



Nyt om **PARKINSON**forskning

Parkinsonforeningens E-avis
nr. 12 · juni 2024





Forord	3
Immunsystemet og Parkinsons sygdom	4
Hvilken rolle spiller immunsystemet for Parkinsons sygdom?	4
Hvad er inflammation?	5
Hvad er immunsystemet?	5
Hvordan reagerer hjernens immunsystem og det perifere immunsystem ved Parkinsons sygdom?	5
Nye behandlinger med kendte præparater	7
Tarm-hjerne-akse (Gut-Brain axis)	8
Hvad kan parkinsonpatienter selv gøre?	8
Fysisk træning som medicin til parkinsonpatienter	9
DDC (Dopa DeCarboxylase), ny biomarkør for Parkinsons sygdom	11
Behandling med stamceller. Hvor langt er vi?	13



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. 12, juni 2024

Temaer:

Immunsystemet

Fysisk træning som medicin til parkinsonpatienter

DDC (Dopa DeCarboxylase), ny biomarkør for Parkinsons sygdom

Behandling med stamceller. Hvor langt er vi?

Redaktion:

Forskningsformidler ved Parkinsonforeningen neurolog, dr.med. Karen Østergaard

Direktør for Parkinsonforeningen Astrid Blom

Grafisk design: hartzdesign.dk



- IMMUNSYSTEMET
- FYSISK TRÆNING SOM MEDICIN TIL PARKINSONPATIENTER
- DDC (DOPA DECARBOXYLASE), NY BIOMARKØR FOR PARKINSONS SYGDOM
- BEHANDLING MED STAMCELLER

Forskeres viden om immunsystemets rolle ved en række neurologiske sygdomme som Parkinsons sygdom, Alzheimer-demens og dissemineret sklerose er tiltaget betydeligt i de senere år. En positiv følge heraf er muligheden for udvikling af nye behandlinger med hæmmende indflydelse på sygdommenes udvikling. Området er komplekst, og kræver indsigt i både hjernens og det perifere immunsystems funktioner og betydning for udvikling af autoimmune og neurodegenerative sygdomme som fx Parkinsons sygdom.

Mange patienter og pårørende efterspørger, hvad de selv kan gøre, når de får diagnosen Parkinsons sygdom. En

vigtig egen-indsats er styrke- og konditionstræning. Flere og flere videnskabelige undersøgelser understreger det funktionsløft, som fysisk træning kan give parkinsonpatienten både mht. fysik men også velvære og kognition.

Megen forskning er i dag fokuseret på at udvikle en behandling, som kan bremse udviklingen af Parkinsons sygdom. For at vise, en behandling bremser sygdomsudviklingen, har man brug for en biomarkør for diagnose men også for sygdommens sværhedsgrad og udvikling. Her er forskerne også godt på vej, men endnu ikke i mål.

Til slut bringes sidste nyt om behandling med stamceller.

God læselyst!

Med venlig hilsen

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

Astrid Blom, direktør
ab@parkinson.dk



NYT OM PARKINSONFORSKNING

Immunsystemet og Parkinsons sygdom

RESUMÉ

Neuro-inflammation er en del af sygdomsprocesserne ved Parkinsons sygdom. Hjernens immunceller benævnes mikroglia. Mikroglia reagerer på vævsskade, og aktiveres af giftige klumper af proteinet alfa-synuklein, som frigøres fra døende dopaminnervceller. Aktiveret mikroglia producerer pro-inflammatoriske substanser som TNF (Tumor Necrosis Factor), der forårsager yderligere vævsskade, og en ond cirkel er sat i gang. TNF forekommer i høj koncentration i blod, rygmarvsvæske og hjernen hos parkinsonpatienter overensstemmende med, at TNF har en rolle i tabet af dopaminnervceller.

T-celler er en del af det perifere immunsystem, men T-celler infiltrerer også hjernen og medvirker til celledød ved Parkinsons sygdom. Præcist hvordan perifere immunceller forårsager skade på nervceller, står endnu ikke helt klart.

Formålet med at forstå den inflammatoriske proces ved Parkinsons sygdom er bl.a. at udvikle ny medicin, der kan forhindre eller forsinke sygdomsudviklingen.

Det fremhæves, at fysisk træning 20 minutter om dagen kan mindske inflammation. Hvilken form er ikke afgørende. Det vigtigste er at være fysisk aktiv.

HVILKEN ROLLE SPILLER IMMUNSYSTEMET FOR PARKINSONS SYGDOM?

