les études PSP
- Biomarqueurs protéine Tau et imagerieIRM : les derniers résultats sur l'imagerie Tau-Pet (tomoscintigraphie) ; biomarkers liquides ; imagerie IRM

Des challenges pour la recherche PSP

- Disposer de diagnostic précis plus tôt
- Prédire la progression de la maladie
- En identifier les mécanismes
- Comprendre la progression de la protéine Tau

Mieux comprendre les mécanismes de la maladie permettra de mieux avancer sur les pistes de traitement

Quels enseignements principaux en tire t-on ?

- De très nombreux chercheurs engagés à l'international. Malheureusement peu en France semble t-il. L'importance du travail en consortium, réseaux et groupements de chercheurs, laboratoires et industriels, en particulier pour les maladies rares.
- En France (et en Europe), de nombreux appels à projets demandent de constituer des consortiums, pour une recherche efficace, indispensable pour donner des moyens à la recherche ; actuellement, PSP France ne peut mobiliser sur ses fonds propres (adhésions, dons) que 30-40 000 € par programme impulsé : **la mobilisation des fonds pour la Recherche, un axe de travail à creuser**
 - Une impulsion très forte donnée par les associations PSP USA et UK, qui font des levées de fonds considérables. UK 1,5millions € (dont 0,7M€ réseau Prospect (banque de données) ; 0,2 M€ sur les biomarqueurs (liquide cérébro-spinal) ; 0,3 M€ réseau imagerie).
- L'importance déterminante des banques de cerveaux. Un besoin majeur de les alimenter : qu'en est-il en France ? Qu'existe-t-il ? **Comment renforcer l'appel de dons des cerveaux auprès des familles et l'explication de l'importance pour la recherche ?**
- **Chercher à intervenir dans les essais cliniques au plus tôt, au plus près, du diagnostic.** La nécessité de faire davantage d'essais cliniques et protocoles de recherche ; que ceux-ci soient plus accessibles aux patients ; agir de façon combinée pour réduire la durée de « recrutement » dans les protocoles (les fenêtres d'éligibilité sont actuellement étroites).
- Développer et mettre en réseau les registres et banques de données pour une action efficace. Action à mener y compris par les associations et les patients et familles, pour faire progresser la recherche

Concernant les associations USA et UK :

