

# Ny tillväxtfaktor i klinisk prövning för Parkinsons sjukdom

**Inflammation och brist** på tillväxtfaktorer tycks bidra till cellförlust av dopaminerga celler och därmed till progressionen av Parkinsons sjukdom, vilket bildar bakgrunden till att tillförsel av tillväxtfaktorer räknas bland potentiella protektiva behandlingar. Flera trofiska och neurotrofiska faktorer har undersökts genom åren i parkinsonsdjurmodeller.<sup>1</sup> Dock har enbart två neurotrofiska faktorer (glial cell derived neurotrophic factor, GDNF, och neurturin), båda medlemmar av GDNF-familjen, kommit till kliniska försök vid Parkinsons sjukdom.

## **STUDIER MED GDNF OCH NEURTURIN HAR VARIT BESVIKELSER**

GDNF och neurturin har testats i olika applikationsformer (intracerebroventrikulär, intrastratial, intranigral) i parkinsonspatienter, tyvärr dock med begränsad framgång.<sup>2,3</sup> I placebo-kontrollerade studier har varken GDNF eller neurturin kunnat visa någon signifikant klinisk effekt. Nyligen har inte heller administration av AAV-neurturin i både substantia nigra och striatum visat någon förbättring jämfört med placebobehandlade patienter.<sup>4</sup> En anledning till oförmågan hos GDNF att ge en klinisk effekt, tros vara en nedreglering av GDNF-receptorer på dopaminerga celler som orsakas av alfasynuklein, proteinen som ackumuleras vid Parkinsons sjukdom.<sup>5</sup>

Resultaten från en klinisk studie med en ny tillväxtfaktor inger dock hopp om att man på sikt kan bromsa dopaminerg celldöd och stabilisera dopaminproduktionen till naturliga nivåer. Platelet-derived growth factor (PDGF-BB) är en tillväxtfaktor som tycks ha potential att bli den första sjukdomsmodifierande behandlingen vid Parkinsons sjukdom i kliniskt bruk.

Aktuella behandlingar för Parkinsons sjukdom är sedan decennier endast symtomatiska till sin natur. Trots att sjukdomen är fortskridande, så finns det i dagsläget ingen kliniskt etablerad neuroprotektiv eller neuroregenerativ behandling för Parkinsons sjukdom. Platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB) är en tillväxtfaktor som visat lovande resultat. Dessa presenteras här av **Gesine Paul-Visse**, biträdande överläkare, Neurologiska Kliniken, Skånes Universitetssjukhus Lund och docent, Translationell Neurologi, Institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet.

