

*"Denna teknik ger möjlighet att leverera terapeutiska substanser till ett begränsat område i hjärnan under lång tid, och har också fördelen att de inkapslade cellerna lätt kan tas bort vid behov."*

## Innovativ terapi för Alzheimers sjukdom med inkapslade NGF-producerande celler

Alzheimers sjukdom är en progressiv dödlig neurodegenerativ sjukdom, för vilken botande terapi ännu saknas. Här presenterar **Maria Eriksson, Per Almqvist, Helga Eyjolfsson, Göran Lind, Azadeh Karami, Taher Darreh-Shori, Bengt Linderoth, Åke Seiger** och **Lars Wahlberg** vid Karolinska Institutet och Karolinska Universitetssjukhuset lovande resultat från en ny behandlingsstudie för Alzheimers sjukdom där de använt en innovativ teknik med inkapslade celler som frisätter nervtillväxtfaktor (NGF) i hjärnan för att stoppa celldöd.

**I hela världen lider cirka** 44 miljoner människor av en demenssjukdom och denna siffra kommer att nästan fördubblats fram till 2030.<sup>1</sup> Alzheimers sjukdom är en folksjukdom och den vanligaste orsaken till demenssjukdom hos äldre då den utgör ca 60–70% av samtliga demensfall. Sjukdomen börjar subtilt med närminnesstörning och leder till en långsam kognitiv och funktionell nedgång med dödlig utgång efter flera år.

#### KOLINERGA NERVCELLER BRYTS NER

Patienter med Alzheimers sjukdom drabbas av en selektiv och tidig nedbrytning av de kolinerga nervcellerna i den basala framhjärnan.<sup>2</sup> Dessa nervceller har axonala utskott till hela hjärnbarken och till hippocampus, och är viktiga för bevarande av minnesfunktioner och uppmärksamhetsförmåga. Det finns ett tydligt samband mellan kolinerg dysfunktion och kognitiv försämring vilket har lett till utvecklingen av de nuvarande läkemedlen för Alzheimers sjukdom, de s.k. kolinesterashämmarna. Dessa hämmar nedbrytningen av acetylcholin i synapser och bibehåller på så sätt nervcellens signaleringsförmåga under en viss tid. Kolinesterashämmarna ger symptomatisk lindring under ca sex månader till ett år, men uppvisar inte tydliga sjukdomsmodifierande effekter. Dock har flera studier nyligen visat att patienter som behandlas med kolinesterashämmare lever längre än patienter utan behandling.<sup>3,4</sup> Patologin i alzheimershjärnan karaktäriseras också av ackumulering av proteinerna  $\beta$ -amyloid och tau, vilka bildar de välkända senila plack och neurofibrillära nystanen. Trots att stora forskningsresurser har satsats på att med läkemedel påverka bildningen respektive nedbrytningen av amyloida plack har resultaten hittills varit magra, även om vissa positiva resultat från vaccinationsstudier mot amyloid har rapporterats. Även kliniska vaccinationsstudier mot tau-proteinet har startat. Det är således av största vikt att nya metoder och innovativa tekniker testas så att sjukdomsmodifierande och helst botande behandlingar utvecklas mot folksjukdomen Alzheimers sjukdom.

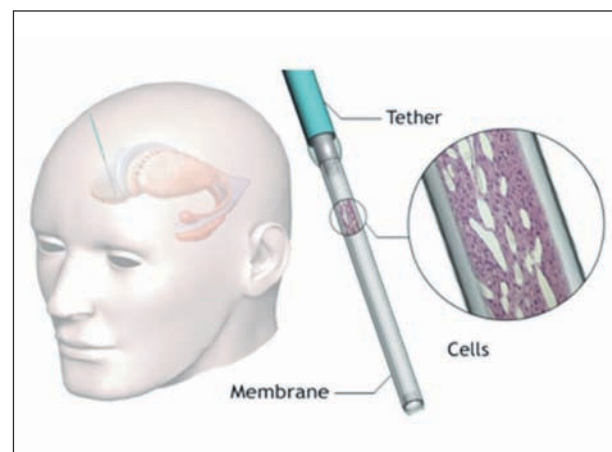
#### NERVCELLERNA BEHÖVER NGF

Syftet med vår forskning är att utveckla nya sätt att behandla patienter med Alzheimers sjukdom. Den basala framhjärnans kolinerga neuroner är särskilt utsatta för den tidiga patologin vid Alzheimers sjukdom och vissa studier tyder även på att den kolinerga dysfunktionen kan utgöra en orsak till sjukdomen.<sup>5,6</sup> Dessa nervceller behöver tillväxtfaktorn ”nerve growth factor” (NGF) för sin överlevnad och funktion.<sup>7</sup> Fors-

