

Dyskinesier vid Parkinsons sjukdom

Nya mekanismer och behandlingsmåltavlor identifierade

Dyskinesier och motoriska fluktuationer är ett vanligt problem vid Parkinsons sjukdom. Men nu har viktiga mekanismer och behandlingsmåltavlor identifierats genom studier av L-DOPA-inducerade dyskinesier på gnagare. Bland annat överaktivitet av den metabotropa glutamatreceptorn typ 5 och en onormal dopaminfrisättning från serotonininnehållande nervtrådar i framhjärnan. Professor **Angela Cenci Nilsson**, Institutionen för experimentell medicinsk vetenskap, Lunds universitet, vars forskargrupp är ledande inom dyskinesiforskningen presenterar här de senaste framgångarna inom området.

L-DOPA utgör fortfarande den mest effektiva behandlingen för Parkinsons sjukdom. Den förbättrar de typiska rörelserubbingarna som hör sjukdomen till, i synnerhet hypokinesi (minskad rörlighet), bradykinesi (långsamma rörelser), muskelstelhet och vilotremor. Under sjukdomens första 5–7 år ger peroral behandling med L-DOPA (3–6 tabletter per dag) en bra och stabil symtomlindring.

Efter denna smekmånadsperiod uppträder dock ett förändrat reaktionsmönster. Effekten av varje L-DOPA-tablett blir kortare, samtidigt som patienterna börjar uppvisa överrörlighet, eller onormala ofrivilliga rörelser, när L-DOPA-nivåer i kroppen uppnår sina toppar. Den senare rörelserubbingen kallas för "peak dose"-dyskinesi. Vissa patienter uppvisar ofrivilliga rörelser vid upp- och nedstigning av L-DOPA-nivåer, ett mönster som kallas för "diphasic" dyskinesi.

Dyskinesierna är betydligt mindre vanliga vid behandling med långverkande dopaminagonister, men dessa är mindre effektiva än L-DOPA mot sjukdomens ursprungliga symptom och ger flera biverkningar.

Milda motoriska fluktuationer och dyskinesier brukar inte kräva någon särskild åtgärd, men uttalade dyskinesier som kan bli invalidiserande utgör en indikation till avancerade behandlingar, som deep brain stimulation. Det enda läkemedlet som i dag är godkänt för behandlingen av L-DOPA-inducerade dyskinesier är amantadin, ett gammalt preparat som tros utöva sin effekt genom att hämma glutamatreceptorer av NMDA-typ.

Den antidyskinetiska effekten av amantadin anses vara måttlig, och har ibland rapporterats vara övergående. Flera

forskargrupper och läkemedelsföretag försöker identifiera nya och bättre farmaka för behandlingen av dyskinesier och motoriska fluktuationer vid Parkinsons sjukdom. Ett stort intresse riktas mot ligander till icke-dopaminerga receptorer, vilka skulle kunna användas som ett tillägg till L-DOPA¹.

DJUREXPERIMENTELLA STUDIER

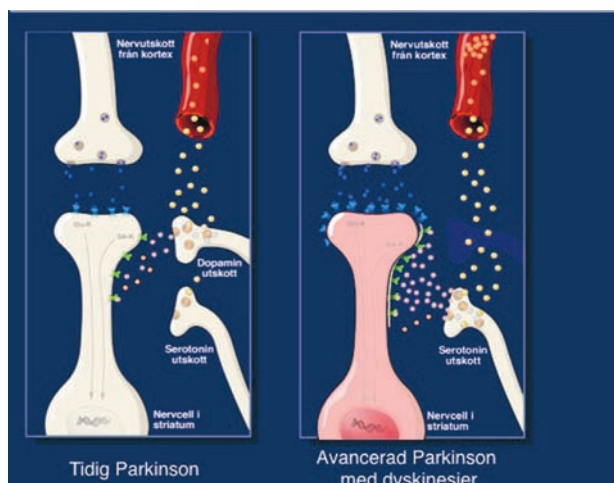
Till skillnad från andra aspekter av Parkinsons sjukdom (som till exempel den underliggande neurodegenerativa processen) är det relativt lätt att reproducera L-DOPA-inducerade dyskinesier på laboratoriedjur.

Den vanligaste djurmodellen av Parkinsons sjukdom består av råttor med en ensidig skada av den dopaminerga nigrostriatala banan, vilken utförs med cellgiftet 6-hydroxydopamin (6-OHDA). Råttor som utsätts för denna skada utvecklar onormala ofrivilliga rörelser när de behandlas med L-DOPA, och utgör därmed en kostnadseffektiv experimentell modell för att utforska såväl neurobiologiska mekanismer som nya potentiella behandlingar.