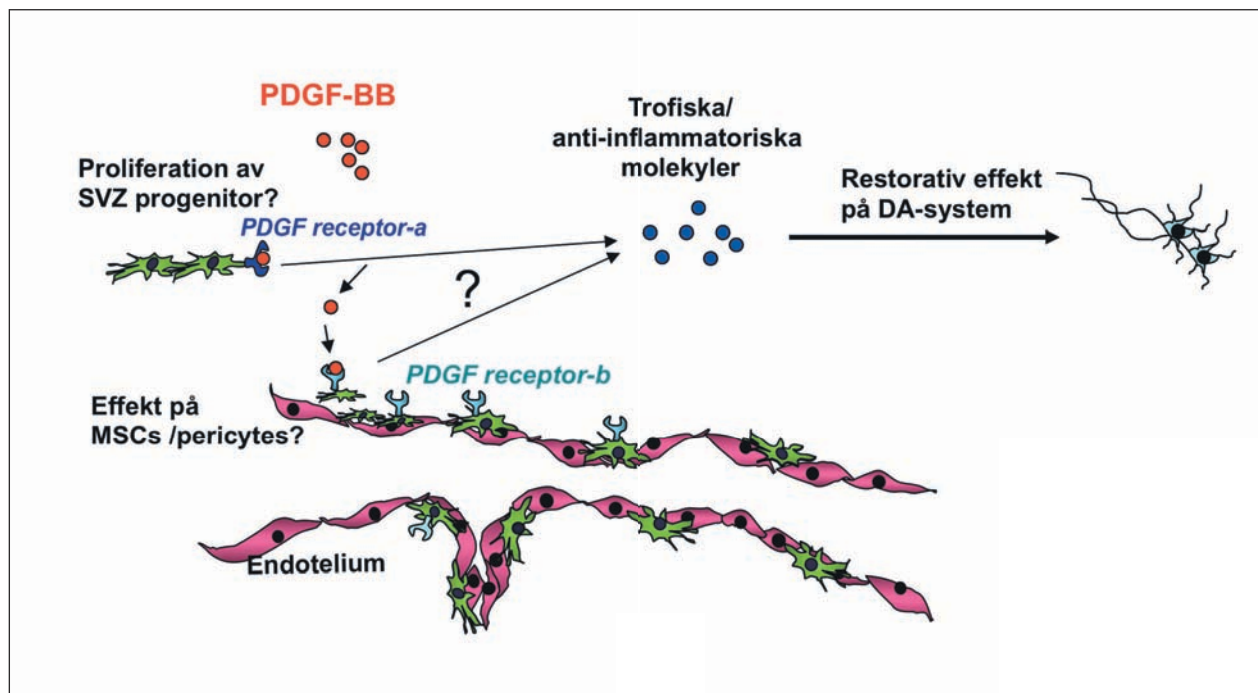
## **PDGF-BB PREKLINISKA DATA**

Prekliniska data har visat en koppling mellan Parkinsons sjukdom och PDGF: PDGF mRNA är uppreglerat efter toxiska skador i det nigrostriatala systemet<sup>6,7</sup> och PDGF har visats vara protektiv för dopaminerga fetala celler i cellkultur<sup>8-10</sup>. När man sedan testat PDGF-BB i djurmodeller av Parkinsons sjukdom har man sett mycket lovande resultat: I gnagar- och primatmodeller av Parkinsons sjukdom har intracerebroventrikulär administration av PDGF-BB lett till 1) ett ökat antal av periventriculära prolifererande celler och 2) ett ökat antal tyrosinhydroxylase (TH, ett markörenzym för dopaminerga celler)-positiva celler i substantia nigra och av TH-positiva fibrer i striatum. I alla tre djurmodeller har PDGF-BB resulterat i 3) en ökad dopamintransporter (DAT)-bindning i striatum och, viktigast, 4) en tydlig förbättring av rörelserna i beteendetester.<sup>11,12</sup> Effekten av PDGF-BB utvecklades långsamt och var ihållande.

## **DEN EXAKTA MEKANISM ÄR OKÄND**

Hur PDGF-BB exakt leder till denna förbättring är dock oklart. Mekanismen skiljer sig från GDNF som har en direkt effekt på dopaminerga celler, vilka uttrycker receptorer för GDNF.





Figur 1. PDGF-BB:s mekanism är okänd. Den tycks förmedlas via en annan celltyp som uttrycker receptorerna för PDGF-BB och sannolikt frisätter protektiva molekyler som skyddar dopaminerga celler. Cellerna uttrycker sannolikt PDGFR-alfa (progenitorceller i subventrikulärzonen, SVZ) eller PDGFR-beta (pericyter). Effekten kan blockeras med en mitosisinhibitor.

Platelet-derived growth factor–BB är en endogen tillväxtfaktor som förekommer i olika isoformer och binder med hög affinitet till PDGF-receptor (PDGFR)-beta och i något mindre utsträckning till PDGFR-alfa som finns på bl.a. pericyter och vissa gliala celler. Prekliniska data tyder på att PDGF-BB inte har någon direkt effekt på dopaminerga celler utan stimulerar delning av en annan, ännu okänd celltyp, möjligtvis omogna progenitorceller. Dessa celler i sin tur frisätter protektiva eller trofiska substanser som skyddar dopaminerga celler och fibrer. Effekten av PDGF-BB har kunnat hämmas med en mitosisinhibitor, som inhiberar celledelning av sannolikt den celltyp som förmedlar effekten av PDGF-BB.<sup>11</sup>

