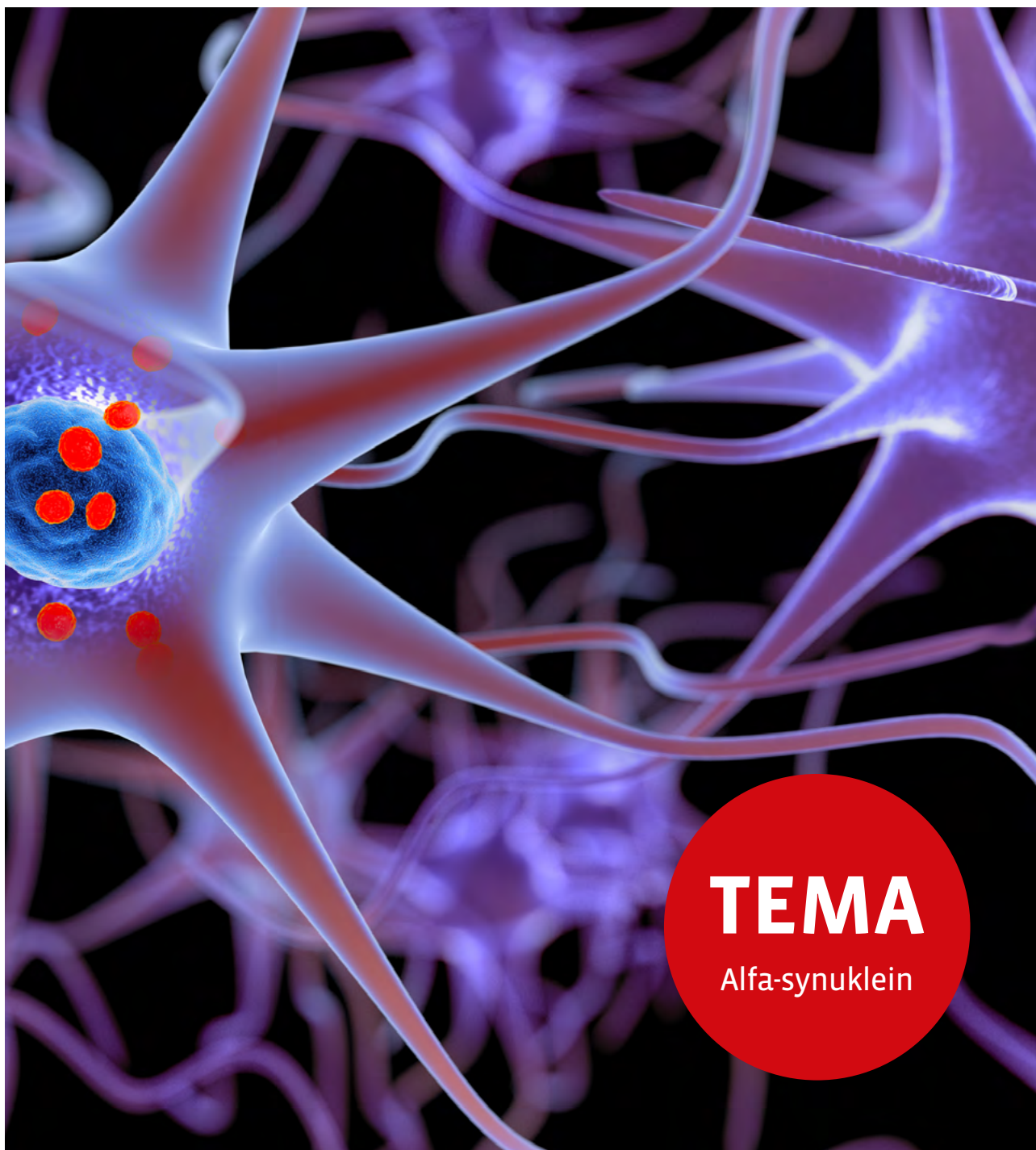




Nyt om **PARKINSON**forskning

Parkinsonforeningens E-avis  
nr. 11 · april 2024

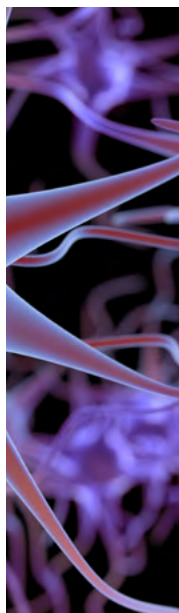


**TEMA**

Alfa-synuklein



<b>Forord</b>	<b>3</b>
<b>Alfa-synukleins betydning for udvikling af Parkinsons sygdom som markør for sygdommen</b>	<b>4</b>
Historik	4
Hvad ved forskningen om alfa-synuklein?	4
Hvilken rolle spiller alfa-synuklein for Parkinsons sygdom?	4
Betydningen af arvelige faktorer og miljøfaktorer (links)	5
Hvad kan vi bruge viden om alfa-synuklein til?	5
Biomarkør (sygdomsmarkør)	6
Alfa-synuklein som biomarkør i rygmarvsvæske og blod	7
<b>Nyopdaget gruppe hjerneceller er med til at styre kroppens drejning mod højre og venstre</b>	<b>8</b>
<b>Fokuseret ultralyd til behandling af parkinson-tremor (rysten)</b>	<b>9</b>



## Nyt om **PARKINSON**forskning

Udgives af Parkinsonforeningen  
Blekinge Boulevard 2  
2630 Taastrup  
info@parkinson.dk  
E-avisen udgives 3-4 gange årligt

E-avis nr. 11, april 2024

Temaer:  
Alfa-synuklein

Redaktion:  
Forskningsformidler ved Parkinsonforeningen neurolog, dr.med. Karen Østergaard  
Direktør for Parkinsonforeningen Astrid Blom

Grafisk design: hartzdesign.dk



## ALFA-SYNUKLEIN

Parkinson-forskere har i mange år ledt efter en pålidelig biomarkør for Parkinsons sygdom. En markør for korrekt diagnose, og som kan bruges til at følge effekten af neuroprotektiv behandling, som beskytter dopamin-nervecellerne mod at gå til grunde.