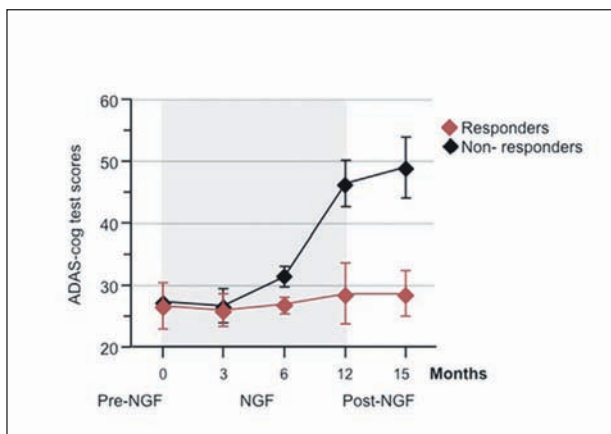
karna Rita Levi-Montalcini och Stanley Cohen fick nobelpriset 1986 för upptäckten av denna tillväxtfaktor. Vid Alzheimers sjukdom råder det brist på NGF i den basala framhjärnan vilket leder till att de kolinerga nervcellerna dör.<sup>8</sup> Sålunda har lokal tillförsel av NGF till de kolinerga nervcellerna föreslagits som en potentiell sjukdomsmodifierande behandling för Alzheimers sjukdom.

#### INNOVATIV TEKNIK MED INKAPSLADE CELLER

En försvårande omständighet är att NGF inte passerar blodhjärnbarriären utan måste tillföras lokalt i hjärnvävnaden. Vi har därför valt att arbeta med en ny metod, ”Encapsulated Cell Biodelivery, EC BioDelivery”, som har utvecklats av Lars Wahlberg MD, PhD och kollegor vid bioteknikföretaget NsGene Inc, ([www.nsgene.com](http://www.nsgene.com)). EC BioDelivery består av inkapslade celler som frisätter humant NGF till omgivande hjärnvävnad, i detta fall de kolinerga nervcellerna i den basala framhjärnan, med avsikt att stoppa nedbrytningen av dessa nervceller (Figur 1). Denna teknik ger möjlighet att leverera terapeutiska substanser till ett begränsat område i



Figur 1. Schematisk bild av EC BioDelivery-tekniken. Med stereotaktisk neurokirurgi fästs den tunna plastkateterens ena ände i skallen och spetsen med de inkapslade NGF-producerande cellerna placeras i basala framhjärnan. Den aktiva delen är kopplad till den tunna plastkatetern (tether). En förstoring av den aktiva delen i bildens högra del visar de NGF-producerande cellerna innanför den halvgenomsläppliga membranväggen, som möjliggör inflöde av näringsämnen och syre samt utflöde av NGF (modifierad från Wahlberg et al 2012).



Figur 2. En grupp av de behandlade patienterna visade oförändrade poäng på minnestestet ADAS-Cog under NGF-behandlingen (0–12 månader), s.k. "Responders, röda fyrkanter", medan en grupp försämrades kognitivt under behandlingen (dvs ADAS-Cog poängen ökade), s.k. "Non-responders, svarta fyrkanter". Försämringen utgör en del i sjukdomsförloppet och är förväntad.

hjärnan under lång tid, och har också fördelen att de inkapslade cellerna lätt kan tas bort vid behov. Likaledes kan de inkapslade cellerna ersättas efter ett antal månader i de fall man behöver ändra dosen tillförd substans.

*"Alzheimers sjukdom är en folksjukdom och den vanligaste orsaken till demenssjukdom hos äldre då den utgör ca 60–70% av samtliga demensfall."*

#### KLINISKA RESULTAT

Vi har använt EC BioDelivery-tekniken på tio patienter med mild till måttlig Alzheimers sjukdom. Kapslar med NGF-frisättande celler placerades i den basala framhjärnan med stereotaktisk neurokirurgisk teknik hos 6 patienter under 12 månader,<sup>9,10</sup> samt hos efterföljande 4 patienter under 6 månader. Patienterna följdes upp noggrant under 12 respektive 6 månader och därefter togs kapslarna med NGF-frisättande celler ut för analys. Hela proceduren med det neurokirurgiska ingreppet liksom den långa behandlingen på 6–12 månader, samt det kirurgiska avlägsnandet av kapslarna visade sig vara säker och tolererades väl av samtliga patienter.<sup>9,10</sup> Hälften av patienterna svarade på NGF-behandling med förbättrad/stabiliserad kognition mätt med minnestesterna MMSE och ADAS-Cog (Figur 2). Hos de patienter som uppvisade en stabiliserad kognition (s.k. responders) sågs också en positiv korrelation mellan förändring i minnesfunktion och ökning av den kolinerga aktiviteten i hjärnan mätt med PET samt aktiviteten av det kolinerga enzymet kolina-cetyltransferas (ChAT) mätt med en ny metod i cerebrospinalvätskan.<sup>11</sup> Vidare sågs även en positiv korrelation mellan

förbättrad kognition och ökad glukosmetabolism i storhjärnebarken enligt PET-analys<sup>11</sup> och mindre cerebral atrofi<sup>12</sup>.