Immunsystemet er kroppens forsvar mod indtrængende mikroorganismer som virus, bakterier og svampe. Men immunsystemet spiller også en rolle ved en lang række sygdomme, som ikke direkte er forårsaget af indtrængende mikroorganismer. Immunsystemet kan angribe kroppens egne celler. Det sker ved såkaldt autoimmune sygdomme, fx kroniske inflammatoriske tarmsygdomme som colitis ulcerosa og morbus Crohn. Immunsystemet er desuden involveret i allergiske reaktioner som astma og cøliaki (glutenallergi) og i bekæmpelse af kræftceller. Videnskabelige studier har vist, at personer i behandling med anti-inflammatoriske præparater som Ibuprofen har lidt mindre tilbøjelighed til at få Parkinsons sygdom. Det gælder dog personer, der tidligt i livet har været i langvarig behandling, ikke personer, som senere i livet tager Ibuprofen fx pga. hofte smerter. Man taler om et 'vindue', et afgrænset



tidsrum, hvor Ibuprofen nedsætter risikoen for Parkinsons sygdom ved at dæmpe en inflammation (betændelsestilstand).

Immunsystemet spiller ikke blot en rolle for årsagen til Parkinsons sygdom, men også for udviklingen af Parkinsons sygdom. I en stor gruppe ny-diagnosticerede parkinsonpatienter på 230 personer fandt forskerne, at en høj koncentration af pro-inflammatoriske cytokiner i blodet, herunder TNF (Tumor Necrosis Factor, se nedenfor), var associeret med en hurtigere progression af motoriske symptomer og kognitive udfordringer, sammenlignet med en gruppe med en mere anti-inflammatorisk profil af såkaldte cytokiner.

NYT OM PARKINSONFORSKNING - Immunsystemet og Parkinsons sygdom

Cytokiner er immunaktive signalstoffer. Cytokiner produceres af mikroglia, som er hjernens immunceller, og desuden af perifere immunceller som T-celler.

Med andre ord er forskerne blevet opmærksomme på, at immunsystemet indgår som en væsentlig del af sygdomsprocesserne ved Parkinsons sygdom. Det samme gælder Alzheimer-demens og dissemineret sklerose. Erkendelsen af immunsystemets betydning åbner mulighed for nye behandlinger.

HVAD ER INFLAMMATION?

Inflammation er betegnelsen for den reaktion, som immunsystemet fremkalder ved indtrængende mikroorganismer, eller i vævet ved overbelastning, ved autoimmune sygdomme eller Parkinsons sygdom. Ved inflammation aktiveres en række immunceller og forskellige typer af proteiner, der cirkulerer i blodbanen og lymfen.

HVAD ER IMMUNSYSTEMET?

Immunsystemet er komplekst og består af mange forskellige typer af celler, proteiner og organer som lymfeknuder, knoglemarv, milt og thymus (bristen). Immunsystemet kan opdeles i *hjernens immunsystem* og *det perifere immunsystem*, som fremkalder inflammation i kroppen.

HVORDAN REAGERER HJERNENS IMMUNSYSTEM OG DET PERIFERE IMMUNSYSTEM VED PARKINSONS SYGDOM?

MIKROGLIA

Hjernens immunceller benævnes mikroglia og er en anden type immunceller end dem, der findes i det perifere immunsystem. Mikroglia optræder i en dobbeltrolle: Negativt som *aktiveret* mikroglia, der kan medvirke til, at nerveceller dør ved at frigøre skadelige substanser som inflammatoriske cytokiner (se nedenfor), og mere positivt som faktorer, der reparerer væv ved at frigive anti-inflammatoriske cytokiner og vækstfaktorer. Mikroglia er desuden i stand til at "æde" døde celler.

Et af de første tegn på, at inflammation i hjernen spiller en rolle for sygdomsprocesserne ved Parkinsons sygdom, fremkom allerede i 1988, hvor forskerne beskrev tilstedeværelse af aktiveret mikroglia i hjernevæv fra afdøde personer med Parkinsons sygdom. De aktiverede mikroglia var især lokaliseret i basalganglierne, de områder i hjernen, der indeholder de dopaminnervoceller, som går til grunde ved Parkinsons sygdom.

Aktiveret mikroglia frigiver skadelige proteiner, kaldet cytokiner, herunder *Tumor Necrosis Factor (TNF)*, se nedenfor. Forskellige typer af cytokiner er blevet påvist i basalganglierne i væv fra afdøde parkinsonpatienter – i de samme områder i hjernen, hvor forskerne i 1988 fandt aktiveret mikroglia – og i rygmarvsvæske fra patienter med Parkinsons sygdom. Nyere forskning med PET-skanninger har desuden påvist aktiveret mikroglia i parkinsonpatienters hjerner allerede tidligt i sygdomsudviklingen.