En neuroprotektiv behandling er endnu ikke etableret, men mange igangværende videnskabelige studier undersøger effekten af behandling med antistoffer mod de giftige alfa-synuklein klumper, som starter sygdomsprocessen.

Den allernyeste forskning har udviklet metoder til påvisning af giftige alfa-synuklein klumper i rygmarvsvæske

og nu også i blod som tegn på aktiv Parkinson sygdom. Alfa-synuklein er således den biomarkør forskerne længe har ledt efter.

E-avisen giver også plads til en kommentar til nye artikler i Ugeskrift for Læger om pesticider og parkinson, samt en beskrivelse af helt nye fund af en gruppe hjerneceller, der styrer kroppens drejning mod venstre og højre, en bevægelse som parkinsonpatienter kan have besvær med.

God læselyst!

Med venlig hilsen

*Karen Østergaard*, neurolog dr.med., forskningsformidler  
kao@parkinson.dk

*Astrid Blom*, direktør  
ab@parkinson.dk



## NYT OM PARKINSONFORSKNING

### Alfa-synukleins betydning for udvikling af Parkinsons sygdom og som markør for sygdommen

#### HISTORIK

Parkinson-forskere opdagede for 26 år siden, at Parkinsons sygdom kunne være arvelig. En italiensk familie, som udvandrede til USA, havde familiemedlemmer med Parkinsons sygdom i flere generationer. Forskerne kunne ganske hurtigt vise, at årsagen var en sygdomsfremkaldende variant af genet, som koder for proteinet alfa-synuklein. Denne genetiske variant af alfa-synuklein medførte, at proteinet foldede sig sammen i klumper, som dopamin-nerveceller ikke var i stand til at nedbryde (Figur 1). De giftige klumper medførte celledød med tab af dopamin-nerveceller og de velkendte motoriske parkinsonsymptomer.