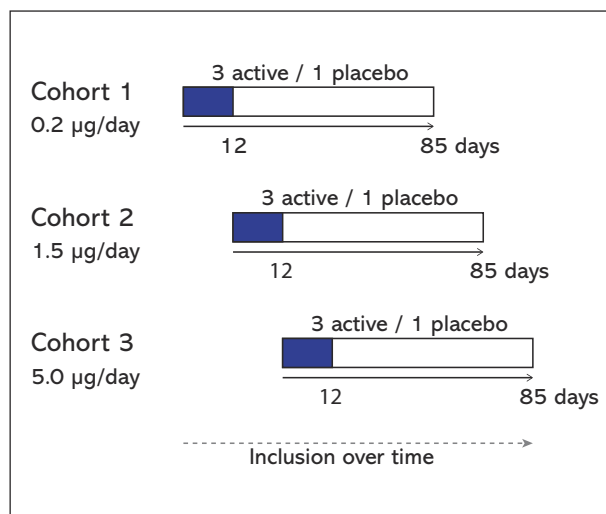
Mekanismen är således helt annorlunda från GDNF och neurturin, vilket har motiverat vidare utredning av effekten av PDGF-BB (Figur 1).<sup>11,13</sup>

**KLINISKA FÖRSÖK MED PDGF-BB**

Baserat på dessa prekliniska studier gick bioteknikföretaget Neuronova (numera Newron Sweden) vidare till kliniska försök (Clinical Trials.gov NCT00866502).

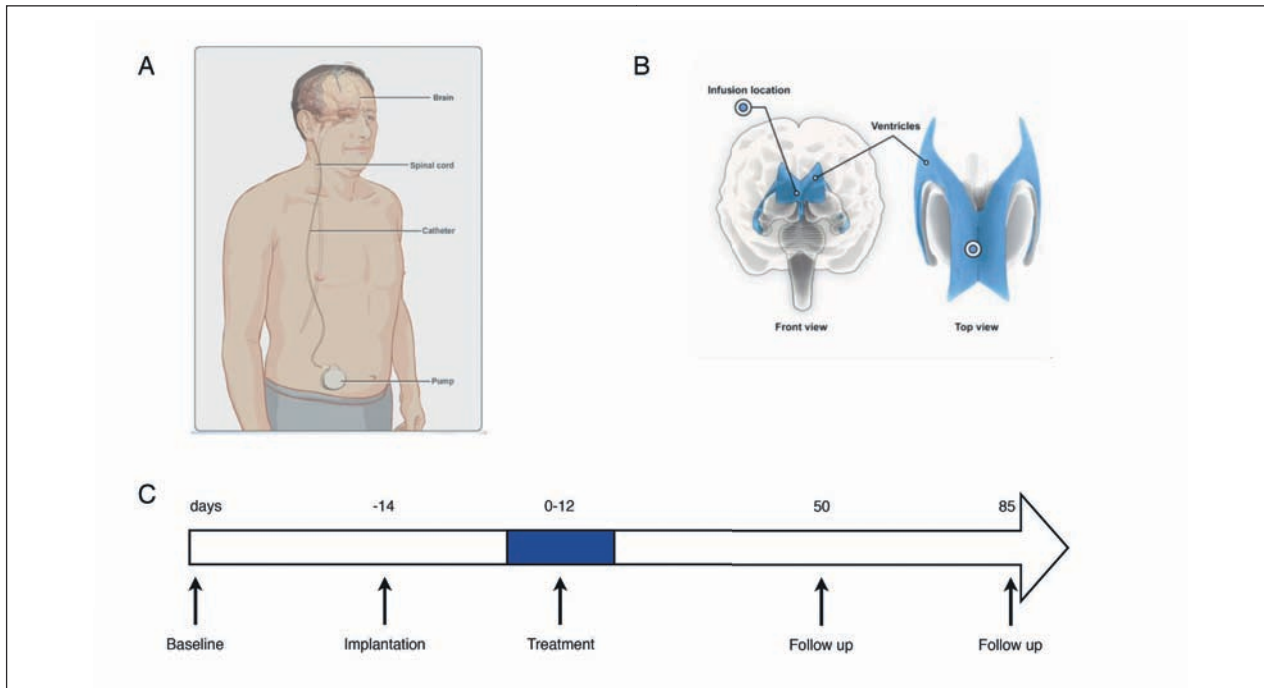
Tillväxtfaktorn PDGF-BB har nu precis testats för säkerhet och tolerabilitet i en fas I-studie vid två centra i Sverige, Skånes universitetssjukhus i Lund och Karolinska Universitetssjukhuset i Huddinge. Resultaten har publicerats i Journal of Clinical Investigation.<sup>14</sup>