Formentlig igangsættes en ond cirkel af skadelige processer, der forstærker hinanden: Døende dopaminnervoceller frigør giftige klumper af proteinet alfa-synuklein. Herved aktiveres mikroglia, som reagerer på vævsskade og producerer pro-inflammatoriske substanser, der bidrager til yderligere celledskade.

T-CELLER

T-celler (T-lymfocytter) er en del af det perifere immunsystem. T-celler infiltrerer desuden hjernen ved Parkinsons sygdom. Der er påvist T-celler i større antal i hjernens substantia nigra (sorte substans) hos afdøde parkinsonpatienter end hos kontrolpersoner. Det drejer sig både om såkaldte *hjælper-T-celler* og *dræber-T-celler*. Substantia nigra, den sorte substans, er det område i hjernestammen, hvor dopaminneveceller er lokaliseret.

Forskerne konkluderer, at T-celler kan passere over blod-hjernebarrieren og fremme en pro-inflammatorisk tilstand, som kan medvirke til celledød ved Parkinsons sygdom. Præcist hvordan perifere immunceller forårsager skade på nerveceller, står dog endnu ikke helt klart.



TNF (TUMOR NECROSIS FACTOR)

Som nævnt er der i hjernevæv fra afdøde med Parkinsons sygdom påvist immunceller, både aktiveret mikroglia og T-celler. Det viser, at inflammation er en del af sygdomsprocessen. Desuden er der i hjernevæv fra afdøde med Parkinsons sygdom påvist cytokiner, som er immunaktive signalmolekyler produceret af mikroglia.

En af de vigtigste inflammatoriske cytokiner, forskerne har kendskab til, er *Tumor Necrosis Factor* (TNF), som bl.a. findes i høje koncentrationer hos personer med autoimmune sygdomme, fx inflammatoriske tarmsygdomme.

Flere studier viser, at TNF også forekommer i høj koncentration i blod, rygmarvsvæske og hjerne hos parkinsonpatienter. Det stemmer overens med, at TNF spiller en rolle for tabet af nerveceller. Tesen bestyrkes af dyreforsøg, som viser, at dopamin nervecelledøden kan mindskes, hvis det (skadelige) cirkulerende pro-inflammatoriske TNF neutraliseres.

TNF findes således i to forskellige former, en pro-inflammatorisk form, der cirkulerer i kroppen (den skadelige form) og en anden form, der sidder på cellemembranen. De fleste studier viser, at den "gode" form, der sidder på cellemembranen, er vigtig for at bekæmpe infektion. Flere lægemidler til behandling af autoimmune sygdomme binder begge former for TNF. Et sådant lægemiddel er adalimumab, der hæmmer begge former for TNF og således reducerer inflammation, men også øger risikoen for forværring af kronisk infektion som leverbetændelse eller tuberkulose.

Derfor er forskernes fremtidsmål at udvikle præparater, der kun neutraliserer den skadelige form for TNF.



Dyreforsøg viser, at dopamin nervecelledøden kan mindskes, hvis det (skadelige) cirkulerende pro-inflammatoriske TNF neutraliseres.

NYE BEHANDLINGER MED KENDTE PRÆPARATER

Ved Parkinsons sygdom klumper proteinet alfa-synuklein sig sammen i dopaminnerveceller og forårsager nervecelledød. Processen kan aktivere mikroglia, som foranlediger yderligere skade, bl.a. produktion af TNF. Desuden findes i blodet immunceller af forskellig type, som signalerer til hjernen.

Spørgsmålet er, hvilke processer udviklingen af ny behandling bør sigte mod.

Cure Parkinson's er en stor velgørenhedsfond, som indsamler penge til at standse eller forsinke udviklingen af Parkinsons sygdom. På YouTube kan man finde en video, hvor tre forskere og en patient diskuterer betydningen af inflammation for Parkinsons sygdom.

Link: www.youtube.com/watch?v=qFHX_d5ZBcl

NB: Spring over den første reklame i videoen.

