



PARKINSON'S DISEASE

På Världsparkinsondagen den 11 april arrangerade Karolinska Institutet ett seminarium, med forskare från Karolinska Institutet, övriga Norden och USA. Här bidrar **Örjan Skogar**, överläkare, Parkinsonmottagningen, Länssjukhuset Ryhov, Jönköping, med ett referat.

”Recognizing 200 Years of Studies in Parkinson’s Disease” var titeln på Karolinska Institutets högtidlighållande att det i år är just 200 år sedan James Parkinson publicerade sin skrift ”An Essay on the Shaking Palsy”.

Ett förnämligt program komponerat av professor **Per Svenningsson** och medarbetare från Institutionen för klinisk neurovetenskap presenterades inför ett drygt hundratal åhörare. Publiken

bestod av såväl parkinsondrabbade, forskare och kliniker. Såväl historiska som dagsaktuella forskningsrön i arbetet med att lösa gåtorna runt sjukdomen kontrasterades mot reflexioner från företrädare för patientorganisationen. En utmaning i sig att fördela tiden mellan olika intresseområden utan att alltför mycket stanna i det historiska perspektiv som är upphovet till årets jubileum. Trots en dominerande teoretisk syntes

av pågående forskning på KI och i Norden var inbjudna föreläsare från USA ett bevis för den globaliserade forskningsvärlden. Och även om inte alla åhörare kunde tillgodogöra sig varje del ger det säkert alla en stark känsla av ödmjukhet inför naturens komplexitet i de patofysiologiska och biologiska förloppen inom neurovetenskap.

Eleonor Högström, ordförande i Parkinson Stockholms styrelse, talade

KI-seminarium på Världsparkinsonsdagen 2017

inledningsvis om vikten av att skaffa kunskap för att möta utmaningarna som drabbad och anhörig. Genom att vara en del i en patientorganisation i Sverige har man som medlem politikerns öron och kan komma till tals. Detta gäller både frågor av ekonomisk natur som stöd till drabbade och vid framtagandet av nya behandlingsriktlinjer.

Som en av de vanligaste neurodegenerativa sjukdomarna samlar organisationen inte mindre än 9.000 av landets drygt 20.000 drabbade. 400 frivilliga får organisationen att fungera i vardagen.

NYTT OM HUR OLIKA NEURON GENERERAS

”Maintenance of different subpopulations of dopamine cells” var rubriken på Thomas Perlmans föredrag. **Thomas Perlmans** grupp på Karolinska Institutet intresserar sig för hur specifika celltyper i centrala nervsystemet genereras och hur de upprätthålles. Störst fokus i gruppens arbete i djurförsök ligger på de dopaminerga neuronerna. Hundratal specifika neuron genereras i den embryonala utvecklingen och dopaminerga neuron från ”midbrain” degenererar vid Parkinsons sjukdom. Denna celltyps differentiering är beroende av ett antal specifika transkriptionsfaktorer. Dessa har även nyckelroller i den vuxna hjärnan. ”Specific and integrated roles of Lmx1a, Lmx1b and Phox2a in ventral midbrain development” är en artikel

publicerad 2011 som ger en beskrivning av viktiga transkriptionsfaktorer, presenterade i detalj på mötet. Faktorerna Lmx1a och Lmx1b kvarstår i de utmognade dopaminerga neuronerna i substantia nigra pars compacta och i ventrala tegmentum. Man börjar sakta förstå deras roll i den vuxna hjärnan. Lmx1b-expressionen är lägre i vävnad som är påverkad av Parkinsons sjukdom. Framtida applikationer av Lmx1a- och Lmx1b-transkriptionsfaktorer vid framställning av differentierade neuron från stamcellspopulationer såväl som i omvandlingen från fibroblaster till dopaminerga neuron, är ett av många steg i närmandet till en modifierad och retarderad sjukdomsprogress. Thomas Perlmann berättade också att en annan transkriptionsfaktor, Nurr1, är viktig för att dopaminerga nervceller skall överleva i den vuxna hjärnan och kritiskt styr uttrycket av en rad gener såsom tyrosinhydroxylas och Ret, en receptor för GDNF.

KAN TILLVÄXTFAKTORER SKYDDA NERVCELLER?

Mart Saarma, Academy Professor at University of Helsinki Location, presenterade de antika behandlingsförsöken av ”Kampavata”, tremor på grund av ”vata”. Begreppet ”Vata” står i den indiska läran Ayurveda för all rörelse, till exempel nervsignaler när det gäller kropp och sinne. Dessa beskrivningar

startar långt före vår tideräknings början. I behandlingarna användes ofta *Mucuna pruriens*, en bönsort som liksom vissa andra rötter och fröer innehåller hyoscyamin, somniferin och efedrin. Betoningen i föredraget handlade dock om vilka nya vägar vi ska välja i jakten på att retardera eller reversera den progredierande neuronala degenerationen vid Parkinsons sjukdom: att förebygga neuronförlust, regeneration av dopaminerga neuron och/eller öka den funktionella aktiviteten i kvarvarande neuron.