I denna första studie inkluderades 12 patienter med måttlig Parkinsons sjukdom mellan 30-75 år och en sjukdomsduration av minst 5 år. Studien följde en dubbelblind, randomiserad och placebo-kontrollerad design. Patienterna indelades i tre olika dosgrupper (0,2, 1,5 eller 5 µg rhPDGF-BB/dygn) och i varje dosgrupp blev en patient randomiserad till placebo (3:1).



Figur 2. Studiedesign (Paul G, et al. 2015). Studien var upplagd som en dos-eskalationsstudie. Patienterna delades i tre dosgrupper och randomiserades till antingen behandling med PDGF-BB eller placebo (buffertlösning utan PDGF). Det var minst två veckor mellan start av behandling för olika patienter och studiens fortgång fick godkännas efter varje dosgrupp. Patienterna monitorerades därefter i 10 veckor.<sup>14</sup>

PDGF-BB passerar ej blod-hjärn-barriären varför tillväxtfaktorn administreras intracerebroventrikulärt via en tunn kateter och en SynchroMed II-läkemedelspump (Medtronic). Kateterspetsen ligger intill Foramen Monro i höger sidoventrikeln. Alla patienter fick 12 dagars behandling med PDGF-BB eller placebo och följdes tre månader efteråt (Figur 3).



Figur 3. Administreringsmetod (Paul G, et al. 2015). Patienter fick en abdominal läkemedelspump implanterat (A) som var förbunden med en ICV-kateter med spetsen i höger sidoventrikel nära Foramen Monro (B). Patienterna fick 12 dagars behandling och följdes upp till dag 85 (C).<sup>14</sup>

**PDGF-BB ÄR SÄKERT**

Det noterades inga biverkningar som kunde förknippas med tillväxtfaktorn. Detta är en skillnad jämfört med intracerebroventrikulär administration av GDNF som har lett till vikt-nedgång, illamående och elektrolytstörningar.<sup>3</sup> PDGF-BB har alltså visat säkerhet och tolerabilitet i alla undersökta doser.

**EFFEKTMÄTNINGAR**

Syftet med studien var i första hand att mäta säkerhet och tolerabilitet av PDGF-BB i dessa patienter. Patienterna undersöktes dock också i andra hand med hänsyn till förändringar i kognition (Mini Mental State Examination, MMSE), depressiva besvär (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS), motorisk funktion (United Parkinson’s Disease Rating Scale, UPDRS (III) och livskvalitet (EQ-5D). Det fanns inga signifikanta skillnader mellan de olika dosgrupperna av PDGF-BB och patienter som fick placebobe-handling. Alla patienter, inklusive patienterna i placebogruppen, visade förbättring i sin motorfunktion motsvarande genomsnittligen 4,5 poäng på UPDRS (del III). Placeboeffekter är välkända och är tyvärr oftast särskilt uttalade vid kirurgiska ingrepp.<sup>15</sup>

Alla patienter undersöktes före och tre månader efter behandling med PDGF-BB med striatal DAT-bindning med Positron Emission Tomography (PET) med en DAT-radio-ligand 11C-N-(3-iodoprop-2 E-enyl)-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-methylphenyl) nortropane [11C]PE2I. Mycket intressant nog så sågs det en dosberoende skillnad i DAT-bindning i höger putamen, regionen som ligger närmast kateterens spets och där den största koncentrationen av tillväxtfaktorn förväntas. Patienter som fick behandling med högsta dosen PDGF-BB uppvisade en ökning i DAT-bindning, däremot

avtog signalen som förväntat hos placebobebehandlade patienter (Figur 4).