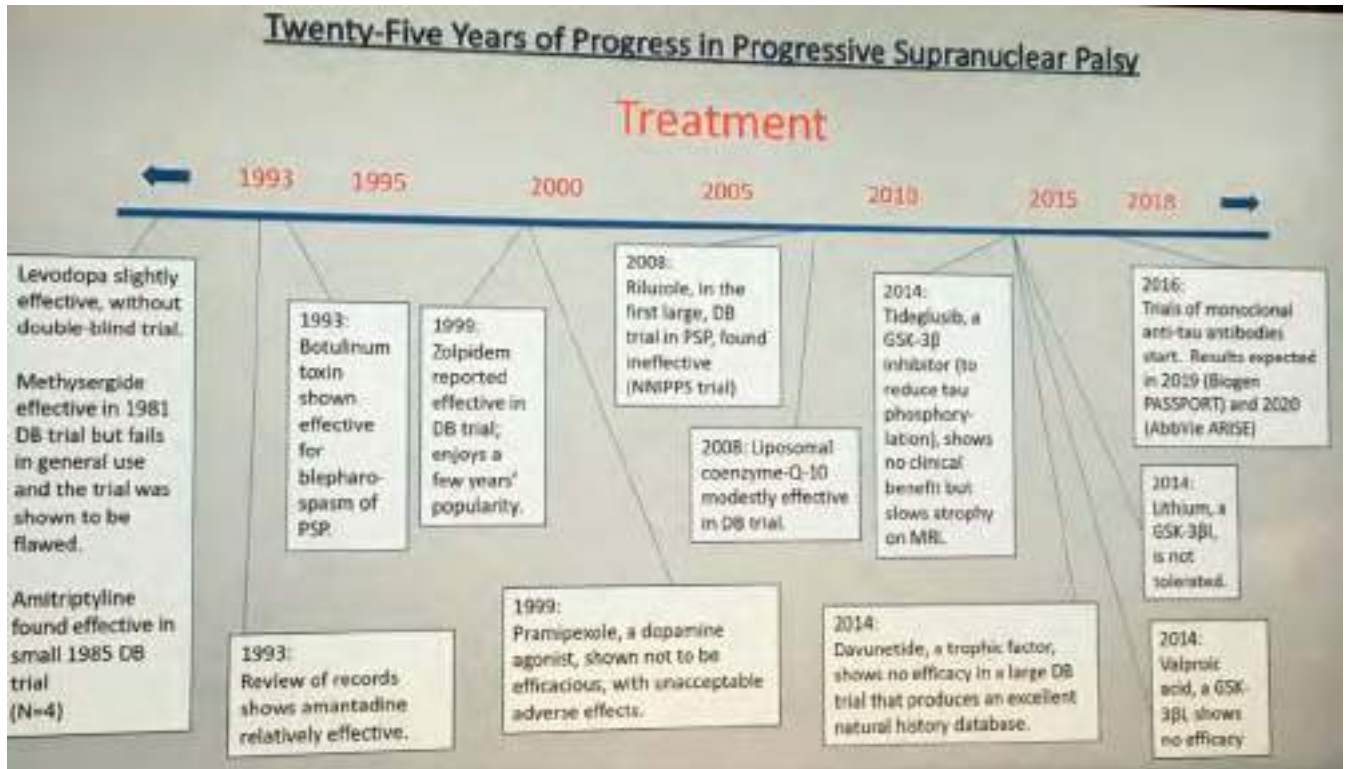
- Leur grande qualité de travail et professionnalisme ; des salariés, certains chargés de développement, d'autres pilotes des programmes de recherche et en lien avec les laboratoires d'essais cliniques, d'où une grosse force de travail et d'impulsion;
 - Une action coordonnée, articulant l'action avec les familles, avec les professionnels soignants, avec les milieux scientifiques et laboratoires cliniques
 - Une action structurée : une organisation nationale, des groupes locaux, des sites internet très construits alliant témoignages de patients et familles, guides (téléchargeables) pour patients et familles, guides pour professionnels
- ⇒ Des enseignements à en tirer pour renforcer notre efficacité.
- Travailler davantage avec les associations de patients d'autres pays ; se servir de leurs travaux avec leur accord ? monter des projets communs ?
 - Renforcer les moyens de l'association PSP France pour une action plus soutenue

Regards sur des interventions lors du Symposium

Quelques photos ont été réalisées, à destination des familles de patients, lors des présentations. Nous remercions les chercheurs auteurs.

25 ans de progrès concernant la PSP.

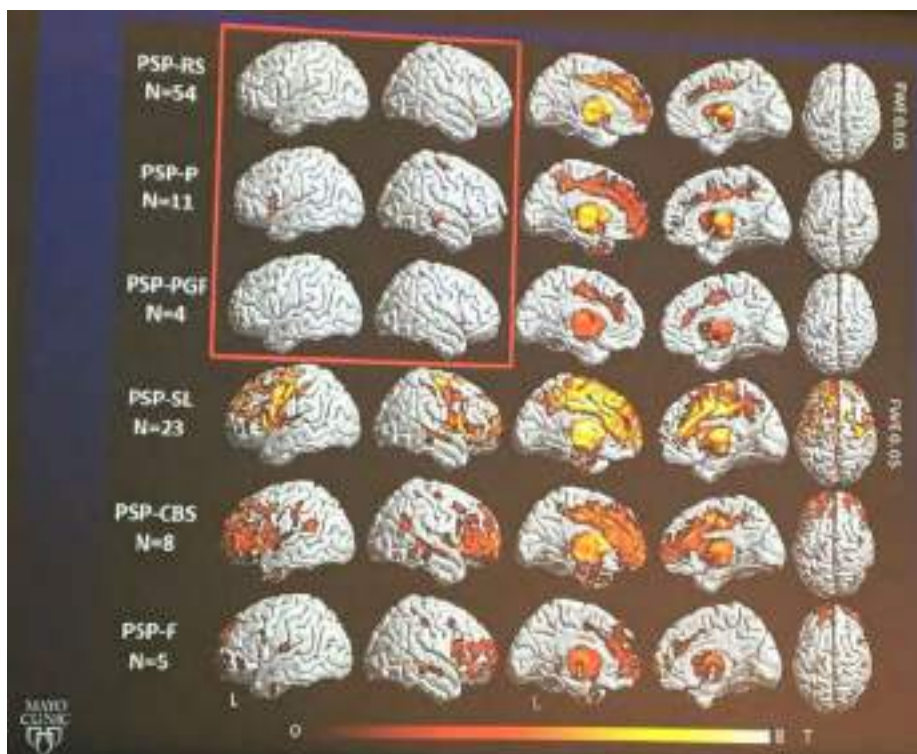
Plusieurs angles ont été pris : diagnostics, marqueurs biologiques pour les diagnostics, épidémiologie, génétique,, La vue ci-dessous présente le cheminement des protocoles et traitements. Les résultats sont attendus pour 2019 (Passport Biogen) et 2020 (Abbvie Arise). Un nouveau protocole de recherche sur un anticorps (UCB0107) sera engagé en 2019.