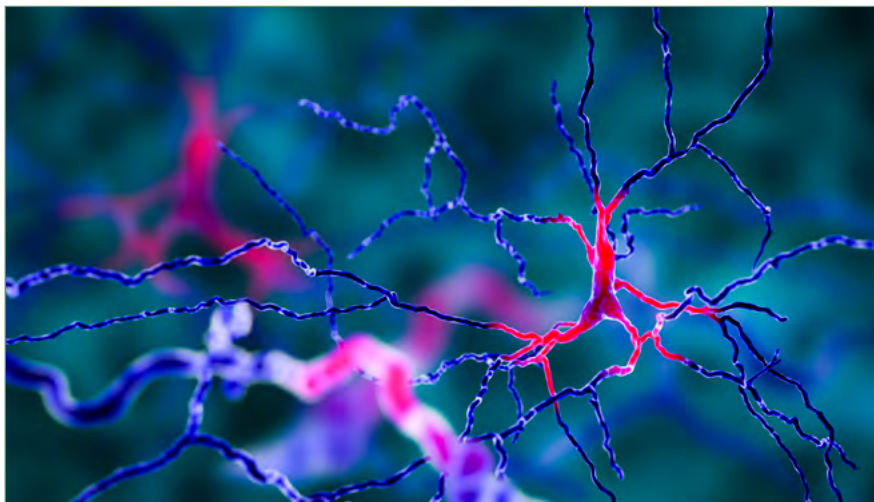
Formålet er dels at forstå betydningen af inflammation som en del af sygdomsprocesserne ved Parkinsons sygdom, dels at udvikle ny medicin til behandling af Parkinsons sygdom for at forhindre eller forsinke sygdomsudvikling.

PRISMS-PD-studie

Mikroglia's produktion af TNF medfører som nævnt et kronisk neuro-inflammatorisk respons, som er associeret med Parkinsons sygdom men også Alzheimer-demens og dissemineret sklerose.



Ifølge forskeren Malu Tansey undersøger et aktuelt studie, om behandling med anti-TNF-præparatet adalimumab kan forhindre eller forsinke udvikling af Parkinsons sygdom hos personer med prodromal parkinson.



Dopaminnervecelle, tab af disse nerveceller udløser Parkinsons sygdom

Antistoffer mod TNF kan dæmpe inflammation i hjernen, og i forbindelse med Alzheimers sygdom er flere studier med antistoffer mod TNF i gang. Håbet er at kunne udføre lignende studier med parkinsonpatienter i de kommende år. Adalimumab er et sådant antistof mod TNF, der allerede bruges til behandling af autoimmune sygdomme.

Ifølge forskeren Malu Tansey undersøger et aktuelt studie, om behandling med anti-TNF-præparatet adalimumab kan forhindre eller forsinke udvikling af Parkinsons sygdom hos personer med prodromal parkinson. Typisk vil personer med prodromal parkinson i form af RBD (REM Sleep Behavior Disorder, forstyrrelser i REM-søvnen (drømmesøvnen)) senere få motoriske parkinsonsymptomer og dermed egentlig Parkinsons sygdom.

Studiet omfatter to grupper. Den ene får behandling med adalimumab og den anden placebo. Begge grupper undersøges for inflammation, T-celle funktion og udslip af alfa-synuklein i bl.a. blod. Forskerne omtaler studiet som et forsøg på sekundær prævention (forebyggelse), dvs. man forsøger at undgå, at prodromal parkinson udvikler sig til egentlig Parkinsons sygdom med motoriske og non-motoriske symptomer. Studiets formål er altså at sætte sygdomsprocessen i stå.

NYT OM PARKINSONFORSKNING - Immunsystemet og Parkinsons sygdom

AZA-PD-studie

Perifere immunceller som T-celler (se ovenfor) og cytokiner i blodet i form af TNF bidrager sandsynligvis også til den inflammation, man ser i hjernen, uden at det er klarlagt præcist hvordan.

Formålet med AZA-PD-studiet er at undersøge, om behandling med immunsupprimerende medicin, fx azathioprin, kan bremse udviklingen af Parkinsons sygdom.

Azathioprin er et meget anvendt immunsupprimerende præparat med en acceptabel sikkerhedsprofil, og ge-

nerelt tåles det godt af ældre mennesker. Azathioprin rammer meget bredt ved at reducere antallet af hvide blodlegemer, herunder T-celler. Dermed mindskes inflammationen, hovedsageligt i det perifere immunsy- stem udenfor hjernen.

60 personer med tidlig Parkinsons sygdom deltog i studiet. Halvdelen fik azathioprin, den anden halvdel placebo. Personerne blev fulgt over 12 måneder mht. motoriske og non-motoriske symptomer samt forskellige immun-markører. Studiet AZA-PD er færdigt, og analyserne i gang, men resultaterne er endnu ikke publiceret.

TARM-HJERNE-AKSE (GUT-BRAIN AXIS)

Sygdomsprocessen ved Parkinsons sygdom kan begynde i tarmen og brede sig til hjernen via vagusnerven, immunsystemet og/ eller mikrobiomet.