Vi är mycket glada över de resultat som vi har fått hittills, både med avseende på effekten av NGF hos några av patienterna, och med avseende på användbarheten av metodiken som grund för frisättning av NGF i hjärnan. Våra fynd måste förstås bekräftas i en större kontrollerad studie med flera patienter. Vi hoppas också att våra studier kommer att leda till ett ökat intresse för att studera NGF-tillförsel till basala framhjärnan som en möjlig behandlingsstrategi vid Alzheimers sjukdom.



#### MARIA ERIKSDOTTER

Professor, Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska Institutet, Stockholm  
Överläkare, Geriatriska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm  
maria.eriksdotter@ki.se

#### PER ALMQVIST

Docent, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet, Stockholm  
Överläkare, Neurokirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm  
per.almqvist@ki.se

#### HELGA EYJOLFSDDOTTIR

Doktorand, Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska Institutet, Stockholm  
Överläkare, Danderydsgeriatriken, Stockholm  
helga.eyjolfssdottir@ki.se

#### GÖRAN LIND

Med dr, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet, Stockholm  
Överläkare, Neurokirurgiska kliniken, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm  
mailadress

#### AZADEH KARAMI

Doktorand, Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska Institutet, Stockholm  
azadeh.karami@ki.se

#### TAHER DARREH-SHORI

Docent, Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska Institutet, Stockholm  
taher.darreh-shori@ki.se

#### BENGT LINDEROTH

Professor, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet, Stockholm  
bengt.linderoth@ki.se

#### ÅKE SEIGER

Professor, Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska Institutet, Stockholm  
FoUU-chef, Stockholms sjukhem, Stockholm  
ake.seiger@ki.se

#### LARS WAHLBERG

Med dr, Institutionen för neurobiologi, vårdvetenskap och samhälle, Karolinska Institutet, Stockholm  
VD, NsGene Inc, Providence, USA  
lars.wahlberg@ki.se

#### REFERENCES:

1. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2014.
2. Bartus RT. On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies: lessons learned and lessons forgotten a generation following the cholinergic hypothesis. *Exp Neurol* 2000; 163:495-529.
3. Nordström P, Religa D, Wimo A, Winblad B, Eriksdotter M. The use of cholinesterase inhibitors and the risk of myocardial infarction: a nationwide cohort study in subjects with Alzheimer's disease. *Eur Heart J* 2013; 34:2585-2591.
4. Wattmo C, Londos E, Minthon L. Response to cholinesterase inhibitors affects lifespan in Alzheimer's disease. *BMC Neurol* 2014; 14:173-183.
5. Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D, Coulton S, Katona C, Boustani MA, Brayne C. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59:1477-1483.
6. Pasina L, Djade CD, Lucca U, Nobili A, Tettamanti M, Franchi C, Salerno F, Corrao S, Marengoni A, Iorio A, Marcucci M, Violi F, Mannucci PM. Association of anticholinergic burden with cognitive and functional status in a cohort of hospitalized elderly: comparison of the anticholinergic cognitive burden scale and anticholinergic risk scale. Results from the REPOSI study. *Drugs Aging* 2013; 30:103-112.
7. Hefti F, Mash DC. Localization of nerve growth factor receptors in the normal human brain and in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1989; 10:75-87.
8. Mufson EJ, Counts S, Perez SE, Ginsberg SD. Cholinergic system during the progression of Alzheimer's disease: therapeutic implications. *Expert Rev Neurother* 2008; 8:1703-1718.
9. Eriksdotter-Jönhagen M, Linderöth B, Lind G, Aladellie L, Almqvist O, Andreasen N, Blennow K, Bogdanovic N, Jelic V, Kadir A, Nordberg A, Sundström E, Wahlund LO, Wall A, Wiberg M, Winblad B, Seiger Å, Almqvist P, Wahlberg L. Encapsulated cell bio-delivery of nerve growth factor to the basal forebrain in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 33:18-28.
10. Wahlberg LU, Lind G, Almqvist PM, Kusk P, Tornøe J, Juliusson B, Söderman M, Selldén E, Seiger Å, Eriksdotter-Jönhagen M, Linderöth B. Targeted delivery of nerve growth factor via encapsulated cell biodelivery in Alzheimer disease: a technology platform for restorative neurosurgery. *J Neurosurg* 2012; 117:340-347.
11. Karami A, Eyjolfssdottir H, Vijayaraghavan S, Lind G, Almqvist P, Kadir A, Linderöth B, Andreasen N, Blennow K, Nordberg A, Wall A, Ferreira D, Kristoffersen Wiberg M, Wahlund LO, Seiger Å, Wahlberg L, Darreh-Shori T, Eriksdotter M. Changes in CSF cholinergic biomarkers in response to cell therapy with NGF in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, in press, 2015.
12. Ferreira D, Westman E, Eyjolfssdottir H, Almqvist P, Lind G, Linderöth B, Seiger Å, Blennow K, Karami A, Darreh-Shori T, Wiberg M, Simmons A, Wahlund L-O, Wahlberg L, Eriksdotter M, for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Brain changes in Alzheimer's disease patients with implanted encapsulated cells releasing nerve growth factor. *J Alzheimers Dis* 2015; 43(3):1059-1072.

