

Nu testas en banbrytande behandling för patienter med

PARKINSONS SJUKDOM

STEM-PD är en first-in-human-studie som undersöker säkerhet, tolerans och genomförbarhet av intrastriatal transplantation av dopaminerga progenitorceller från humana embryonala stamceller vid Parkinsons sjukdom (NCT05635409). Förhoppningarna är stora från såväl läkare som patienter och deras anhöriga. I denna artikel kan du läsa om bakgrunden till studien vars slutresultat förväntas först om 3–4 år.



Den 13 oktober 2022 gav Läke-medelsverket sitt tillstånd att starta den första studien i Europa med transplantation av dopaminerga progenitorceller som producerats från humana embryonala stamceller. Dessa celler transplanteras bilateralt till putamen i parkinsonpatienter. Cellerna, som tas fram på ett standardiserat sätt och i näst intill obegränsad mängd, betecknas som ett biologiskt läkemedel (Advanced Therapy Medicinal Product; ATMP).

Den första av totalt åtta patienter i studien blev transplanterad i februari 2023. Många forskare, läkare och inte minst patienter och deras anhöriga ser nu med spänning fram emot resultatet. Studien är en säkerhetsstudie, men även cellöverlevnad och potentiella anti-parkinsoneffekter kommer att analyseras. Det tar minst 6–12 månader för cellerna att mogna funktionellt och slutresultatet av studien förväntas inte förrän om 3–4 år.

NUVARANDE BEHANDLINGS-ALTERNATIV FÖR PARKINSONS SJUKDOM ÄR BEGRÄNSADE

Parkinsons sjukdom kännetecknas histopatologiskt av en fortskridande degeneration av dopaminerga celler i substantia nigra pars compacta som leder till dopaminbrist i striatum (caudate och putamen). Medan också andra transmittorer påverkas vid Parkinsons sjukdom och bidrar till icke-motoriska symtom, ligger degenerationen av dopaminerga celler till grund för de flesta motoriska symtom som är karakteristiska för Parkinsons sjukdom, såsom bradykinesi, rigiditet, tremor och balansstörning. Även en del icke-motoriska symtom kan uppkomma vid dopaminbrist, såsom förlängsammanad kognition, apati, ångest och urinträngningar.

Nuvarande farmakologiska behandlingar av motoriska symtom som ersätter dopamin (L-dopa, dopaminagonister) eller som hämmar dess nedbrytning (enzymhämmare) är förknippade med välkända biverkningar såsom impulskontrollstörningar, yrsel, illamående, dyskinesier, hallucinationer, blodtrycksfall etc, samtidigt blir effekten av behandlingen mer oförutsägbar efter flera år. För parkinsonpatienter i denna komplikationsfas av sjukdomen

finns det avancerade behandlingar såsom pumpbehandling (Duodopa, Lecigon, Apomorfin) eller djup hjärnelektrostimulering (Deep Brain Stimulation, DBS) som kan vara till nytta för cirka 10–15 procent av patienterna.

Ingen tillgänglig behandling bromsar sjukdomsförloppet till exempel genom att skydda de kvarvarande eller ersätta de förlorade dopamincellerna. En utveckling av nya behandlingsmetoder med dessa effekter är ett av de mest centrala terapeutiska behoven inom parkinsonforskningen.

VAD ÄR BAKGRUNDEN TILL METODEN ATT TRANSPLANTERA DOPAMINERGA CELLER TILL HJÄRNAN?

Transplantation av omogna dopaminerga nervceller till hjärnan syftar till att ersätta de förlorade cellerna och dess funktion på ett långsiktigt sätt samtidigt som det uppnås en integrering av cellerna i hjärnan till fungerande neuronala nätverk och en kontrollerad frisättning av dopamin.

Transplantation av dopaminproducerande celler till hjärnan på patienter med Parkinsons sjukdom har studerats i mer än 35 år och baseras på den enkla hypotesen att återge förlorad funktion genom att ersätta degenererade dopaminceller med nya, friska celler.

