

3 # 13/5 - 2024 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

ENKEL TEST OCH REGISTRERING

- **Hudtest för tidig upptäckt**

Ett enkelt hudbiopsitest kan upptäcka en onormal form av alfa-synuklein med hög noggrannhet hos individer med neurodegenerativa sjukdomar som Parkinsons sjukdom (PD). Forskarna är hoppfulla om att testet - som identifierar fosforylerat alfa-synuklein (P-SYN) med 95,5% noggrannhet - kommer att påskynda inte bara tidig identifiering av synukleinopater utan också bidra till utveckling av läkemedel. "Varje år finns det nästan 200 000 människor i USA som står inför en diagnos av Parkinsons sjukdom, demens med Lewy-kroppar och relaterade sjukdomar", säger studieutredaren Christopher Gibbons, MD, professor i neurologi vid Harvard Medical School i Boston, Massachusetts, i ett pressmeddelande. Synukleinopater, som påverkar uppskattningsvis 2,5 miljoner människor i USA, är progressiva neurodegenerativa sjukdomar med varierande prognoser, så att identifiera en pålitlig diagnostisk biomarkör är en "brådskande ouppfylld prioritet", noterade forskarna. Störningarna delar vissa symtom som skakningar och kognitiva förändringar och alla kännetecknas av att P-SYN, ett onormalt protein, kan påvisas i hudnervernas fibrer. Studien inkluderade 428 vuxna i åldern 40-99 år (medelålder, 70 år) rekryterade från 30 neurologpraktiker över hela USA, med 277 diagnostiserade med PD, DLB, MSA. Det inkluderade också en kontrollgrupp på 120 deltagare utan symtom som tyder på synukleinopati. **Källa: Medscape, 26 mars 2024.**

- **Appar i vården**

Västra Götalandsregionen, VGR, arbetar för att släppa en egenutvecklad app för Parkinson-

patienter. Tidigare har regionen lanserat migränappen och epilepsiappen. Vid användartesterna får ett antal patienter testa appen. Då studeras vad som fungerar bra i appen och vad testanvändarna hakar upp sig på.

- Så klart vi vill också veta om testpersonerna ser ett värde i att använda funktionerna i appen. Patienterna kan använda apparna för att lägga in information eller göra självskattningstester, som vården sedan använder för att följa upp patienternas behandlingar och sjukdomsförlopp.



Ska apparna spara pengar för vården - eller har ni sett ett behov hos patienterna?

- Det är en kombination. Det handlar om att lägga våra resurser på de patienter som verkligen behöver hjälp eller vård. Planen är att personer som inte är så sjuka eller är inne i en "bättre" period ska kunna rapportera in olika parametrar via en app istället för att besöka en läkare, säger Sofia Juhlin Swärd ägare av Migränappen i VGR.

Det viktiga är att samla in data om sjukdomsförloppet, så att personalen inom sjukvården kan få en tydlig bild över sin patient.

Källa: Dagens Samhälle

- **Metod för diagnostik**

Parkinsons sjukdom (PD) är den näst vanligaste neurodegenerativa sjukdomen efter Alzheimers sjukdom (AD) medan Lewy body-demens (DLB) är den näst vanligaste typen av demens efter AD. DLB-patienter visar ett flertal symptom såsom en gradvis försämring av

3 # 13/5 - 2024 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

mentala förmågor och visuella hallucinationer. De visar också, i likhet med PD-patienter, symptom som stela muskler, långsamma rörelser, gångsvårigheter och ofrivilliga darrningar. Patologiskt karakteriseras både DLB och PD av en onormal uppbyggnad av proteiner i hjärnan som kallas för Lewykroppar. Det är en utmaning att kliniskt differentiera DLB från PD då symptomen är så pass överlappande. Eftersom diagnosen baseras på kliniska symptom får patienten ofta en felaktig diagnos. Det finns ett stort behov av att utveckla en tillförlitlig diagnosmetod för DLB och PD – både för att kunna tillhandahålla rätt behandling till patienterna och för att kunna utveckla nya behandlingsstrategier. Under det senaste decenniet har det utvecklats nya diagnosmetoder för neurodegenerativa sjukdomar. En mycket populär metod bland dessa kallas för ultrakänslig Real Time-Quaking Induced Conversion (RT-QuIC).



RT-QuIC har visat lovande resultat för AD, PD och DLB. RT-QuIC utvecklas runt om i världen både på några sjukhus i Europa och globalt för att kunna använda metoden till rutindiagnostik av patienter. Det finns ett stort behov av att utveckla denna metod även i Sverige. Forskarna ämnar utveckla RT-QuIC-metoden vidare med mycket hög specificitet och känslighet genom att använda ryggmärgsvätska, CSF, från patienter och kontrollprov. Tanken är att utveckla ett fungerande, reproducerbart och optimerat protokoll för RTQuIC-analys för både DLB och PD med

mycket hög känslighet och specificitet. Utöver att utveckla metoden vidare planerar de också att överföra RT-QuIC för rutindiagnostik på Karolinska Institutet och Karolinska sjukhuset. **Rakesh Kumar, Karolinska Institutet, har erhållit 200 000 kronor från Parkinsonfonden, för projektet ” Diagnos Parkinsons sjukdom med hjälp av ultrakänslig real time quaking induced conversion (RT-QuIC) metod.”**