Tarmens mikrobiom er de mikroorganismer, som lever i mave-tarm-kanalen, herunder bakterier, virus og svampe. En to-vejs-kommunikation mellem hjernen og mave-tarm-kanalen kaldes tarm-hjerne-aksen (gut-brain axis). Tarm-hjerne-aksen består af immunsystemet, vagusnerven og bakterielle metabolitter og produkter.

Vagusnerven forbinder mave-tarm-kanalen med hjerne- stammen. Alfa-synuklein, som danner giftige klumper ved Parkinson sygdom, kan vandre fra tarmens nerveender via vagusnerven til hjernestammen og substantia nigra, den sorte substans, hvor dopamin-nervecellerne er lokaliseret. Hvis alfa-synuklein-klumperne bliver optaget i dopamin-nervecellerne, går nervecellerne til grunde, og Parkinsons sygdom udvikles.

Parkinson-patienter har en anden mikrobiom sammensætning end raske kontroller. Ændringer i mikrobiomet, kaldet dysbiosis, er forbundet med ændret gennemtrængelighed af både tarmvæggen og blod-hjerne-barrieren. Det øger risikoen for, at mikrobiom produkter kan spredes og direkte eller indirekte via stimulering af det perifere

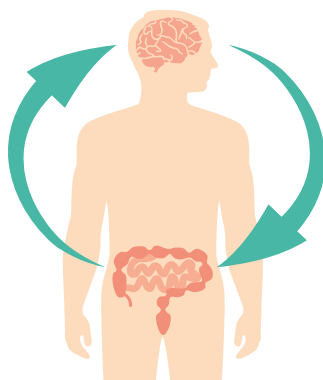
immunsystem fremkalde den neuro-inflammation, der er en del af sygdomsprocesserne ved Parkinsons sygdom.

HVAD KAN PARKINSONPATIENTER SELV GØRE?

Fysisk aktivitet, neuro-inflammation og Parkinsons sygdom

Fysisk aktivitet kan nedregulere pro-inflammatoriske faktorer og neuro-inflammation i hjernen. Samtidig opregulering af vækstfaktorer virker beskyttende på nerveceller og fører til færre skader på nerveceller. Fysisk aktivitet er en naturlig anti-inflammatorisk indsats, der kan forbedre hjernens funktion.

Forskeren Malu Tansey nævner i YouTube videoen omtalt ovenfor, at fysisk træning 20 minutter om dagen kan mindske inflammation. Hvilken form er ikke afgørende, det vigtigste er at være fysisk aktiv.



Fysisk træning 20 minutter om dagen kan mindske inflammation. Hvilken form er ikke afgørende, det vigtigste er at være fysisk aktiv.



FYSISK TRÆNING SOM MEDICIN TIL PARKINSONPATIENTER

Forskere fra Aarhus Universitet har i år publiceret en oversigtsartikel, der gennemgår de bedste videnskabelige studier af effekten af fysisk aktivitet og motion på risikoen for at få Parkinsons sygdom, den sygdomsmodificerende effekt og symptomdæmpende effekt.

Langt de fleste studier viser, at motion er sikkert at udføre og har få bivirkninger, som kan være smerte, overbelastning, svimmelhed, fald og forværring af tidligere skader.

En metaanalyse fra 2018, som indgår i den århusianske oversigtsartikel, skelner mellem total fysisk aktivitet og moderat til hård fysisk aktivitet. Total fysisk aktivitet er enhver form for fysisk aktivitet fx let gang, rengøring og også konditions træning. Moderat til hård fysisk aktivitet er egentlig konditions- og styrketræning. Moderat fysisk aktivitet/motion defineres ofte som pulsstigning til ca. 60% af maksimal puls, og hård fysisk aktivitet som ca. 80% af maksimal puls. Den maksimale puls er 220 minus personens alder.



LINK:

Forskere: Motion bør udskrives som medicin til Parkinson-patienter: Link: health.au.dk/display/artikel/forskere-motion-boer-udskrives-som-medicin-til-parkinsons-patienter

(Den danske ordning med vederlagsfri fysioterapi fungerer som lægeordineret træning, pointen er, at træningen skal være tilpasset den enkelte patient red.)

Se også Parkinson Nyt juni 2024: Motion hjælper – og kan måske forebygge parkinson, s 24.

RISIKOREDUKTION

Overbevisende forskningsresultater blev vist i metaanalysen fra 2018 med 544.336 deltagere inklusiv 2192 med Parkinsons sygdom, alle fulgt i gennemsnit i 12 år. Et højt niveau af total fysisk aktivitet og moderat til hård fysisk aktivitet nedsatte risikoen for at få Parkinsons sygdom med 21-29%.

