



Nobel Museum

*Referat från satellitsymposiet
i anslutning till 18th International
Congress of Parkinson's Disease
and Movement Disorders*

Tobias Degsell gav en mycket intressant föreläsning kring Nobelpriset.



I anslutning till MDS mötet i Stockholm i början av Juni organiserade Professor **Per Svenningsson** och **Professor Kjell Fuxe** ett satellitsymposium i Aula Medica vid Karolinska Institutet. Symposiumet sponsrades av SweModis, ej av läkemedelsföretag, och hade ett mycket fint program. Nedan följer ett referat av symposiumet med korta sammanfattningar kring de föredrag som hölls under kvällen.



Kjell Fuxe välkomnar alla åhörare och föreläsare till symposiet.

Kjell Fuxe välkomnade publiken till symposiet och lämnade över ordet till Dekanus Hans Gustaf Ljunggren som gav en kort introduktion om Karolinska Institutet's historia och berättade om de pionjärsatser som Professorerna Kjell Fuxe, Tomas Hökfelt och Lars Olson har gjort avseende karakterisering av monoaminerg neurotransmission. Han introducerade också symposiets moderator nobelpristagaren Professor Arvid Carlsson samt Professor Lars Olson som inledde som co-moderator.

För att tillgodose de internationella gästernas lystmäte avseende Nobelpriset så arrangerades en särskild föreläsning på temat. Tobias Degsell ifrån Nobelmuseet föreläste på ett kunnigt och informativt sätt om Alfred Nobel's liv och hans tes-



Arvid Carlsson och Kjell Fuxe i samtal med Lars Olson

tamente som gav upphov till Nobelpriset. Tobias Degsell berättade om det omfattande arbete som Nobelkomiteen vid Karolinska Institutet gör för att välja ut pristagare bland de nominerade kandidaterna. Med storslagna bilder i bakgrunden berättade han om Nobelprisceremonin och de olika evenemangen i anslutning till denna ceremoni. Han avslutade med att på ett mycket initierat sätt tala om Nobelmuseet och visade exempel på föremål som nobelpristagare donerat till museets samlingar. Föreläsningen var mycket genomarbetad och uppskattad.

Professor Kjell Fuxe inledde den vetenskapliga delen av symposiet med ett omfattande anförande som spände över hela hans forskningskarriär. Han beskrev kritiska studier i vilka han och hans medarbetare kartlade dopaminsystemet på cellulär nivå. Han visade bilder ifrån de studier han gjorde tillsammans med Lars Olson där de först beskrev att den initiala dopaminerga innervationen till striatum ser ut som ör, vilka sedermera har fått benämningen striosomer. Han berättade initierat om hur hans detaljerade farmakologiska studier av olika dopaminerga agonister ledde till upptäckten att bromokriptin har anti-Parkinsonistiska egenskaper. I dessa studier använde han råttor som unilateralt lederats med det dopaminerga neurotoxinet, 6-hydroxydopamin. En vanlig experimentell Parkinson modell som han utvecklade tillsammans med Professor Urban Ungerstedt. Huvuddelen av Kjell Fuxe's presentation ägnades dock åt pågående forsk-



En grupp av föreläsarna, Per Svenningsson, Daesoo Kim, James Surmeier och David Brooks lyssnar koncentrerat på Kjell Fuxe's föredrag.

ning. Han beskrev hur han, tillsammans med Professor Luigi Agnati, utvecklade konceptet att det finns intercellulär kommunikation i nervsystemet som sker i den extracellulära vätskan. Han myntade begreppet volym transmission eftersom denna form av transmission använder volymen av den extracellulära vätskan för att överföra signaler från en cell till annan. Kjell Fuxe förklarade att denna volym transmission även använder energigradienter som leder till diffusion och konvektion. Nigro-striatala dopaminerga nervceller kommunicerar huvudsakligen via volym transmission och modulerar synaptisk transmission medierad av exempelvis glutamat och GABA. Detta samspel mellan volym och synaptisk transmission spelar en fundamental roll i kontrollen av neuronala kretsar, och därmed i informationshanteringen, som är påverkade vid Parkinson sjukdom. Kjell Fuxe beskrev sedan en annan av huvudlinjerna i hans forskning, nämligen receptor-receptorinteraktioner mellan G protein kopplade receptorer och deras komplexbildning som heteroreceptorer. Receptorheteromer studier inleddes då Kjell Fuxe och hans kollegor ville förstå integreringen av peptiderg och monoaminerg signalering. Indikationer erhöles i början av 80-talet att neuropeptid-monoamin receptorerheteromerer finns i striatala membranpreparat och att detta ändrar affiniteten hos dopaminreceptor- subtyper. Kjell Fuxe visade data som talar för att den allosteriska receptor-receptormekanismen orsakar en markant ökning av repertoaren av dopaminreceptorernas