Tillväxtfaktorer som GDNF och NRTN har i djurförsök visat egenskaper som skyddar och reparerar dopaminerga neuron när de injiceras direkt i hjärnan. Dock har de dålig penetrationsförmåga av blodhjärnbarriären och har visat sig sämre i vissa parkinsonliknande djurmodeller. Flera fas II-studier har genomförts och i fallet med NRTN-genterapi har man sett måttliga positiva effekter så här långt. Flera av dessa försök startade för nu mer än 10 år sedan, katetrar för infusion av tillväxtfaktorer lokaliserade i putamen finns beskrivna bland annat av Gill et al i *Nature Medicine* (2003). Senare försök (Amgen-study, 2006) och dubbelblind (fas II) kontrollerad vektorburen AAV2-NRTN studie har visat begränsade resultat i tidigare faser av sjukdomsförlopp men har inte nått primära endpoints i hela den studerade populationen. Sannolikt

måste behandlingar inledas i tidigare skeden av sjukdomen, så länge TH-positiva dopaminerga neuronfibrer finns kvar i tillräcklig omfattning. Så är även fallet i djurförsök. Blott det faktum att man påvisat en biologisk faktor som har förmåga att retardera neurodegenerationen vid Parkinsons sjukdom (NRTN) är en stor framgång, men utmaningarna berör kunskapsluckor i de normala biologiska processerna av dessa faktorer i den åldrande hjärnan samt oförmågan att penetrera neuron på systemisk nivå, intrakraniell kirurgi är i dag nödvändig för att nå målvävnad.

CDNF är en annan trofisk faktor som studeras i djurförsök. Den ökade kunskapen om de icke-motoriska symptomens (NMS) negativa inverkan på livskvaliteten för parkinsondrabbade har ökat de epidemiologiska beskrivningarna på området. Den relativa avsaknaden av dopaminstimulerande effekt på icke-motoriska symptom gör området trofiska faktorer än mer intressant. Visat är nu påverkan på icke-motoriska symptom som motivation och depressivt beteende.

Endoplasmic reticulum (ER) stress är ett begrepp inom den neurodegenerativa forskningen som en av orsakerna till neuronal död. Förändringar i kalciumhomeostas och ackumulering av felveckade proteiner är skadliga för neuronerna. CDNF har intressanta egenskaper i nedregleringen av pro-inflammatoriska cytokiner och med denna en följande minskad så kallad ER-stress. Med denna substans genomförs nu fas I/II-studier på tre olika platser (biotech-företaget Herantis Pharma). Även här sker administrationen intraputaminalt. Sökandet efter ytterligare nya trofiska faktorer fortsätter, avslutade Mart Saarma.

PATIENTEN SPELAR EN VIKTIG ROLL

Sara Riggare, doktorand på Institutionen för Hälsoinformatik föreläste bland annat om sin egen långa erfarenhet av att vara drabbad av Parkinsons sjukdom i tidig ålder och om hur hon för sju år sedan bestämde sig för att kombinera sina ingenjörskunskaper med olika ingångar för att bättre kunna hantera sin och andras utmaningar med att hantera utmaningarna. Detta har bland annat lett till utveckling av egna mätmetoder med fingerspel mot den numera i snart

”Långtidsuppföljningen terade på 1980-talet har kunskaper har nåtts vad från sjuka värdceller till

alla händer förekommande iPhonens pekskärm för att registrera fluktuationer i motoriskt status över tid.

Boxning utan kroppskontakt upplever Sara som ett mycket bra sätt att träna såväl koordination som kondition. Talande var också bakgrundsbilden ”To manage her Parkinson’s Sara Riggare every year spends 1 hour in neurological healthcare and 8,765 hours in selfcare”. Nya tidens patienter utmanar värden var rubriken till en artikel med en bild av Sara iklädd boxningshandskar i tidningen Dagens Samhälle.

EN HISTORISK ÅTERBLICK

Jean Christophe Corvol, chef och professor vid Clinical Neuroscience center, Hôpital de la Salpêtrière i Paris, knöt samman den tidiga historien runt den Londonbo som sedermera – 60 år senare – av kollegan Jean-Martin Charcot (1825–1893) fick ge namnet åt ”paralysis agitans”, nämligen James Parkinson (1755–1824). Som politisk reformator, sedermera geolog och paleontolog blev han dock historisk med sin ”An Essay on the Shaking Palsy” där han beskrev de kliniska särdragen i form av rigiditet, bradykinesi och tremor i ett begränsat antal patientfall. Intressant vad gäller historieförvanskning är att det fotografi på James Parkinson som florerar i olika föreläsningar – så även denna dag – egentligen föreställer en namne med en annan profession, tandläkare. Världens äldsta kända fotografi togs 1826. Två år tidigare, 1824, avled ”vår” James Parkinson i sviterna efter en stroke.