Visionen är att denna typ av regenerativ cellterapi – om den är säker och effektiv – ska kunna erbjudas som en engångsbehandling till patienter med Parkinsons sjukdom, kanske i början av patientens sjukdom och ge effekt i återstoden av patienternas liv. En annan fördel är att då dopamin frisätts på ett reglerat sätt från de transplanterade cellerna, förväntas den symtomlindrande effekten bli mera jämn.

Förhoppningen att detta är möjligt baseras på erfarenheter av tidigare utförda celltransplantationer där fetala dopaminprogenitorceller från vävnad efter aborterade foster använts för transplantation. De första kliniska transplantationsstudierna med dopaminprogenitorceller från donerad fostervävnad genomfördes under 80- och 90-talet som ”open label trials” på ett mindre antal patienter i Lund och på flera andra kliniska centra i världen, bland annat i Frankrike, USA och Kanada.

Även om effekterna har varit mycket varierande,¹ så finns det ett antal patienter som mer än 10 år efter transplantationen har god effekt av sitt transplanterat och inte har behov av dopaminerg mediciner, något som inte kan tillskrivas en placeboeffekt och som inte tidigare setts vid den typen av behandling som vi i dag har till förfogande för dessa patienter.

Slutsatserna som vi kunde dra från analysen av transplantationsstudierna med fetala celler är att cellerna kan överleva i hjärnan på patienter med Parkinsons sjukdom i minst 24 år,² och kan utvecklas till mogna dopaminceller som fungerar i minst 20 år.³ Transplanterade dopaminerga nervceller kan ge en betydande förbättring av patienternas motoriska symtom, speciellt avseende bradykinesi och rigiditet och kan leda till att behovet av dopaminläkemedel reduceras i takt med att transplanterat återställer hjärnans dopaminnivåer till normala värden. Transplantation kan genomföras utan neurokirurgiska komplikationer, såsom allvarliga blödningar eller infektioner.

I nära samarbete med kolleger i Storbritannien har vi nyligen slutfört en ny EU-finansierad studie med fetala celler från aborterade foster (TransEUro, NCT01898390),⁴ där en grupp av parkinsonpatienter i tidig fas av sin sjukdom (mindre än 10 års sjukdom) transplanterades med dopaminceller från fostervävnad. Denna studie kunde emellertid inte fullföljas som planerat eftersom det inte var möjligt att förvärva tillräckligt med fostervävnad för att transplantera samtliga planerade patienter. Utöver dessa logistiska problem, måste donerade celler från aborterade foster förberedas försiktigt vid varje implantationstillfälle och de kan därför inte standardiseras vilket medför en stor variabilitet i cellberedning, antal och kvalitet.

VARFÖR ANVÄNDS CELLER PRODUCERADE FRÅN HUMANA EMBRYONALA STAMCELLER?

För att kunna utveckla en behandling för Parkinsons sjukdom baserat på celltransplantation krävs andra källor till dopaminceller än fosterceller. Cellerna behöver vara omogna vid transplantationen för att överleva själva transplan-



tationsproceduren, standardiserade så att alla patienter får samma produkt, dopaminproducerande och ska inte avstötas.

Framsteg och kunskaper om stamcellers egenskaper och hur dessa ska kunna styras mot specifika celltyper har lett till att vi från humana embryonala stamceller (hESC) kunnat utveckla en dopaminprodukt, kallad STEM-PD, som har dessa egenskaper.⁵

”STEM-PD” är inte bara namnet på den första kliniska studien som nu testar säkerheten för dessa celler, utan också namnet på själva cellprodukten som transplanteras i studien. Cellerna är framtagna från en embryonal stamcellslinje, RC17, som kommer från ett överlevit IVF-embryo som donerades 2011 i Skottland. Cellinjen har tagits fram av Roslin Cells och har visat sig vara stabil och lämplig för att producera dopaminerga nervceller för klinisk användning.