Des cartographies de la progression des tauopathies (4 stades, préclinique, intermédiaire, progression rapide, stade fin de vie) sont réalisées.

Neuropathologie

- Mayo clinic Brain - 7400 cerveaux analysés PSP – 81% haute présomption PSP
- Queen square brain bank –dons de cerveaux, 112 en 2017, dont 26 PSP ; disposent de 394 cerveaux PSP – cela sert pour les recherches en pathologie clinique ; génétique, biomarqueurs ;



Génétique :

Plus de 2000 cas ont déjà été étudiés fin 2016 (rythme de 100 à 200 par an). Permettant d'identifier les gènes et allèles concernés. **Cela reste insuffisant** (Alzheimer, plus de 70 000 cas étudiés ; parkinson, plus de 40 000). Il y a besoin de davantage de GWAS –Genome Wide association Study : étude d'association pangénomique. Une GWAS est appliquée sur l'entièreté du génôme, ce qui permet d'obtenir un pourcentage plus élevé de variabilité expliquée pour des traits quantitatifs contrôlés par plusieurs gènes

Karen Duff- Columbia, NY

La distribution de Tau change avec la progression de la maladie. Parmi les questions : Pourquoi la tauopathie affecte-t-elle seulement certaines catégories de neurones ? il y a des vulnérabilités différentes – le séquençage ARN fait apparaître 16 sous types neuronaux, 6 régions néocorticales.

Recherche d'opportunités thérapeutiques basées sur l'accumulation de protéine Tau dans les synapses

Recherche clinique

Adam Boxer, sur les essais cliniques PSP

- Il est important de faire davantage d'essais cliniques.
- Que ceux-ci soient plus accessibles aux patients.
- Disposer d'échantillons de tailles significatives pour une plus grande efficacité et robustesse des analyses. Apprendre des effets colatéraux

Jean- Christophe Corvol –Quelle représentativité des populations incluses dans les protocoles de recherche ?

Difficultés posées par des fenêtres étroites d'éligibilité. Parmi les patients, 30% n'étaient plus éligibles au bout d'un an (morts, âge limite, pb médicaux /de mobilité,,)



La population est assez représentative, mais les sous-types peu représentés ne le sont plus au final (sur-représentation du sous-type majeur Steele Richardson).

Exemple – essai sur 239 patients codés PSP, 206 inclus, au final 15 sont retenus pour le protocole de recherche, et les 15 sont probablement du sous type PSP-RS