James Surmeier beskrev en ny potentiell neuroprotektiv mekanism i vilka L-typ kalciumkanaler blockeras.

farmakologi, motilitet och signalering. Han menade vidare att L-dopa och dopaminreceptor-agonister som används vid behandling av Parkinsons sjukdom kan verka via ett stort antal dopamin heteroreceptor komplex i ett samspel mellan adenosin och dopaminreceptor subtyper samt glutamat och dopaminreceptor subtyper. Partiska agonister och antagonist håller på att utvecklas för de olika dopamin heteroreceptor komplexen för optimerad behandling av Parkinsons sjukdom. Kjell Fuxe avslutade med att betona att receptor-receptorinteraktioner i heteroreceptor-komplex representerar nya mål för läkemedel mot Parkinsons sjukdom och han menade att detta också kan inkludera neuroprotektiva strategier.

Kjell Fuxe's föredrag följdes av en vital diskussion mellan Arvid Carlsson och Kjell Fuxe. Arvid Carlsson framhöll att Kjell Fuxe gjort pionjärsatsen i dopaminforskning och att hans nuvarande forskning är fortsatt banbrytande inom molekylär neurofarmakologi.

PET-IMAGING VID PARKINSONS SJUKDOM

Kjell Fuxe's föredrag följdes av en föreläsning av Professor David Brooks som talade om hur PET imaging används för kartläggning och förståelse av receptor och enzym system i Parkinsons sjukdom. David Brooks inledde med att förklara att minskning av dopaminerg funktion i putamen korrelerar med rigiditet och bradykinesi vid Parkinsons sjukdom. Han beskrev att det initialt sker en kompensatorisk hyperaktivitet

av den dopaminerga funktionen i pallidum som dock reduceras i senare sjukdomsfaser. Han visade PET-imaging data som talar för att L-dopa-inducerade dyskinesier är förknippade med höga svängningar i dopaminnivåer frisatt via serotonerga terminaler som tar upp levodopa och frigör dopamin icke-fysiologiskt. Förändringar i striatala adenosin A2A, opioid och glutamatreceptorer är också involverade vid L-dopa-inducerade dyskinesier. David Brooks framhöll sedan att vilotremor vid Parkinsons sjukdom inte korrelerar särskilt väl med förändringar i dopaminerg neurotransmission, utan att det finns en bättre korrelation med antalet serotonin 5-HT1A receptorer. Avslutningsvis talade han om icke-motoriska symtom och dess multifaktoriella orsaker. PET studier visar en förlust av kolinerg funktion associerad med kognitiv svikt och dysautonomi. Minskad serotonerg funktion föreligger hos patienter med trötthet och sömnstörningar. David Brooks avslutade med att säga att molekylär avbildning med receptorinbindningsstudier med PET ligander kan användas för att bestämma optimala dos-nivåer av nya läkemedelskandidater för behandling av neurologiska sjukdomar såsom Parkinsons sjukdom.

BEHANDLINGSMEKANISMER VID PARKINSONS SJUKDOM

I det följande föredraget berättade Professor James Surmeier på ett mycket engagerande sätt om en helt ny behandlingsmekanism vid Parkinsons sjukdom. Denna nya behandlings-



James Surmeier diskuterar med Arvid Carlsson efter sitt mycket uppskattade föredrag.

mekanism har lett till kliniska Fas III studier där antagonist till L-typ kalciumkanaler av dihydropyridintyp ges till Parkinson patienter i sjukdomsbromsande syfte. Innan James Surmeier delgav oss denna kliniskt relevanta information så berättade han på ett osedvanligt kunnigt, originellt och klart sätt om fysiologiska faktorer underliggande selektiv neuronal sårbarhet i Parkinsons sjukdom. Han menade att stora framsteg har gjorts på detta tema under det senaste decenniet, understött av upptäckter av gener kopplade till sällsynta familjära former av sjukdomen. Dessa studier pekar på att mitokondriell och proteostatisk dysfunktion orsakar Parkinsons sjukdom. Han betonade att de motoriska symtomen vid Parkinsons sjukdom är knutna till degeneration av dopaminerga nervceller i substantia nigra, medan andra icke-motoriska symtom av sjukdomen är kopplade till patologi i en utspridd grupp av nervceller i hjärnstammen, hypotalamus och framhjärnan. Studier i James Surmeier's grupp har funnit belägg att dessa utsatta nervceller har en gemensam fysiologisk bakgrund som höjer mitokondrie och proteostatisk stress vilket ökar deras sårbarhet för genetiska riskfaktorer i samband med Parkinson sjukdom. I centrum för denna fysiologiska mekanism är ett uttryck för en relativt sällsynt typ av spänningsaktiverade kalciumkanaler. Dessa L-typ kalciumkanalers aktivitet ökar i dessa utsatta nervceller och hjälper dem att uppfylla sin neuronala funktion, men till priset