Lægerne opfattede i første omgang de giftige klumper af alfa-synuklein som en forklaring på en sjælden og arvelig form for Parkinsons sygdom. Andre forskere fik den idé også at undersøge hjerner fra afdøde patienter med den sædvanlige og hyppige form for idiopatisk Parkinsons sygdom. Det var et stort gennembrud i forståelsen af sygdomsprocessen, da det viste sig, at også ved idiopatisk Parkinsons sygdom blev der dannet klumper alfa-synuklein. Det skal tilføjes, at forskerne efterfølgende har påvist mange forskellige former for arvelig Parkinsons sygdom (se nedenfor).

#### HVAD VED FORSKNINGEN OM ALFA-SYNUKLEIN?

Proteinet alfa-synuklein er lokaliseret i synapser, der hvor signaloverførelsen foregår fra en nervecelle til en anden via signalsubstanser som fx dopamin. Vi ved ikke så meget om alfa-synukleins funktion, men dog at proteinet spiller en rolle for signaloverførelsen.

#### HVILKEN ROLLE SPILLER ALFA-SYNUKLEIN FOR PARKINSONS SYGDOM?

Alfa-synuklein er således et normalt forekommende protein i hjernens synapser. Det er ikke usædvanligt, at forskellige proteiner klumper sig sammen i cellerne. Cellernes 'renovationssystem' (proteasom-systemet) kan normalt nedbryde disse giftige protein-klumper. Noget gør, klumperne ikke nedbrydes ved Parkinsons sygdom, og de giftige alfa-synuklein-klumper fører til celledød med tab af dopamin-nerveceller (Figur 1).

Også andre forhold end giftige proteinklumper og svigt af 'renovationssystemet' har betydning for sygdomsprocesserne ved Parkinsons sygdom (Figur 1). Aldring er en vigtig faktor. Jo ældre man er, desto større risiko for at udvikle Parkinsons sygdom. Det har muligvis noget at gøre med en dårligere mitokondrie-funktion. Mitokondrierne er cellernes energifabrik, som svækkes med stigende alder. Også det, at immunsystemet svækkes med alderen, kan have betydning (Figur 1).



**Alfa-synuklein er et normalt forekommende protein i hjernens synapser. Det er ikke usædvanligt, at forskellige proteiner klumper sig sammen i cellerne. Cellernes 'renovationssystem' kan normalt nedbryde disse giftige protein-klumper.**

## NYT OM PARKINSONFORSKNING

### Alfa-synukleins betydning for udvikling af Parkinsons sygdom og som markør for sygdommen

#### BETYDNINGEN AF ARVELIGE FAKTORER OG MILJØFAKTORER ER BERØRT I ANDRE E-AVISER, SE LINKS:

[parkinson.dk/wp-content/uploads/2024/01/Nyt-om-parkinsonforskning-nr-10-01.24.pdf](https://parkinson.dk/wp-content/uploads/2024/01/Nyt-om-parkinsonforskning-nr-10-01.24.pdf)

[parkinson.dk/wp-content/uploads/2022/04/Eavis.pdf](https://parkinson.dk/wp-content/uploads/2022/04/Eavis.pdf)

Links til helt nye artikler i Ugeskrift for Læger om pesticider og parkinson:

[ugeskriftet.dk/nyhed/giftig-mistanke-sprojtemedler-bag-eksplosiv-vaekst-i-parkinsons-sygdom](https://ugeskriftet.dk/nyhed/giftig-mistanke-sprojtemedler-bag-eksplosiv-vaekst-i-parkinsons-sygdom)

[ugeskriftet.dk/nyhed/pesticider-kan-saettede-gang-i-en-ond-cirkel](https://ugeskriftet.dk/nyhed/pesticider-kan-saettede-gang-i-en-ond-cirkel)

Redaktionen af Nyt om Parkinsonforskning knytter følgende kommentar til ovennævnte artikler i Ugeskrift for Læger:

Artiklerne i Ugeskrift for Læger er interessante. Visse steder kan man dog få det indtryk, at pesticider er den væsentligste årsag til stigningen i hyppigheden af Parkinsons sygdom. Det er ikke tilfældet. Væksten i sygdomshyppighed skyldes først og fremmest en stigende ældrebefolkning, dernæst forurenende miljøfaktorer – og måske færre rygere! Nikotin beskytter muligvis dopamin-nervceller, men denne viden er indtil videre usikker. Desuden har rygning som bekendt en lang række andre bivirkninger.