I texten nedan kommer jag att sammanfatta resultat från flera studier utförda på denna djurmodell, som har belyst två huvudmekanismer bakom L-DOPA-inducerade dyskinesier. Därefter kommer jag att nämna farmakologiska behandlingar som visats kunna motverka dessa mekanismer, och som nu är under klinisk utveckling.

Presynaptisk svikt Denna mekanism består i en bristande kontroll över hur mycket dopamin som frisätts i hjärnan direkt efter intaget av L-DOPA. En bristande presynaptisk

MEKANISMER BAKOM L-DOPA-INDUCERADE DYSKINESIER

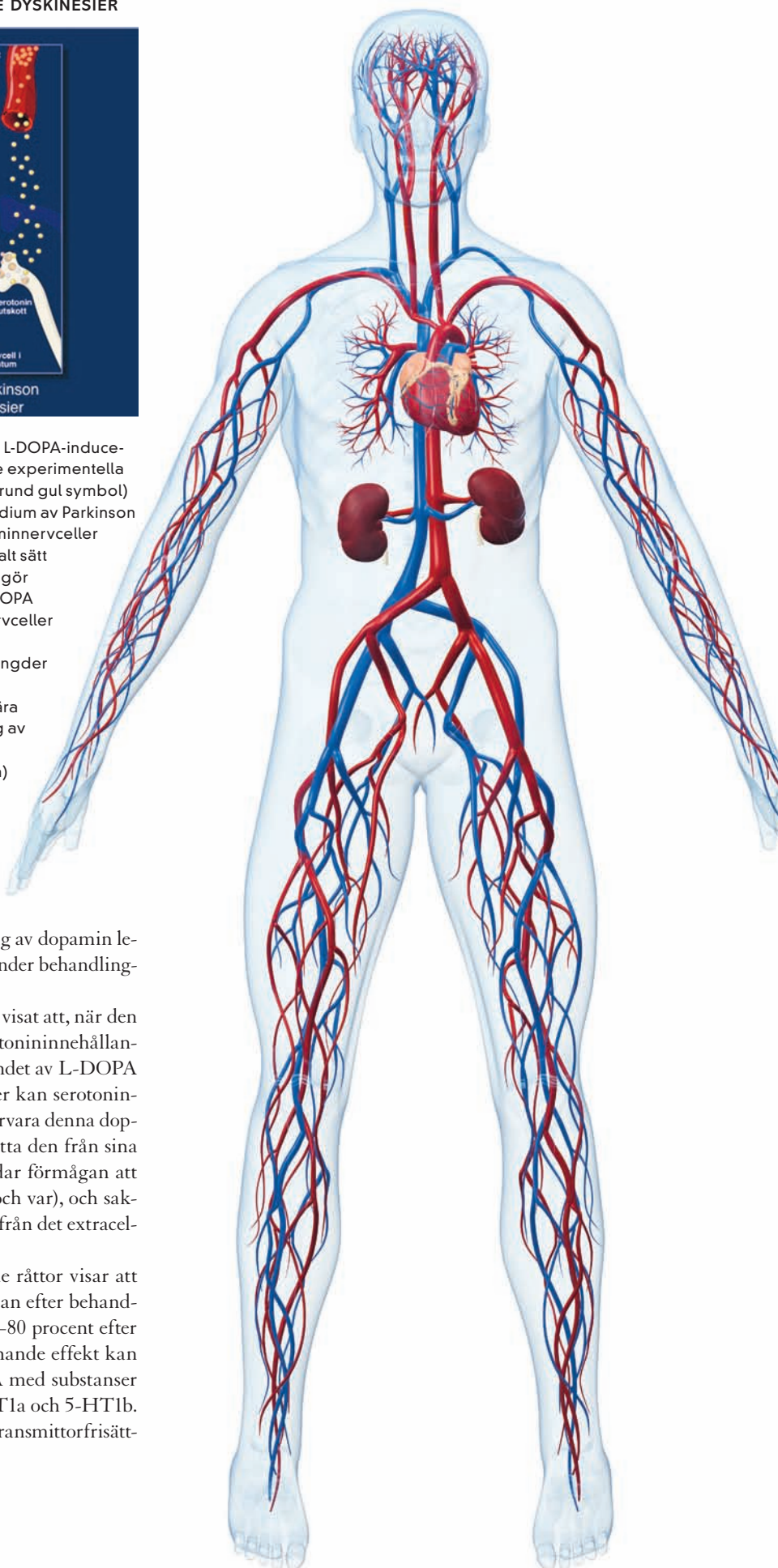


Figur 1. Sammanfattning av mekanismer bakom L-DOPA-inducerade dyskinesier som stöds av flera oberoende experimentella studier. Till skillnad från dopamin, kan L-DOPA (rund gul symbol) passera över blodhjärnbarriären. I ett tidigt stadium av Parkinson kan L-DOPA omvandlas till dopamin i de dopaminneuronceller som är kvar, som frisätter dopamin på ett normalt sätt (rund rosa symbol). Förlust av dopaminneuron gör att andra celler tar över rollen att omvandla L-DOPA till dopamin. I sammanhanget kan serotoninnervceller bli "farliga" eftersom de kan förvara dopamin i synaptiska vesiklar och frisätta relativt stora mängder av det på ett onormalt sätt. Stora variationer av dopaminnivåer kan då uppstå i det extracellulära utrymmet. Detta leder till en onormal aktivering av de omgivande nervcellerna. Mottagarprotein för både dopamin (gröna "flaggor" på cellytan) och glutamat (blåa "flaggor" på cellytan) förmedlar en kraftig aktivering av intracellulära signalkaskader i striatala neuron.

kontroll över frisättning och/eller återupptag av dopamin leder till stora variationer av dopaminnivåer under behandlingens gång (figur 1).

Studier på 6-OHDA-lederade råttor har visat att, när den nigrostriatala banan degenererat, intar serotonininnehållande nervceller en betydande roll i omvandlandet av L-DOPA till dopamin. Precis som dopaminneuronceller kan serotoninneuron omvandla L-DOPA till dopamin, förvara denna dopamin i synaptiska vesiklar, och senare frisätta den från sina nervändar. Dock saknar serotoninnervändar förmågan att reglera hur mycket dopamin som frisätts (och var), och saknar även förmågan till dopaminåterupptag från det extracellulära utrymmet.