Drug	Type	Indication	Phase	N	Status	Funder
TP1-267	MT stab.	AD, CBS, PSP	1b	77	Complete	CBD Sol Tau Consort
Plasma	Young	PSP	1b (OL)	5	Complete	TC
Salsalate	Sm. mol.	PSP	1b (OL)	10	Complete	TC
BII092	N-term tau mAb	PSP-RS	1b (MAD)	48	Complete	BMS/Biogen
ABBY-8E12	N-term tau mAb	PSP-RS	2	~330	Enrolling	Abbvie, C2N, TC
BII092	N-term tau mAb	PSP-RS	2b (pivotal)	~460	Enrollment complete	Biogen
Suvorexant Zolpidem	Hypnotics	PSP	4	60	Enrolling	TC
BII092	N-term tau mAb	CBS, mPPA, TES, mMAPT	1b (basket)	32	Enrolling	TC; UCSF Parkinson's Spectrum
TBN	tau mAb	PSP-RS	2	TBD	2019	UCB
TBN	OGNI	PSP-RS	2	TBD	2019	Asceneuron
TBN	tau mAb	TBD	2	TBD	Planned 2020	TBN

Registres, bases de données, études

Importance des registres internationaux et bases de données et de la participation des patients familles, aidants

FTDDR: Interface and platform (<https://ftdregistry.org>)

Public web pages:

Why Join, Find a Study, Ways to Help, FTD Resources, About the Registry, Press/News, etc.

Data Privacy

- **HIPAA-compliant platform:** Software, integration, data storage, web hosting environment
 - Database backbone
 - Online data collection tools
- **EU General Data Privacy Regulation**
 - Registry-initiated 2018 compliance audit



FTDDR: Target population

→ FTD disorders spectrum: bvFTD, CBD, PPA, PSP, and FTD-ALS

• Persons diagnosed with a FTD disorder

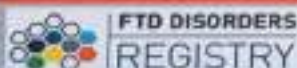
- Self-enroll
- Enroll with assistance of a care partner

• Biological family members

• Spouse/Caregivers/Friends



Can enroll even if their FTD diagnosed loved one can no longer consent to participate or has passed



FTDDR: Research tools

Surveys/questionnaires are used to collect online, self-report, participant entered data

FTD Disorders Registry intake surveys

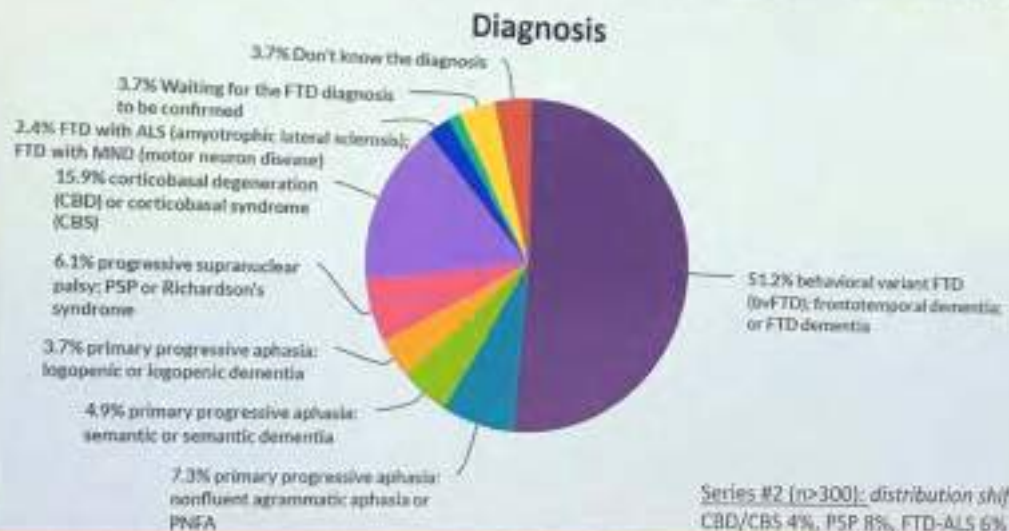
- Demographics
- Disease impact
- Research ready
- **Client partner surveys (ARTFL)**
 - Lifestyle questionnaire
 - Autoimmune history
 - Clinical trials
- **Additional surveys will be added**
 - Registry-initiated
 - Client developed tool
 - Collaborate with Registry to create



FTD DISORDERS
REGISTRY

FTDDR Demographic Intake Survey: Basic statistics

Two versions: 1) FTD diagnosed, and 2) Biological family/Spouse-Cgvr (~50% participation rate for those eligible)



FTD DISORDERS
REGISTRY

n=81 completed FTD dx'd surveys

➤ 65% of FTD diagnosed person's self-responding vs 35% responding w/help

In summary...