På verdensplan er neurologiske sygdomme nu hyppigere end hjerte-kar- og cancer-sygdomme, og den hurtigst voksende af dem er Parkinsons sygdom. Af ovennævnte årsager er det muligt at påvirke forurenende miljøfaktorer. Derfor er det vigtigt at gøre opmærksom på disse forhold og opfordre til fx at forbyde brugen af pesticider.



#### HVAD KAN VI BRUGE VIDEN OM ALFA-SYNUKLEIN TIL?

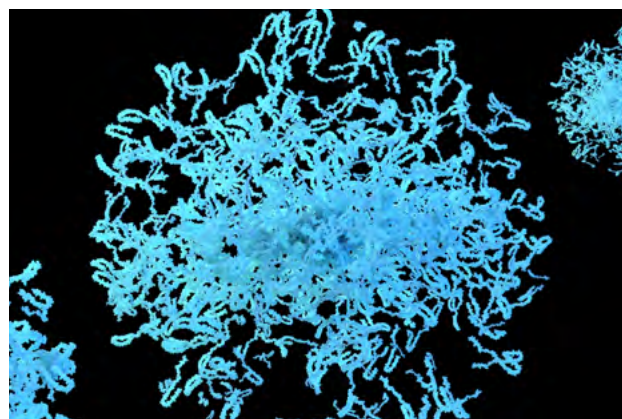
Med opdagelsen af giftige alfa-synuklein-klumper fik forskerne et angrebspunkt for behandling af Parkinsons sygdom, der potentielt kunne bremse/stoppe sygdomsprocessen. Siden er udviklet mange forskellige typer af antistoffer, som muligvis kan neutralisere det giftige alfa-synuklein.

[parkinson.dk/wp-content/uploads/2021/05/Nyt-om-Parkinsonforskning-august-2020-1.pdf](https://parkinson.dk/wp-content/uploads/2021/05/Nyt-om-Parkinsonforskning-august-2020-1.pdf)

Mange igangværende videnskabelige studier undersøger virkningen af disse antistoffer til behandling af Parkinsons sygdom. Forskere har fundet, at antistofferne er sikre i behandlingen af raske og personer med Parkinsons sygdom, men behandlingen har indtil videre ikke vist sikker effekt. Et dansk medicinalfirma har udviklet et antistof, som i dyremodeller af Parkinsons sygdom neutraliserer det giftige alfa-synuklein. I første omgang har firmaet valgt at teste virkningen af dette antistof på patienter med MSA (multipel system atrofi), en atypisk form for Parkinsons sygdom.



**Et dansk medicinalfirma har udviklet et antistof, som i dyremodeller af Parkinsons sygdom neutraliserer det giftige alfa-synuklein.**