Auditoriet fick en syntes av den trots allt mycket snabba kunskapsutvecklingen om sjukdomens patogenes och behandling där namn som Oleh Hornykiewicz, Arvid Carlsson och George Cotzias gjorde dominerande genom brottsforskning om dopamin under förra seklets mitt. Detta följdes av allt bättre kunskaper i hur man kunde tämja denna substans med hjälp av dekarbox-

patienter transplanterade ny mark och nya eller spridningsteorier nsplanterade neuron.”

ylashämmare och på detta sätt minska biverkningar. Under denna period ökade kunskaperna också om apomorfin och senare andra former av dopaminagonister. Senare års landvinningar är de flesta läsare bekanta med, entakapon, MAO-B-hämmare. Nya beredningsformer har sett dagens ljus där principer om kontinuerlig dopaminerg stimulering har varit vägledande.

Kartläggningen av det humana genomet har med en annan infallsvinkel på kort tid medfört en starkt växande kunskapsmassa, som man inte har mer än hunnit börja kartlägga och klassificera. Här växer möjligheterna för mer specifik forskning som utgår från genotypning och fenotypning. De ärftliga komponenterna med till exempel LRRK- och PINK-genaberrationer kan identifieras i olika förekomst i olika delar av världen och de karaktäriseras också av olika insjuknandeålder, förlopp, påverkan på icke-motoriska symptom som kognitiv svikt och så vidare.

FORSKNING KRING CELL-TRANSPLANTATIONER

Fernley och Lees med flera visade i en artikel redan 1991 hur den dopaminerga cellförlusten progredierar under förloppet av Parkinsons sjukdom. Efter fem års sjukdomsduration har mer än hälften av dopaminerga neuron förlorats i substantia nigra jämfört med hos friska kontroller.

Detta var utgångspunkten i professor **Anders Björklunds** föredrag. Som disputerad redan 1969 har professor Björklund lett forskningen som berör cellreparation, cellregeneration och inte minst transplantationsforskningen vid Lunds universitet. Med bakgrundsbeskrivningen av dopamin som nyckelspelare i regleringen av motoriska funktioner, där man i senare års forskning visat såväl ”gas- som bromsfunktioner” via direkta och indirekta bansystemen i de basala ganglierna. Prekliniska studier

startade redan 1979 som förberedelse till de kliniska studierna 1987–1994 där man visade att transplantation av fetala dopaminerga neuron till patienter både överlevde och etablerade en funktionell kontakt i mottagande vävnad. Vid två större placebokontrollerade studier mellan åren 1995 och 2003 kunde dock inte resultaten bekräftas i klinisk förbättring på gruppnivå varför fortsatta studier bordlades. Under det nya milleniets första decennier har ett återerövat fokus skett genom en framgångsrik stamcells-forskning. Endogena stamceller eller kanske en biobank med ett antal HLA-typade stamcellslinjer ligger i startgröparna för nya innovationer på området.

Långtidsuppföljningen av patienter transplanterade på 1980-talet har brutit ny mark och nya kunskaper har nåtts vad gäller spridningsteorier från sjuka värdceller till transplanterade neuron. Ända upp till 24 år efter transplantation har man kunnat följa patientförloppen. Den intensiva forskningen i Lund med flera platser i världen har även i enskilda fall visat inte bara överlevnadsförmåga utan långtidseffektivitet, men resultaten varierar stort interindividuell. Bland utmaningar nämns just att få ett tillräckligt stort och homogent antal celler att transplantera samt det exakta målområdet. Jämför DBS-elektrodens exakta placering för "best outcome", var föreläsarens kommentar.

Aktuella arbeten i Lund berör bland annat protokollbeskrivningar för GMP (Good Manufacturing Practise) för exakta differentieringsprocesser. Inom loppet av några veckor kan man så er-hålla tillräckligt stora kvantiteter av differentierade cellinjer, beskrivet i artiklar av Agneta Kirkeby och Malin Parmar vid Wallenberg Neuroscience Center och Lund Stem Cell Center. Projekt i uppstartsfas är "Stem PD", en fas I/II-studie planerad till mitten av 2017 i samarbete med Cambridge. "G-Force-PD" etablerat redan 2014 är ett internationellt samarbetskonsortium för team-baserad forskningssamverkan mellan Europa, USA och Japan.