- Successful recruitment of patients across the UK and Europe
- Importance of Pathology – misdiagnosis and biomarker validation
- Described staging PSP and emergence of a single PSP phenotype
- Tracking progression – refinement of clinical scales?
- Identifying high risk patients / predicting prognosis

Future plans...

- Clinical data and biosample analysis
- Continuation of follow-up of longitudinal cohort
- Continuation of recruitment - development of longitudinal dataset and study registry
- Explore opportunities for collaboration and data sharing

Corticobasal Degeneration Functional Scale (CBD-FS) Proposed new name: *Tauopathy Functional Scale (TFS)*

Part A. Motor Experiences of Daily Living

- A1. SPEAKING
- A2. SALIVA & DROOLING
- A3. EATING TASKS
- A4. CHEWING AND SWALLOWING
- A5. DRESSING
- A6. HYGIENE
- A7. HANDWRITING OR TYPING
- A8. DOING HOBBIES AND LEISURE ACTIVITIES
- A9. TURNING IN BED
- A10. GETTING INTO OR OUT OF BED, A CAR, OR
A DEEP CHAIR
- A11. WALKING AND BALANCE ONCE YOU ARE
STANDING UP
- A12. SPONTANEOUS INVOLUNTARY MOVEMENTS

Part B. Language/Cognitive/Behavioral

- B1. UNDERSTANDING WHAT YOU READ
- B2. THINKING CLEARLY
- B3. REMEMBERING THINGS
- B4. MANAGING FINANCES
- B5. PERFORMING COMPLEX OR MULTIPLE TASKS
- B6. ACTING APPROPRIATELY AROUND OTHERS
- B7. DOING THINGS OVER AND OVER REPETITIVELY
- B8. DIET AND FOOD PREFERENCES
- B9. MOOD
- B10. FEELING ANXIOUS OR PANICKY
- B11. FEELING MOTIVATED
- B12. CARING ABOUT OTHERS
- B13. AGITATION

Part C. Other Non-Motor Experiences of Daily Living

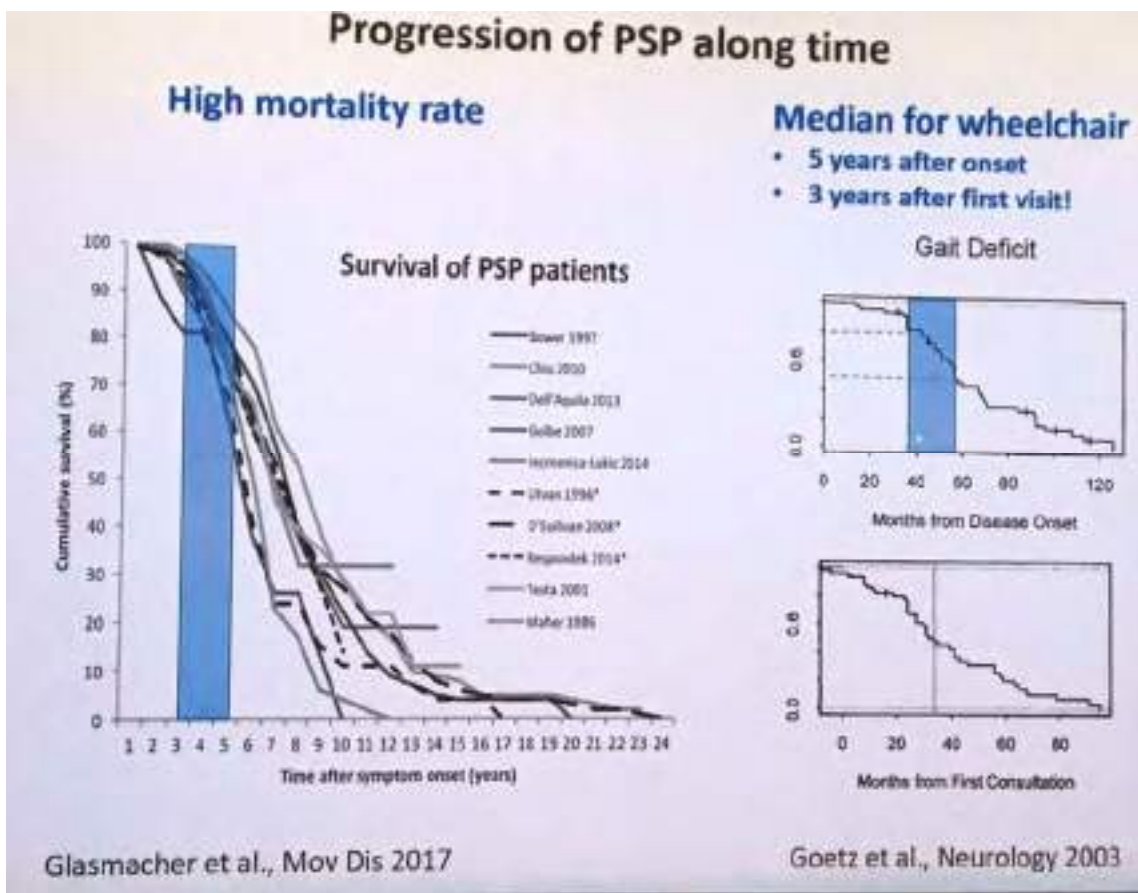
- C1. SLEEPING AT NIGHT
- C2. STAYING AWAKE DURING THE DAY
- C3. FEELING PHYSICALLY OR MENTALLY FATIGUED
- C4. URINARY CONTROL PROBLEMS
- C5. VISUAL PROBLEMS
- C6. FINDING YOUR WAY AROUND