Studierna utförda på 6-OHDA-lederade råttor visar att dopamintopparna som uppstår i framhjärnan efter behandling med L-DOPA reduceras med hela 60–80 procent efter en kemisk lesion av serotoninneuron. Liknande effekt kan man uppnå om man kombinerar L-DOPA med substanser som stimulerar serotoninreceptorerna 5-HT_{1a} och 5-HT_{1b}. Dessa substanser minskar aktiviteten i och transmittorfrisättning från serotoninneuron.



Postsynaptisk överkänslighet Denna mekanism består av en kraftig reaktion på dopamin i dess mottagarceller, i synnerhet inom regionen striatum. En viktig mekanism bakom detta är den överkänslighet av dopamin D1-receptorer som uppstår efter en skada av den nigrostriatala banan.

Studier utförda på 6-OHDA-lederade djur visar att flera intracellulära signalproteiner aktiveras kraftigt i de striatala nervcellerna efter varje L-DOPA-dos (figur 1). Aktivering av signalproteinet ERK1/2 tycks vara särskilt viktigt för utvecklingen av dyskinesier. På både gnagare och apmodeller av Parkinsons sjukdom kan L-DOPA-inducerade dyskinesier signifikant förbättras genom genetiska eller farmakologiska interventioner som minskar aktiviteten av ERK1/2 i striatum².

Att hämma dopamin D1-receptorer förefaller inte som ett gångbart alternativ, eftersom denna receptor måste vara tillgänglig för aktivering om L-DOPA ska kunna uppnå sin fulla terapeutiska effekt.

Vi har visat att överaktivering av ERK1/2 i striatum kan minskas och dyskinesierna förbättras av substanser som hämmar den metabotropa glutamatreceptorn typ 5³. Samma substanser minskar dyskinesierna även när dessa induceras med D1-receptoragonister, vilket tyder på en postsynaptisk verkningsmekanism.

Receptorn, mGluR5, sitter precis utanför synapsen som bildas av glutamatinnehållande nervändar (till största del härstammande från cortex) på de striatala neuronerna (figur 1) och förväntas aktiveras när glutamat spiller över från den synaptiska klyftan, i synnerhet under situationer med hög presynaptisk glutamataktivitet. Att hämma mGluR5 i stället för andra typer av glutamatreceptorer kan göra det möjligt att enbart blockera denna överaktivering utan att interferera för mycket med den normala signalöverföringen mellan cortex och striatum.