Ydermere fandt forskerne en dosis-respons-effekt af fysisk aktivitet for hver stigning på 10 MET-timer/ uge. Ved total fysisk aktivitet faldt risikoen for Parkinsons sygdom blandt mænd med 10% og ved moderat til hård fysisk aktivitet med 17% for hver stigning på 10 MET-timer/ uge. Med andre ord jo mere og jo hårdere, man træner, desto mere falder risikoen for at få Parkinsons sygdom.

For udregning af MET = Metabolic equivalent of task (MET):

Link: en.wikipedia.org/wiki/Metabolic_equivalent_of_task

Se tabellen for fysisk aktivitet.

Ovennævnte gælder for mænd, kun få af de første studier inkluderede kvinder. Men i nyere studier er høj fysisk aktivitet for kvinder også associeret med nedsat risiko for Parkinsons sygdom.

NYT OM PARKINSONFORSKNING - Fysisk træning som medicin til parkinsonpatienter

SYGDOMSMODIFICERENDE EFFEKT

Data bliver mere usikre, når der efterspørges en sygdomsmodificerende effekt. Ved en sygdomsmodificerende effekt menes en aktivitet/behandling, som bremser eller stopper sygdomsudviklingen. Det kan kun ske ved at forhindre yderligere tab af dopamin-nerveceller.



For at svare på det kræves flere og større og længerevarende kliniske undersøgelser, men også en biomarkør for Parkinsons sygdom, der kan belyse, om en given behandling standser sygdomsprocessen. Flere sådanne biomarkører er aktuelt til rådighed, men indtil videre synes de kun anvendelige som diagnostiske indikatorer for tidlig Parkinsons sygdom.

I dyreforsøg med rottemodeller af Parkinsons sygdom er vist, at aerob træning dvs. pulstræning/konditionstræning kan beskytte dopamin-nerveceller mod at gå til grunde.

Det er vanskeligere at vise i kliniske undersøgelser med parkinsonpatienter. Flere studier viser ganske vist, at moderat til hård fysisk træning tre-fire dage per uge kan stabilisere eller forbedre motoriske symptomer ved tidlig Parkinsons sygdom. To års styrketræning kan også føre til reduktion i parkinson motoriske symptomer, forbedre muskelstyrke, mobilitet og kognition, sammenlignet med en kontrolgruppe.

Men vi ved stadig for lidt om den bagvedliggende mekanisme. Er der tale om en egentlig neuroprotektiv effekt med beskyttelse af dopamin-nerveceller, eller er der tale om, at fysisk træning udelukkende har en symptomdæmpende effekt, i lighed med parkinson-medicin, uden indflydelse på sygdomsforløbet?

Link: parkinson.dk/wp-content/uploads/2024/04/Nyt-om-parkinsonforskning-nr-11-04.24.pdf

Se også nedenfor: *DDC som biomarkør for Parkinsons sygdom.*

SYMPTOMATISK EFFEKT

Der er derimod ingen tvivl om, at fysisk træning har en symptomdæmpende effekt og kan forbedre en lang række parkinsonsymptomer, herunder gang-distance, balance og andre motoriske symptomer. Konditions- og styrketræning kan også forbedre kognition, søvn og livskvalitet.

I aktuelle oversigtsartikel anbefales konditionstræning 3-5 gange/uge (20-60 minutter med moderat intensitet) og styrketræning 2-3 gange/uge.



KONKLUSION

Overbevisende forskningsresultater viser, at fysisk træning kan reducere risikoen for Parkinsons sygdom med 21-29%. Fysisk træning har desuden på flere områder en tydelig symptomdæmpende effekt. Evidens for en sygdomsmodificerende og neuroprotektiv effekt er derimod langt mindre tydelig og kræver flere, større og længere varende kliniske undersøgelser med inklusion af en af de biomarkører for Parkinsons sygdom, som nu er til rådighed.