Per Svenningsson föreläste om molekylära mekanismer och kliniska tillämpningar av serotonin ligander vid Parkinson's sjukdom.

av förhöjd stress och åtföljande neurodegeneration. James Surmeier visade sedan övertygande data att antagonism av dessa L-typ kalciumkanaler kommer med liten eller ingen förlust av normal neuronal funktion. Han menar att antagonism av dessa kanaler kan vara grunden för en neuroprotektiv terapi vid Parkinsons sjukdom. Hans basalvetenskapliga fynd stöds av epidemiologiska studier som har visat ett signifikant samband mellan användning av dihydropyridiner, läkemedel som ges patienter med kardiovaskulära indikationer och som motverkar L-typ kanalerna, och en minskad risk att utveckla Parkinsons sjukdom. Baserat på dessa prekliniska och epidemiologiska data och en säker Fas II studie, har nu en stor klinisk fas III studie inletts för att avgöra om dihydropyridin användning kan bromsa sjukdomsutvecklingen hos Parkinson patienter.

James Surmeier's föreläsning följdes av en intressant diskussion mellan honom och Arvid Carlsson avseende molekylära mekanismer för neuroprotektion. Arvid Carlsson framhöll vidare att flera personer med "extraordinära" liv drabbats av Parkinsons sjukdom och exemplifierade med Franco, Adolf Hitler och Mao Tse Tung och han undrade om James Surmeier hade några tänkbara förklaringar till denna korrelation. James Surmeier blev något överrumplad av denna fråga och lämnade den obesvarad.



T-TYP KALCIUMKANALERS ROLL VID TREMOR

Efter en kaffepaus följde en initierad föreläsning av Professor Daesoo Kim om en annan typ av kalciumkanaler, T-typ kalciumkanaler, och dess roll vid uppkomsten av olika sorters tremor. Han inledde sitt föredrag med att konstatera att tremor är enkla beteendemönster i vilka motoriska mekanismer i hjärnan samordnas. T-typ kalciumkanaler (CaV3.1, 3.2, 3.3) förmedlar inneboende neuronala rytmiska svängningar och underlättar uppkomst av tremor i neuronal kretsar som styr motorik. Genom att använda genetiska och optogenetic sätt har Daesoo Kim karakteriserat rollen av T-typ kalciumkanaler i musmodeller av tremor. CaV3.1 knockout möss är resistenta mot harmalin-inducerad 4-10 Hz tremor. Elektrofysiologiska studier i CaV3.1 knockout möss påvisade defekter i nervceller i olive kärnan. Dessutom medierar CaV3.1 kanaler Parkinson-liknande skakningar i en musmodell av dopaminbrist som uppvisar vilotremor. Daesoo Kim avslutade med att konstatera att CaV3.1 är en molekylär pacemaker för de neuronala svängningar i neuronala kretsar som genererar tremor och en tänkbar läkemedelskandidat.

Efter Daesoo Kims föreläsning tog Dr Per Almquist över som moderator och introducerade undertecknad.

SEROTONINRECEPTORMEKANISMER VID PARKINSONS SJUKDOM

Undertecknad höll därefter en föreläsning om serotonin receptormekanismer vid Parkinsons sjukdom. Det finns såväl molekylära mekanismer som nya behandlingar baserade på



Moderator Per Almquist introducerar symposiets avslutande talare, Lars Wahlberg.

serotonerga mekanismer. Det finns ackumulerande evidens för att läkemedel riktade mot serotoninsystemet kan lindra både motoriska och icke-motoriska symtom. Det finns nu data ifrån välkontrollerade kliniska studier att SSRI har antidepressiva effekter vid Parkinsons sjukdom. Jag presenterade också en översikt av de data som visat att den selektiva 5-HT_{2A}-receptorantagonisten, pimanvanserin, signifikant motverkar hallucinationer vid Parkinsons sjukdom. Huvuddelen av mitt anförande ägnades dock åt prekliniska data som talar för att 5-HT_{1A} och 5-HT_{1B} receptoragonister, såsom buspiron och eltoprazine, motverkar L-dopa-inducerade dyskinesier. Mekanistiska data ifrån Professor Anders Björklund's laboratorium visar att sådana föreningar hämmar frisättningen av "falskt dopamin" som genererats av L-dopa i serotoninerga nervterminaler. Data ifrån mitt laboratorium indikerar en postsynaptisk antidyskinetisk effekt av 5-HT_{1B} agonister via effekter i striatonigrala nervceller. Avslutningsvis presenterade jag preliminära data ifrån en fas 2A studie som genomförts tillsammans med Professor Håkan Widner och Dr Carl Rosenblad och som påvisat anti-dyskinetiska effekter av eltoprazine.