Dessa resultat återspeglar fynd från prekliniska djurmodellstudier, där man har sett att intracerebroventrikulär administration av PDGF-BB leder till ökad DAT-bindning vid Parkinsonmodeller i gnagare och apor.<sup>11,12</sup>

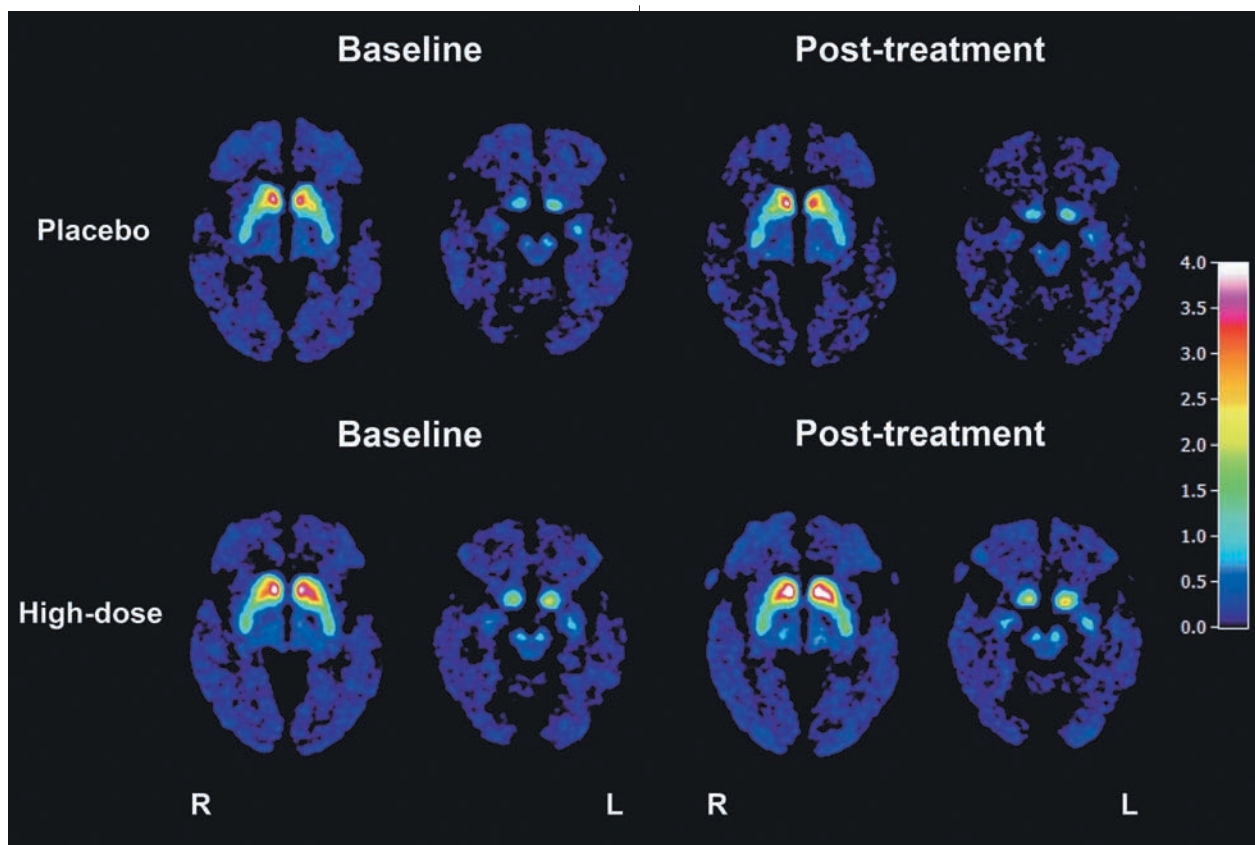
**FRAMTIDA KLINISKA FÖRSÖK**

Dessa kliniska resultat bekräftar att det kan finnas en effekt vid translation till patienter och ger anledning till att PDGF-BB kommer att undersökas vidare i kliniska studier. PDGF-BB-behandlade patienter har följts ytterligare två år och några av dessa har även fått en behandling med en ännu högre dos. Resultaten förväntas att publiceras när studien är avslutad.

Just nu pågår en EU-finansierad multicenterstudie med centra i Sverige (Lund och Stockholm), Tyskland (Bremerhaven) och Storbritannien (London, Oxford) där säkerhet och tolerabilitet av upprepade behandlingar med PDGF-BB undersöks hos patienter med avancerad Parkinsons sjukdom.