Cellerna för STEM-PD har producerats under så kallad god tillverkningssed (GMP, Good Manufacturing Practice) på Royal Free Hospital i London vid Centre for Cell, Gene and Tissue Therapeutics (CCGTT) och är noggrant kvalitets- och säkerhetstestade.

Stamcellerna differentieras i 16 dagar och produkten testas för hög andel dopaminprogenitorceller samt avsaknad av pluripotenta markörer som en del av kvalitetskontrollen inför frisläppning från CCGTT. Cellprodukten som förvaras djupfryst i Storbritan-

En effektivitetsstudie som utfördes i en djurmodell av Parkinsons sjukdom visade att de humana cellerna överlever väl i värdhjärnan, utvecklar sig till dopaminproducerande celler och normaliserar rörelsestörningar.

nien har använts för de prekliniska studierna (se nedan) och importerats inför operationen till Skånes Universitetssjukhus. Några timmar innan den planerade transplantationen tinas cellerna och förbereds till en cellsuspension som sedan förs till operationssalen.

Som en del av den prekliniska testningen av cellerna som nu används i den kliniska studien har dessa celler tidigare transplanteras till djur i en omfattande säkerhetsstudie. Ingen toxikologisk effekt, spridning av celler utanför målregionen, tumörer eller andra oönskade effekter har observerats under en studietid på 39 veckor. En effek-

tivitetsstudie som utfördes i en djurmodell av Parkinsons sjukdom visade att de humana cellerna överlever väl i värdhjärnan, utvecklar sig till dopaminproducerande celler och normaliserar rörelsestörningar.

HUR ÄR STUDIEN UPPLAGD?

Det primära syftet med studien är att bedöma säkerhet, tolerans och genomförbarhet vid transplantation av stamceller till hjärnan hos patienter med Parkinsons sjukdom samt att fastställa vilken dos som ska användas i framtida studier. Det sekundära syftet är att undersöka om cellerna överlever, vilket studeras med ¹⁸F-Dopa-PET, som mäter dopaminproduktionen, och genom liganden ¹⁸F-PE2I-PET, som är en markör för dopaminterminalerna och indikerar hur cellerna mognar, samt med kliniska test för att följa hur de kliniska parkinsonsymtomen utvecklar sig.

8 patienter mellan 50 och 75 år med måttlig idiopatisk Parkinsons sjukdom (Hoehn/Yahr-stadium 2–3 i OFF) och en sjukdomsduration av minst 10 år inkluderas i Sverige och Storbritannien. Detaljerad information om inklusions- och exklusionskriterier finns på www.clinicaltrials.gov; NCT05635409. Patienterna inkluderas sekventiellt och bedömning av säkerheten sker inför varje ny operation. Samtliga operationer utförs i Sverige. Fyra patienter är planerade för dosnivå 1 och fyra för dosnivå 2. Det finns ett Data and Safety Monitoring Board (DSMB) knutet till studien som är rådgivande och tar

Nyckelbegrepp

ATMP: Advanced Therapy Medicinal Products (ATMP). ATMP är biologiska läkemedel baserade på celler, vävnader eller gener. Behandlingarna är ofta innovativa och komplexa, vilket kan resultera i nya banbrytande möjligheter för behandling av olika sjukdomar, såsom exempelvis olika former av cancer, Parkinsons sjukdom, diabetes och genetiska blodsjukdomar.

HESC: Humana embryonala stamceller är omogna celler med mycket stor förmåga att dela sig för att bilda fler stamceller (självreplikerande) som har potential att bilda alla celltyper i den vuxna kroppen.

Progenitorceller: En progenitor är en celltyp som är omogen, har en begränsad förmåga att dela sig och kan oftast endast bilda ett fåtal celltyper.

ställning till en eventuell dosökning i dos 2-gruppen.