RESULTAT FRÅN GENTERAPIFORSKNING

Från cellulära nivåer till genterapi kan steget inte tyckas vara så avlägset. Modern vektorburen forskning för att nå specifika delar av genomet har banat vä-

gen för flera intressanta innovationer.

Michael G. Kaplitt, Cornell Medical School, New York, USA, intresserade sig redan i början av 1990-talet för den nya tekniken med adenoassocierat virus (AAV). Att med för human hjärna atoxiska och icke-sjukdomsframkallande viruspartiklar nå hög penetrans till målorganet ledde redan 2003 till de första lyckade försöken i randomiserad dubbelblind studiedesign (shamoperationer) med human genterapi. Att leverera fragment av genomet för att tysta eller förändra funktion/uttryck är en i sanning spännande forskningsgren. Med hjälp av ny funktionell hjärnabbildningsteknik kan såväl skarpa biomarkörer som effekt av placebo studeras hos opererade patienter. Intresset ligger förutom på Parkinsons sjukdom även på andra neurogeropsykiatriska entiteter som depression och Alzheimers sjukdom.

Framgångarna med Deep Brain Stimulation (DBS) för att med denna teknik nå målorganet med genteknik har gått hand i hand med övriga forskningsframsteg på området. Den genetiska omkodning man söker innebär förändrad funktion/uttryck, det vill säga ibland blockering av oönskad produktion av sjukdomsframkallande produkter, ibland tillskapande av nya funktioner. Som exempel nämndes GAD, ett enzym som reglerar GABA-produktionen. Redan 2001 hade man visat att infusion av GABA i substantia nigra förbättrade symtom övergående och 2007 kunde man visa samma sak med AAV-GAD-infusioner i djurförsök. 2011 kunde man i dubbelblind (shamopererade kontroller) fas II-studie visa en, två och tre signifikant förbättring upp till 12 månader postoperativt med en snabb sänkning av UPDRS motor score på cirka minus 4 i shamopererade och minus 8 i AAV2-GAD-inokulerade patienter. I del 4, det vill säga komplikationsdelen av UPDRS, sågs också förbättringar i AA2-GAD-gruppen – ett knappt tiotal patienter, mot oförändrat status i de shamopererade. Med skuggmarkörer i form av FDG-PET har motsvarande förbättringar i talamusmetabolism visats.

Intresset fokuserar inte endast på de perifera motoriska nedsättningarna utan även tal- och sväljningsproblematik, sömnstörningar, depression och

kognitiva domäner studeras i denna forskning. Kanske kan MR-guidad högenergisk ultraljudsteknik komma till användning framöver. Att utan kirurgisk intervention kunna bryta blodhjärnbarriärens hindrande inverkan lokalt och på detta sätt på systemväg nå målorganet diskuteras seriöst.

CELLRECEPTORERNAS ROLLER

"Receptor-receptor interaction", ett arbete från 1986, inledde föreläsningen av professor **Kjell Fuxe**, Department of Neuroscience, Fuxe Laboratories, KI. Förmågan hos neuropeptider och adenosin att modulera bindningskaraktäristiska egenskaper, särskilt affiniteten till monoaminoreceptorer på "subtypspecifika" sätt har lett till en lång forskningstradition på området. De relativa proportionerna av två transmittorer respektive koncentrationerna av receptorer, samt karaktäristika av de interaktioner som sker mellan receptorerna avgör via så kallade homo- och heterodimerer de övergripande effekterna på målcellen. Monodimerer, higher heterodimerer och i vävnader heteroreceptorkomplex interagerar på ett betydande sätt. Proteiners förmåga att dela gener ("moonlighting") är inte ovanlig i biologiska sammanhang. Ett protein kan fullgöra mer än en funktion, många av dessa moonlighting-proteiner är enzymer och har genom evolution fått nya funktioner.

Efter en intensiv eftermiddag med fokus på det 200-årsjubileum av publiceringen av "**An Essay on the Shaking Palsy**", av James Parkinson, publicerad som en monografi ursprungligen av "Sherwood, Neely, and Jones" (London, 1817) kan man enkelt sammanfatta intrycken som en 200-årig förstärkt jakt på lösningen av en kronisk sjukdom där vi trots accelererade och eskalerande möjligheter – men också utmaningar att välja rätt stig på vägen framåt – har nått landvinningar som James Parkinson själv aldrig kunnat drömma om. Och likväl återstår en resa vars längd ingen i dag säkert kan uttala sig om.



ÖRJAN SKOGAR
MD, PhD, överläkare,
Parkinsonmottagningen,
Länsjukhuset Ryhov,
Jönköping
orjan.skogar@rjl.se