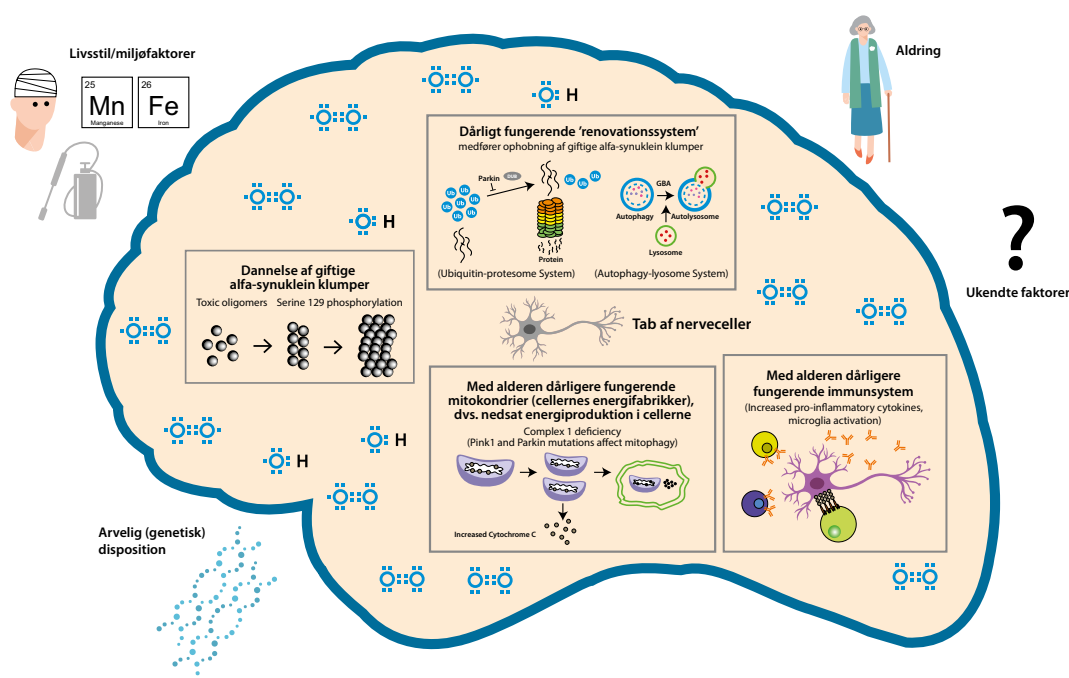


3D-gengivelse af alfa-synuklein proteinaggregat

## NYT OM PARKINSONFORSKNING

### Alfa-synukleins betydning for udvikling af Parkinsons sygdom og som markør for sygdommen

#### SYGDOMSPROCESSER VED PARKINSONS SYGDOM



● **Figur 1: Sygdomsprocesser ved Parkinsons sygdom: Forskellige cellulære processer i hjernen koblet med aldring, livsstil/miljøfaktorer og arvelig (genetisk) disposition bidrager til det tab af nerveceller i hjernen (neurodegeneration), der kendetegner Parkinsons sygdom.**

Jankovic J, Tan EK. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2020;91:795–808. doi:10.1136/jnnp-2019-322338

#### BIOMARKØR (SYGDOMSMARKØR)

Indenfor de senere år har forskere udviklet metoder til påvisning af alfa-synuklein i rygmarvsvæske og blod fra parkinson-patienter og vist, at alfa-synuklein kan bruges som diagnostisk biomarkør.

Diagnosen Parkinsons sygdom er en klinisk diagnose, dvs. en diagnose, som parkinsonlægen stiller på baggrund af de motoriske symptomer, patienten har. En biomarkør for sygdommen kan føre til tidligere diagnose allerede før, de motoriske symptomer er til stede. En tidlig diagnose får

betydning, så snart der er fundet en neuroprotektiv behandling, som beskytter nervecellerne mod at gå til grunde. Jo tidligere diagnose, desto tidligere kan en sådan behandling sættes ind, og flere nerveceller kan reddes.

En pålidelig biomarkør vil også kunne bruges prognostisk som markør for effekten af en evt. neuroprotektiv behandling. Hvis behandlingen har den ønskede effekt, vil biomarkøren aftage eller i bedste fald helt forsvinde, idet den giftige alfa-synuklein er neutraliseret.

## NYT OM PARKINSONFORSKNING

### Alfa-synukleins betydning for udvikling af Parkinsons sygdom og som markør for sygdommen

#### ALFA-SYNUKLEIN SOM BIOMARKØR I RYGMARVSVÆSKE OG BLOD

Forskere har vist, at alfa-synuklein kan måles i rygmarsvæsken som tegn på Parkinsons sygdom, takket være metoden alfaSyn-SAA (alpha-synuclein seed amplification assay). I den største undersøgelse til dato deltog 1123 personer med Parkinsons sygdom, raske kontrolpersoner og personer med risiko for at udvikle Parkinsons sygdom.

Med alfaSyn-SAA påviste forskere med stor sikkerhed alfa-synuklein i rygmarsvæsken fra personer med aktiv Parkinsons sygdom og ikke hos raske kontrolpersoner. Påvisning af alfa-synuklein i rygmarsvæsken er således en pålidelig diagnostisk biomarkør.