**KONKLUSION**

Sammanfattningsvis är de första resultaten lovande och tyder på att patienterna som fick högsta dosen av tillväxtfaktorn förlorar betydligt mindre dopamin-fibrer än patienter som fått placebo, vilket tyder på en sannolikt regenererande effekt av PDGF-BB. De data som publicerats så här långt rör ett litet antal patienter och det återstår att se om en ökning i DAT-bindning också kan översättas i en klinisk förbättring liknande den som observerats i djurmodeller. Djurmodellernas resultat ger anledning till en sådan förhoppning. Forskning återstår för att klarlägga den exakta mekanismen för PDGF-BB:s effekter vid Parkinsons sjukdom.



Figur 4. DAT-bindning (Paul G, et al. 2015). Bilderna visar genomsnittliga parametriska [11C]PE2I-bilder av bindningspotential (BPND) i placebo (n=3) och högsta dosgruppen (n=3) i striatum och i substantia nigra. Bilderna visar baseline och efter behandling med PDGF-BB.<sup>14</sup>

#### REFERENSER

- Rangasamy SB, et al. Neurotrophic factor therapy for Parkinson's disease. *Prog Brain Res* 2010; 184:237-264.
- Hickey P, et al. AAV2-neurturin (CERE-120) for Parkinson's disease. *Expert Opin Biol Ther* 2013; 13(1):137-145.
- Nutt JG, et al. Randomized, double-blind trial of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) in PD. *Neurology* 2003; 60(1):69-73.
- Warren Olanow C BR, Baumann TL, Factor S, Boulis N, Stacy M, Turner DA, Marks W, Larson P, Starr PA, Jankovic J, Simpson R, Watts R, Guthrie B, Poston K, Henderson JM, Stern M, Baltuch G, Goetz CG, Herzog C, Kordower JH, Alterman R, Lozano AM, Lang AE. Gene delivery of neurturin to putamen and substantia nigra in Parkinson disease: A double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Neurol* 2015; 78(2):248-257.
- Decressac M, et al. alpha-Synuclein-induced down-regulation of Nurr1 disrupts GDNF signaling in nigral dopamine neurons. *Sci Transl Med* 2012; 4(163):163ra156.
- Funa K, et al. Enhanced synthesis of platelet-derived growth factor following injury induced by 6-hydroxydopamine in rat brain. *Neuroscience* 1996; 74(3):825-833.
- Giacobini MM, et al. Differential effects of platelet-derived growth factors on fetal hippocampal and cortical grafts: evidence from intraocular transplantation in rats. *Neurosci Lett* 1992; 136(2):227-231.
- Nikkhah G, et al. Platelet-derived growth factor promotes survival of rat and human mesencephalic dopaminergic neurons in culture. *Exp Brain Res* 1993; 92(3):516-523.
- Othberg A, et al. Specific effects of platelet derived growth factor (PDGF) on fetal rat and human dopaminergic neurons in vitro. *Exp Brain Res* 1995; 105(1):111-122.
- Pietz K, et al. Protective effect of platelet-derived growth factor against 6-hydroxydopamine-induced lesion of rat dopaminergic neurons in culture. *Neurosci Lett* 1996; 204(1-2):101-104.
- Zachrisson O, et al. Restorative effects of platelet derived growth factor-BB in rodent models of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis* 2011; 1(1):49-63.
- Paul G, et al. Safety and efficacy of recombinant human platelet derived growth factor BB (rhPDGF-BB) in Parkinson's Disease. *World Neurology Congress*, 2013.
- Foltynie T. Can Parkinson's disease be cured by stimulating neurogenesis? *J Clin Invest* 2015; 125(3):978-980.
- Paul G, et al. Safety and tolerability of intracerebroventricular PDGF-BB in Parkinson's disease patients. *J Clin Invest* 2015; 125(3):1339-1346.
- Goetz CG, et al. Placebo influences on dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23(5):700-707.



**GESINE PAUL-VISSE**  
 Biträdande överläkare, Neurologiska kliniken,  
 Skånes universitetssjukhus, Lund  
 Docent, Translationell Neurologi, Institutionen för  
 kliniska vetenskaper, Lunds universitet  
 gesine.paul-visse@med.lu.se