CBD SOLUTIONS

Lang, Stebbins, Boxer

Mieux comprendre les mécanismes de la maladie permettra de mieux avancer sur les pistes de traitement



MDS DIAGNOSTIC CRITERIA FOR PSP

Diagnostic certainty	Definition	Combinations	Predominant type	Abbreviation
Definite PSP	Gold standard defining the disease entity	neuropathological diagnosis	Any clinical presentation	def. PSP
Probable PSP	Highly specific, but not very sensitive for PSP Suitable for therapeutic and biologic studies	(O1 or O2) + (P1 or P2)	PSP-Richardson-Syndrome	prob. PSP-RS
		(O1 or O2) + (A1 or A3)	PSP with Predominant Parkinsonism	prob. PSP-P
		(O1 or O2) + A2	PSP with Progressive Gait Freezing	prob. PSP-PGF
		(O1 or O2) + C1	PSP with Predominant Frontal Presentation	prob. PSP-F
Possible PSP	Substantially more sensitive, but less specific for PSP Suitable for descriptive epidemiologic studies and clinical care	O1	PSP with Predominant Ocular Motor Dysfunction	poss. PSP-OM
		O2 + P3	PSP with Richardson-Syndrome	poss. PSP-RS
		A2	PSP with Progressive Gait Freezing	poss. PSP-PGF
		(O1 or O2) + C2	PSP with Predominant Speech/Language Disorder	poss. PSP-SL
		(O1 or O2) + C3	PSP with Predominant Corticobasal Syndrome	poss. PSP-CBS
Suggestive of PSP	Suggestive of PSP, but not passing the threshold for possible or probable PSP Suitable for early identification	P1 or P2	PSP with Predominant Postural Instability	s.o. PSP-PI
		O2 or O3	PSP with Predominant Ocular Motor Dysfunction	s.o. PSP-OM
		O3 + (P2 or P3)	PSP with Richardson-Syndrome	s.o. PSP-RS
		(A1 or A3) + (O3, P1, P2, C1, C2, R1, R2, R3, or R4)	PSP with Predominant Parkinsonism	s.o. PSP-P
		C1 + (O3 or P3)	PSP with Predominant Frontal Presentation	s.o. PSP-F
		C2	PSP with Predominant Speech/Language Disorder	s.o. PSP-SL
		C3	PSP with Predominant CBS	s.o. PSP-CBS