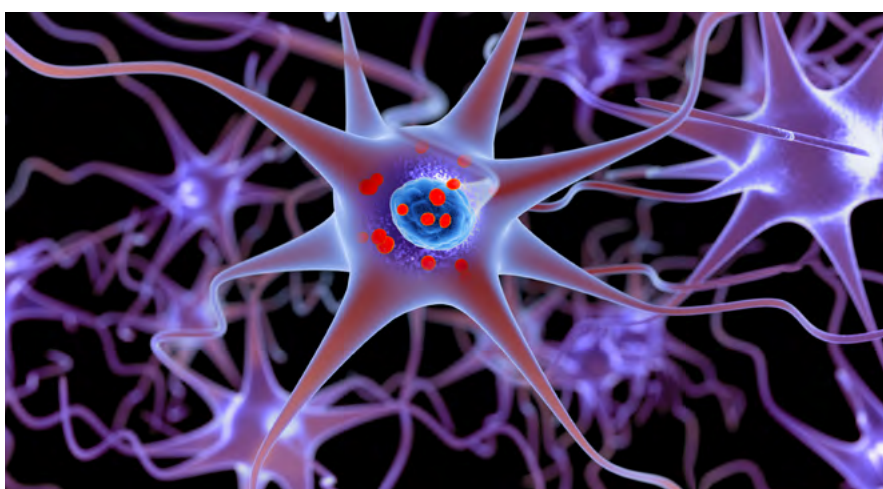
Blandt personer med risiko for at udvikle Parkinsons sygdom dvs. bærere af arvelig Parkinsons sygdom og personer med forstyrrelser i drømmesøvnen (RBD = REM Sleep Behavior Disorder) vil nogle, men ikke alle, have alfa-synuklein i rygmarsvæsken, som tegn på sygdommen er startet, men endnu ikke har givet tydelige kliniske symptomer.

AlfaSyn-SAA-metoden er endnu ikke kommercielt tilgængelig. Desuden er den allerede blevet overhalet af en ny metode med måling af alfa-synuklein i blod, som er ulige lettere end i rygmarsvæske. Metoden, der må-

ler alfa-synuklein i blod, blev præsenteret af en japansk forskergruppe ved World Parkinson Congress i Barcelona 2023. Der er tale om et såkaldt modificeret assay system (immunoprecipitation-based real-time quaking-induced conversion (IP/RT-QuIC)), der ikke er kommercielt tilgængelig endnu.

I undersøgelsen deltog 479 personer med Parkinsons sygdom, raske kontrolpersoner, personer med atypisk Parkinsons sygdom og personer med risiko for at udvikle Parkinsons sygdom. Med den modificerede assay-teknik til undersøgelse af blodprøver kunne de japanske forskere med stor sikkerhed skelne patienter med Parkinsons sygdom og den atypiske Parkinsons sygdom MSA (multipel system atrofi) fra raske kontrolpersoner. Personer med Parkinsons sygdom kunne også adskilles fra personer med MSA, da strukturen af alfa-synukleinklumper er forskellig for de to sygdomme.

Ud fra symptombilledet alene er det ofte svært for parkinsonlæger at skelne patienter med Parkinsons sygdom fra patienter med MSA. Blodprøve-metoden forventes at blive en stor hjælp til at stille den rigtige diagnose.



Parkinsons sygdom. 3D-illustration, der viser nerveceller, der indeholder Lewy-legemer, små røde kugler, som er aflejringer af giftige alfa-synuklein klumper, der starter sygdomsprocesserne.



## NYT OM PARKINSONFORSKNING

### Korte nyheder

#### NYOPDAGET GRUPPE HJERNECELLER ER MED TIL AT STYRE KROPPENS DREJNING MOD HØJRE OG VENSTRE

Dopamin og basalganglierne styrer kroppens motoriske funktioner, herunder gang, også når man drejer til højre eller venstre. Parkinson-patienter mangler dopamin, og senere i sygdomsforløbet giver det ofte problemer med at dreje under gang.