GENETISKA ORSAKER TILL PARKINSONS SJUKDOM

Professor Jan Aasly's gav en generell bakgrund och hedrade den bortgångne Professor Mjones för dennes insatser inom området. Omkring 15 % av Parkinsonpatienterna har en positiv familjehistoria. Den första Parkinson-genen hittades 1997 i en stor familj. Genen kodade för alfa synuklein, som är den viktigaste komponenten i Lewy bodies. Under följande år beskrevs att genen för autosomal recessiv juvenil parkinsonism var belägen i Parkin genen. Under de därpå kommande åren upptäcktes flera viktiga Parkinson gener. Jan Aasly berättade att mutationer i genen LRRK2 representerar de vanligaste orsakerna till autosomalt dominant Parkinsons sjukdom, medan mutationer i PTEN-inducerad kinas 1 (PINK1) är den näst vanligaste orsaken till recessiv Parkinson sjukdom. I detta sammanhang beskrev Jan Aasly sina omfattande studier i en släkt med LRRK2 mutation som han har identifierat i Trondheim. Hos friska LRRK2 mutationsbärare finns en pre-motordel av sjukdomen som kännetecknas av en ökad dopaminomsättning och förändringar av markörer i cerebrospinalvätskan. Jan Aasly menade att friska familjemedlemmar som bär risk mutationer för att utveckla Parkinsons sjukdom är utmärkta kandidater för studier av biomarkörer för Parkinsons sjukdom. Vidare genereras iPSC cellinjer regelbundet hos dessa LRRK2 mutationsbärare upp till deras konvertering till klinisk Parkinsons sjukdom. Jan Aasly avslutade med att beskriva att de flesta patienter med Parkinsons sjukdom är sporadiska och flera riskgener har beskrivits. I synnerhet finns det en dokumenterad association mellan parkinsonism och genen som kodar det lysosomala enzymet glukocerebrosidas (GBA). Patienter med Gauchers sjukdom och GBA heterozygoter har en ökad förekomst av Parkinsons sjukdom.

I egenskap av ordförande för neurokirurgi sektionen vid MDS var nog Per Almquist särskilt nöjd med att en neurokirurg, Docent Lars Wahlberg, fick ge det sista föredraget på symposiet.

INKAPSLADE CELLTERAPIER VID PARKINSONS SJUKDOM

Lars Wahlberg började med att konstatera att nuvarande behandling av Parkinsons sjukdom är symptomatisk och liten eller ingen modifiering av sjukdomsförloppet är möjlig. Tillväxtfaktorer såsom gliacellinje neurotrofisk faktor (GDNF) har visserligen visat sjukdomsmodifierande regenerativa effekter på sjuka dopaminerga neuron i djurmodeller men translationen till klinisk terapi har varit svår. Relativt nyligen har infusion av rekombinant GDNF eller generapi med GDNF i kliniska försök misslyckats med att uppfylla effektmått i fas II kontrollerade studier. Lars Wahlberg menade dock att dessa studier betonar vikten av att ingripa tidigt i sjukdomsförloppet och att bättre metoder för att leverera GDNF krävs. Han redogjorde sedan för sina studier kring inkapslade cellterapi och dess tillämpning som behandling av Parkinsons sjukdom. Denna metodik skulle möjliggöra tidiga insatser på ett sätt som fördelar tillväxtfaktorer, såsom GDNF, till striatum under en längre tid. Enheten för inkapslade celler är en smal tub vars distala ände består av en semipermeabel hålfiber innehållande en human cellinje som konstruerats för att producera det valda terapeutiska proteinet. Dessa enheter implanteras i hjärnan och cellernas innehåll utsöndrar terapeutiska proteiner till den omgivande vävnaden. Cellerna i enheten erhåller näring från den omgivande hjärnvävnaden och är skyddade ifrån immunavstötning. Lars Wahlberg berättade vidare att längden av den sekretoriska delen av enheten kan anpassas till den anatomiska målet och att flera enheter kan implanteras i samma individ, så att målområdet är täckt med terapeutiska proteinet utan punktkälla eller vätskerörelser. Lars Wahlberg berättade om data ifrån sitt egna laboratorium i vilka de har gjort experimentella enheter med inkapslade celler som utsöndrar GDNF och har genererat både nervskyddande och neuroregenerative data i 6-OHDA rått modellen. Lars Wahlberg avslutade med att säga att han i nuläget planerar de första kliniska studierna med denna nya metodik.

På uppmaning av Per Almquist fyrade Kjell Fuxe av en kanonad av finala frågor till Lars Wahlberg innan han avrundade symposiet och tackade alla föreläsare och publiken. Min känsla var att de flesta lämnade symposiet belättna och stimulerade av de fina föredragen.



PER SVENNINGSSON

Professor, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet

Foto: Daniel Roman Ricci Jara