NYT OM PARKINSONFORSKNING

Korte nyheder

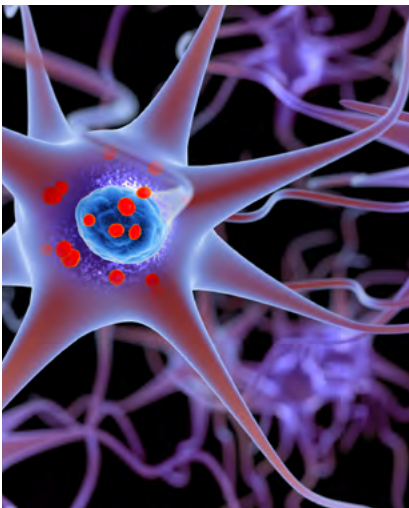
DDC (DOPA DECARBOXYLASE), NY BIOMARKØR FOR PARKINSONS SYGDOM

KENDT BIOMARKØR FOR PARKINSONS SYGDOM

Ved Parkinson sygdom sker der en sammenklumpning af proteinet alfa-synuklein. Klumperne er giftige for bl.a. dopaminnerveceller, som går til grunde. Herved frigives alfa-synuklein fra dopaminnervecellerne til blod og rygmarvsvæske, men proteinet vil også blive optaget af andre nerveceller, hvorved sygdommen breder sig.

Forskere har indenfor de seneste år vist, at klumper af alfa-synuklein i rygmarvsvæske og blod er biomarkør for diagnosen Parkinsons sygdom. Analyserne er dog ikke helt enkle at sætte op. Undersøgelser for alfa-synuklein finder sted i forskningsøjemed, men er endnu ikke etableret i parkinson-klinikker.

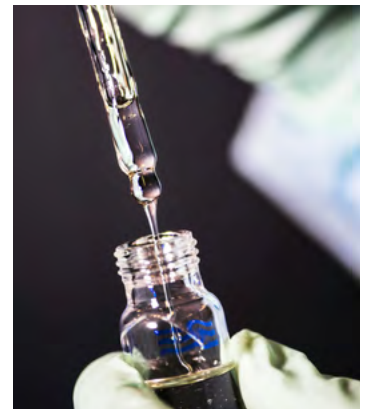
Link: parkinson.dk/wp-content/uploads/2024/04/Nyt-om-parkinson-forskning-nr-11-04.24.pdf



HVAD FORSTÅR MAN VED EN BIOMARKØR?

En biomarkør er en målbar indikator for en biologisk tilstand eller sygdom. Fx indikerer forhøjet PSA (prostata-specifikt antigen) prostatakræft. Påvisning af alfa-synuklein-klumper i blod eller rygmarvsvæske indikerer Parkinsons sygdom, også tidligt i sygdommen, før de motoriske symptomer viser sig. Biomarkører kan altså bruges til at stille en diagnose på et tidligt tidspunkt.

Håbet er, at biomarkører for Parkinson sygdom også kan bruges til at monitorere udvikling af sygdommen dvs. sværhedsgrad og prognose.



DDC, NY BIOMARKØR FOR PARKINSONS SYGDOM

Forskere fra bl.a. Danmark har analyseret blodprøver, urinprøver og rygmarvsvæske fra 4.877 personer fra 12 forskellige lande. Nogle forsøgspersoner havde Parkinsons sygdom, andre prodromal Parkinsons sygdom, mens en tredje gruppe var bærere af kendte risikogener for Parkinsons sygdom. Prodromal Parkinsons sygdom er Parkinsons sygdom, før de motoriske symptomer viser sig. Typiske tegn er søvnforstyrrelser i form af REM Sleep Behavior Disorder (RBD) og tab af lugtesans. Symptomerne er relativt uspecifikke, hvorfor diagnosen prodromal Parkinsons sygdom blev påvist med en skanning, der viste tab af dopaminnerveceller.

Som led i dette arbejde fandt forskerne en ny biomarkør, enzymet DDC (Dopa DeCarboxylase) der forekom i høje koncentrationer i urin og rygmarvsvæske men ikke i blod fra personer med ny-diagnosticeret Parkinsons sygdom, som endnu ikke var startet på behandling med parkinson-medicin, og personer med prodromal Parkinsons sygdom samt bærere af kendte risikogener for Parkinsons sygdom.

NYT OM PARKINSONFORSKNING - DDC (Dopa DeCarboxylase), ny biomarkør for Parkinsons sygdom

Forskerne fandt også, at niveauet af DDC i rygmarsvæsken korrelerede med symptomernes sværhedsgrad for patienter, der endnu ikke fik medicinsk behandling. Forskerne konkluderede, at DDC i urin og rygmarsvæske er en lovende diagnostisk og prognostisk markør for personer med ny-diagnosticeret og ikke-behandlet Parkinsons sygdom og prodromal parkinson.

DDC er et enzym, der stimulerer omdannelsen af levodopa til dopamin. Ved Parkinsons sygdom falder niveauet af dopamin. Spørgsmålet er, om det forhøjede niveau af DDC i rygmarsvæske og urin er en konsekvens af tabet af nerveceller, eller snarere en kompensatorisk opregulering pga. lavt dopaminniveau?