Under ledelse af Ole Kiehn har forskere på Københavns Universitet fundet en gruppe nerveceller i hjernestammen på mus, som spiller en central rolle, når vi drejer til højre eller venstre.

Dopaminmangel fører til nedsat aktivering af basalganglierne og forskerne mener, at nedsat aktivering af basalganglierne sekundært fører til nedsat aktivering af hjernestammens højre-venstre kredsløb.

Det nye studie undersøgte, hvad der sker i en musemodel af Parkinsons sygdom. I musemodellen blev basalgangliernes forbindelse til de celler i hjernestammen, der styrer drejning mod højre, gjort inaktive. Musene kunne med andre ord kun dreje til venstre.



**I musemodellen af Parkinsons sygdom kunne musene kun dreje til venstre. Ved aktivering af cellerne med lys kunne musene også dreje til højre.**



#### SÅDAN GJORDE FORSKERNE

Forskerne brugte optogenetik til at stimulere gruppen af nerveceller i hjernestammen.

Optogenetik går kort fortalt ud på at genmodificere udvalgte hjerneceller for at gøre dem følsomme overfor lys. Dermed kan cellerne aktiveres med lysglimt.

I musemodellen af Parkinsons sygdom kunne musene kun dreje til venstre. Ved aktivering af cellerne med lys kunne musene også dreje til højre. Stimulering med lys kunne erstatte den manglende aktivering fra basalganglierne.

Forskerne har således lokaliseret en gruppe af nerveceller i hjernestammen, der modtager information direkte fra basalganglierne og kontrollerer højre-venstre drejning.

Håbet er, at lægerne ved hjælp af deep brain stimulation (= DBS, også kaldt dyb hjernestimulation) bliver i stand til at stimulere de celler i hjernestammen, der er ansvarlige for drejning mod højre eller venstre. Indtil videre er det dog ikke muligt at skelne de forskellige typer af nerveceller i hjernestammen.





## NYT OM PARKINSONFORSKNING Korte nyheder

### FOKUSERET ULTRALYD TIL BEHANDLING AF PARKINSON-TREMOR (RYSTEN)



Behandling af parkinson-tremor (rysten) med MR-vejledt fokuseret ultralyd (MRgFUS = MR guided focused ultrasound) er godkendt af den amerikanske lægemiddelstyrelse til behandling af rysten grundet Parkinsons sygdom. Antallet af videnskabelige studier i denne behandling er dog begrænset.

Et større amerikansk studie fra 2023 har nu undersøgt effekten af fokuseret ultralyd til behandling af parkinson-rysten, som ikke kunne dæmpes tilstrækkeligt effektivt med medicin.

48 patienter blev fulgt op mht. effekt og bivirkninger (fire patienter var endnu ikke en måned efter operation), en måned (44 patienter), tre måneder (34 patienter), et år (22 patienter), to år (fem patienter) og tre år (to patienter) efter behandlingen. På alle kontroltidspunkter viste studiet betydelig effekt og kontrol af rysten og kun lette bivirkninger. Et år efter operationen var rysten reduceret med 78 %. De fleste bivirkninger var subjektive, dvs. beskrevet af patienterne, men kunne ikke påvises af lægen. Med tiden aftog bivirkningerne som tegn på, at de primært skyldes væskeansamling lige efter operationen. Et år efter operation havde 27 % lette balanceproblemer, 13 % føleforstyrrelser, 13 % nedsat kraft i den behandlede side, 4 % smagsforstyrrelser. Tre måneder efter operation havde 5 % utydelig tale.

Behandlingen er endnu ikke tilgængelig på offentlige hospitaler i Danmark, men tilbydes på et privathospital mod betaling.



**På alle kontroltidspunkter viste studiet betydelig effekt og kontrol af rysten og kun lette bivirkninger**

#### SE OGSÅ E-AVIS NR. 3, 2020

[parkinson.dk/wp-content/uploads/2021/05/Nyt-om-parkinsonforskning-nr.-3-oktober-2020-1.pdf](https://parkinson.dk/wp-content/uploads/2021/05/Nyt-om-parkinsonforskning-nr.-3-oktober-2020-1.pdf)