Celldosen är estimerad baserat på de effektivitetsstudier som genomförts i djurmodeller. Första dosen syftar till att uppnå minst 100.000 överlevande dopaminerga celler per putamen vilket uppnås genom att transplantera 3,54 miljoner STEM-PD celler per putamen. Andra dosen är dubbelt så hög och syftar till att uppnå 200.000 dopaminerga celler som innebär att 7,08 miljoner STEM-PD celler transplanteras per putamen.

Transplantationen utförs stereotaktiskt under narkos av en erfaren neurokirurg med samma specialdesignade transplantationsinstrument (Rehncrona-Legradi-instrumentet) som har använts i de tidigare fetala transplantationsstudierna. Cellerna fördelas genom 5 stickkanaler i varje putamen, för att uppnå en jämn fördelning av cellerna i hela målregionen. Bägge hemisfärer transplanteras under samma ingrepp.

Utifrån erfarenheterna med fetala transplantationsstudier immunosupprimeras patienterna i 12 månader med azatioprin, tacrolimus och prednisolon, vilka är standardpreparat vid organtransplantationer, som sedan trappas ut under 3 månader. Erfarenheterna har visat att det är möjligt att avsluta den immunhämmande behandlingen.

Varje patient följs under 36 månader i studien och sedan livslångt genom ett separat protokoll. Studiens resultat förväntas tidigast 2026–2027.

Vidare utvecklingen av STEM-PD produkten planeras av Novo Nordisk AS, Danmark (<https://www.novonordisk.com/science-and-technology/cell-therapy.html#rachel>) inom ett nära samarbete mellan företaget och Lunds universitet.



GESINE PAUL-VISSE
Adjungerad professor i
neurologi, överläkare
gesine.paul-visse@med.lu.se



**HJÄLMAR
BJARTMARZ**
Överläkare
hjalmar.bjartmarz@med.lu.se



HÅKAN WIDNER
Docent, överläkare
hakan.widner@med.lu.se



AGNETE KIRKEBY
Docent
agnete.kirkeby@med.lu.se



MALIN PARMAR
Professor i cellbiologi
malin.parmar@med.lu.se

Ansvariga för studien

Region Skåne är klinisk sponsor för studien, med medicinsk sponsorrepresentant Håkan Widner, docent, överläkare).

Studieansvarig prövare i Lund är Gesine Paul-Visse, VE Neurologi (SUS-Lund), överläkare och adjungerad professor i Neurologi vid Lunds universitet.

Den kliniska studien genomförs vid Verksamhetsområde (VO) Neurologi, Rehabilitering, Geriatrik och Minnesjukdomar, avdelning neurologi i nära samarbete med: VO Neurokirurgi och Smärtrehabilitering (SUS); Avdelning för Bild och Funktion (SUS), VO Klinisk Immunologi och Transfusionsmedicin.

Hela STEM-PD projektet leds av Malin Parmar vid Lunds universitet och genomförs i samarbete med Skånes universitetssjukhus, Cambridge universitet och Cambridge sjukhus.

Mer information om studien finns på www.stem-pd.org

Referenser

1. Barker RA, Barrett J, Mason SL, Bjorklund A. Fetal dopaminergic transplantation trials and the future of neural grafting in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2013; 12:84-91.
2. Li W, et al. Extensive graft-derived dopaminergic innervation is maintained 24 years after transplantation in the degenerating parkinsonian brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113:6544-6549.
3. Kefalopoulou Z, et al. Long-term clinical outcome of fetal cell transplantation for Parkinson disease: two case reports. *JAMA Neurol* 2014; 71:83-87.
4. Barker RA, TRANSEURO consortium. Designing stem-cell-based dopamine cell replacement trials for Parkinson's disease. *Nat Med* 2019; 25:1045-1053.
5. Nolbrant S, Heuer A, Parmar M, Kirkeby A. Generation of high-purity human ventral midbrain dopaminergic progenitors for in vitro maturation and intracerebral transplantation. *Nat Protoc* 2017; 12:1962-1979.