Uanset det kan DDC i urin og rygmarsvæske bruges som diagnostisk markør for Parkinsons sygdom, før patienten behandles med levodopa. Det er straks mere usikkert, om DDC kan anvendes som markør for sygdommens udvikling og sværhedsgrad, når behandling med levodopa-præparater er iværksat, eller hvis man skal vurdere effekten af en potentiel neuroprotektiv behandling.

DDC's involvering i dopamin-syntesen dvs. omdannelsen af levodopa til dopamin stiller spørgsmål ved den indflydelse, behandling med parkinson-medicin i form af levodopa har på koncentrationen

af DDC i blod, rygmarsvæske og urin. Muligheden/risikoen for, at den høje koncentration af DDC i blod og rygmarsvæske skyldes den medicinske behandling, kan ikke udelukkes.

Med den nuværende viden kan DDC derfor næppe bruges som biomarkør for Parkinsons sygdom, hvis patienterne er i behandling med levodopa medicin.



KONKLUSION

Det aktuelle studie tyder på, at påvisning af forhøjet DDC i urin og rygmarsvæske er en egnet biomarkør for diagnosen prodromal Parkinsons sygdom eller Parkinsons sygdom tidligt i forløbet, før indsættelse af medicinsk behandling. Forhøjet niveau i rygmarsvæsken korrelerer med sygdommens sværhedsgrad, så længe medicinsk behandling ikke er indledt. Studiet bør dog valideres. Det vil sige, at andre studier skal vise samme resultater.

Mere usikkert er, om DDC kan bruges som biomarkør for udviklingen og sværhedsgraden af Parkinsons sygdom, når behandling med levodopa-præparater er i gang. Langt de fleste parkinson-patienter får behandling med levodopa umiddelbart efter, eller få år efter, at diagnosen er stillet. Muligheden/risikoen for, at den høje koncentration af DDC i blod og rygmarsvæske på dette tidspunkt skyldes den medicinske behandling, kan ikke udelukkes.



NYT OM PARKINSONFORSKNING Korte nyheder

BEHANDLING MED STAMCELLER. HVOR LANGT ER VI?

LINK:

dagensmedicin.dk/bane-brydende-parkinsonsfoe-soeg-med-stamcelleterapi-lover-godt/

lunduniversity.lu.se/article/update-stem-pd-clinical-trial-stem-cell-based-transplant-parkinsons-disease

Stamcellebehandling har været længe undervejs. Sikkerheden af en sådan behandling undersøges nu i Sverige i en videnskabelig undersøgelse i et såkaldt et fase 1-forsøg under ledelse af svenske, engelske og danske forskere herunder den danske forsker, Agnete Kirkeby.

Fire patienter har modtaget transplantater i begge sider af hjernen med dopaminneveceller udviklet fra stamceller. Data fra forsøget er endnu ikke publiceret, men en patient har stået frem og fortalt om vellykket behandling med god effekt på hans parkinsonsymptomer.

Agnete Kirkeby fortæller i et interview i Dagens Medicin juni 2024 ”Vi har set via hjernescanninger, at de indsatte dopaminproducerende celler er begyndt at producere dopamin, hvilket var sigtet i dette fase 1-forsøg, som også skulle undersøge sikkerheden af behandlingen. De første fire patienter modtog i løbet af sidste år hver en transplantation med syv mio. dopaminproducerende celler, og nu går vi videre med næste del af forsøget, hvor yderligere fire patienter skal modtage det dobbelte antal celler.”



Agnete Kirkeby tilføjer:

”Den første dosis var vurderet ud fra prækliniske studier til at være høj nok til at få en klinisk effekt, men formentlig ikke høj nok til at opnå maksimal effekt. Derfor fordobler vi nu dosis, efter det har vist sig, at behandlingen med den lave dosis ikke viste tegn på alvorlige bivirkninger. Udfordringen med denne type behandling er, at effekten er langsom, så vi forventer først at se de første tegn på effekt efter 12 mdr. og den fulde effekt efter 24 til 36 mdr.”

HVIS DU VIL VIDE MERE OM BEHANDLING MED STAMCELLER, SE LINKS TIL E-AVISER PÅ PARKINSONFORENINGENS HJEMMESIDE:

parkinson.dk/wp-content/uploads/2023/08/Nyt-om-parkinsonforskning-nr-1-foraar-2020-Stamceller.pdf

parkinson.dk/wp-content/uploads/2021/09/Nyt-om-Parkinsonforskning-nr-6-september-2021.pdf