Terapeutisk utveckling De resultat som redovisats ovan har inspirerat flera färskta kliniska studier. Förra året publicerades resultat från två olika fas II-studier med en mGluR5-antagonist från Novartis, AFQ056⁴. Resultaten visade en signifikant förbättring av dyskinesier hos Parkinsonpatienter redan efter 16 dagars behandling. Ytterligare studier med samma substans har nu inletts i flera länder.

Utöver AFQ056, har företaget Addex Pharmaceuticals testat en egen hämmare av mGluR5, dipraglurant, i en klinisk fas II-studie på Parkinsonpatienter med dyskinesier. Studien var en dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie på 72 patienter under fyra veckor. Resultaten offentliggjordes under den årliga kongressen av den internationella Movement Disorders Society i juni 2012, och visade en signifikant minskning av dyskinesierna vid behandling med dipraglurant⁵.

Under samma kongress presenterades flera andra arbeten utförda på Parkinsonpatienter, som stödjer både lämpligheten av mGluR5 som behandlingsmål⁶ och serotoninnervcellernas roll i dopaminfrisättning i striatum under peak dose-dyskinesi⁷.

UTVECKLINGEN GÅR FORT

Man kan konstatera att inom området dyskinesier har utvecklingen från djurexperimentella resultat till kliniska stu-

dier gått ovanligt fort. Det är mycket glädjande för oss att kliniska fas II-prövningar med mGluR5-hämmande substanser bekräftar den effekt vi sett i våra djurmodeller.

För att ge en balanserad bild vill jag dock tillägga att, som en allmän kategori av substanser, kan antagonister till glutamatreceptorer ha potentiella biverkningar på kognitiva eller psykiatriska funktioner. I de studier som presenterats hittills har mGluR5-hämmande substanser beskrivits som väl tolererade, men vidare och större kliniska prövningar behövs. Bland annat ska framtida prövningar identifiera den optimala doseringen och den gynnsammaste preparationsformen (med långsam eller snabb farmakokinetik).

Utifrån mGluR5s cellulära lokalisering och funktioner finns anledning att anta att hämmare av denna receptor skulle kunna förbättra även en rad icke-motoriska symtom vid Parkinsons sjukdom, som ångest, smärta, och så kallade impuls-kontrollstörningar^{8,9}. Kliniska prövningar med mGluR5-antagonister som specifikt inriktar sig på de icke-motoriska symtomen vid Parkinsons sjukdom har dock ännu inte inletts.

ANGELA CENCI NILSSON

professor, Institutionen för experimentell medicinsk vetenskap, Lunds universitet, Lund
angela.cenci_nilsson@med.lu.se

REFERENSER

1. Cenci, M. A., et al., 2011. Current options and future possibilities for the treatment of dyskinesia and motor fluctuations in Parkinson's disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 10, 670-84.
2. Fasano, S., et al., 2010. Inhibition of Ras-guanine nucleotide-releasing factor 1 (Ras-GRF1) signaling in the striatum reverts motor symptoms associated with L-dopa-induced dyskinesia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 107, 21824-9.
3. Rylander, D., et al., 2009. Pharmacological modulation of glutamate transmission in a rat model of L-DOPA-induced dyskinesia: effects on motor behavior and striatal nuclear signaling. *J Pharmacol Exp Ther*. 330, 227-35.
4. Berg, D., et al., 2011. AFQ056 treatment of levodopa-induced dyskinesias: results of 2 randomized controlled trials. *Mov Disord*. 26, 1243-50.
5. Tison, F., et al., 2012. Safety, tolerability, and antidyskinetic efficacy of Dipraglurant, a novel mGluR5 negative allosteric modulator in Parkinson's Disease patients with levodopa-induced dyskinesia. 16th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Late Breaking Abstract LBA 18.
6. Jennings, D., et al., 2012. Evaluating the role of non-dopaminergic receptor activity in PD with levodopa induced dyskinesia. *Movement Disorders* 27 Suppl 1: 733.
7. Politis, M., et al., 2012. Serotonergic mediated peak-dose L-DOPA-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 27 Suppl 1: 760.
8. Bird, M. K., Lawrence, A. J., 2009. The promiscuous mGlu5 receptor--a range of partners for therapeutic possibilities? *Trends Pharmacol Sci*. 30, 617-23.
9. Gasparini, F., et al., 2008. mGluR5 antagonists: discovery, characterization and drug development. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 11, 655-65.