TRÄNING OCH SJUKDOMSUTVECKLING

- **Träning som medicin**

Parkinsons sjukdom (PD) är en obotlig och progressiv neurologisk störning som leder till skadliga motoriska och icke-motoriska konsekvenser. För närvarande kan inga farmakologiska medel förhindra PD-utveckling eller -progression, samtidigt som farmakologiska symptomatiska behandlingar har begränsade effekter i vissa domäner och orsakar biverkningar. Behovet av åtgärder som förhindrar, bromsar, stoppar eller mildrar sjukdomen är därför stort. Träning är säkert och utgör en hörnsten i PD-rehabilitering, men träning kan ha ännu mer grundläggande fördelar som kan förändra klinisk praxis. I PD stöder den befintliga kunskapsbasen träning som (1) en skyddande livsstilsfaktor som förebygger sjukdomen (dvs primär prevention), (2) en potentiell sjukdomsmodifierande terapi (dvs sekundär prevention) och (3) en effektiv symptomatisk behandling (dvs. tertiär prevention). Baserat på aktuell evidens föreslås ett paradigmskifte som säger att träning bör förskrivas individuellt som medicin till personer med PD i ett tidigt sjukdomsstadium, vid sidan av konventionell medicinsk behandling. **Källa: Martin Langeskov-Christensen et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2024 Feb 28;jnnp-2023-332974.**

PARKINSONFONDEN *

Hennes Majestät Drottning Silvia, beskyddare av ParkinsonFörbundets Forskningsfond.
Parkinsonfonden, Box 24217, 104 51 Stockholm, Tel: 010 - 332 2262, Pg: 90 07 94-9 Bg: 900-7949
www.parkinsonfonden.se

3 # 13/5 - 2024 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

- **Strategier för behandling av neuroinflammation**

För omkring 20 år sedan samlade en kollega, Prof Hans Nissbrandt in blodprover från 440 patienter med kliniskt verifierad Parkinsons sjukdom och 186 friska kontroller. Detta material har bland annat använts för att undersöka om det finns genetiska riskfaktorer associerade med Parkinsons sjukdom. Det finns ännu mycket genetiskt material från dessa patienter tillgängligt för analys. Kollegor på neurologkliniken och institutionen för biomedicin har identifierat genvarianter som förekommer vanligt i befolkningen och som medför högre aktivitet i oxiderande enzymer i bland annat hjärnans immunförsvar. Hög aktivitet i dessa enzymer tycks försämra prognosen vid både multipel skleros och akut inflammatorisk nervsjukdom (så kallad Guillain Barré). När det genetiska materialet samlades in inhämtades också en del bakgrundsinformation från patienterna, t.ex ärflighet, miljöfaktorer och sjukdomsduration, men den kunskap som hittills saknas är hur Parkinsons sjukdom har utvecklats hos dem. Då det nu har gått lång tid finns det stora möjligheter att i efterhand kartlägga utfallet och hos de som ännu lever, få tillstånd att samla in framtida viktig information. I detta projekt kommer en ST-läkare i neurologi granska tillgänglig information från journaler och register för att kartlägga hur det gått för de patienter som lämnade genetiska prover för 20 år sedan. Resultaten kommer jämföras mellan patienter med genetiska varianter för hög eller låg aktivitet i de oxiderande enzymerna NADPH-oxidas. Resultaten kan ge information av betydelse för strategier att behandla neuroinflammation i syfte att bromsa utvecklingen av Parkinsons sjukdom. Resultat från granskningen kan också användas för att studera betydelse av andra genetiska variationer för prognos. **Filip Bergquist, Göteborgs universitet, har erhållit 200 000 kronor från Parkinsonfonden, för projektet**

- **” Clinical milestones of Parkinson’s disease in relation to genetic markers”**

BEHANDLINGAR I PIPELINEN

- **GLP1-analog med effekt**

Lixisenatid gav en liten, men potentiellt viktig, effekt mot motoriska symtom vid tidig parkinson, enligt en randomiserad fas 2-studie publicerad i New England Journal of Medicine.

Antagandet att GLP1-analoger skulle kunna ha effekt även mot Parkinsons sjukdom bygger på tidigare epidemiologiska studier som tyder på en ökad risk för sjukdomen hos typ 2-diabetespatienter, samt en lägre prevalens hos diabetespatienter som behandlas med GLP1-analoger.

Samtidigt antyds en nervskyddande effekt i djurstudier. Läkemedlen når mätbara nivåer i hjärnan, där det också finns GLP1-receptorer, och hypotesen är att GLP1-analoger kan dämpa inflammation och skydda dopaminproducerande nervceller även hos människa.

Flera substanser i gruppen studeras och har studerats, med varierande resultat. Bland de mer positiva finns en mindre fas 2-studie med exenatid som visade effekt på motoriska symtom, men bara när studiedeltagarna inte fick samtidig dopaminbehandling. Just nu studeras exenatid i en fas 3-studie i Storbritannien.

Den aktuella studien utfördes i Frankrike och forskarna undersökte effekten av GLP1-analogen lixisenatid, godkänd för att behandla diabetes typ 2.



PARKINSONFONDEN *

Hennes Majestät Drottning Silvia, beskyddare av ParkinsonFörbundets Forskningsfond.
Parkinsonfonden, Box 24217, 104 51 Stockholm, Tel: 010 - 332 2262, Pg: 90 07 94-9 Bg: 900-7949
www.parkinsonfonden.se

3 # 13/5 - 2024 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

Efter randomisering fick hälften av de 156 deltagarna i studien dagliga subkutana injektioner med lixisenatid och hälften placebo. Alla deltagare stod på samtidig behandling med dopamin. Primärt effektmått var förändring av motoriska symtom mätt med skalan MDS-UPDRS del III, som går från 0 till 132, och där ett högre värde indikerar större nedsättning.

Deltagarna hade diagnostiserats med sjukdomen för högst tre år sedan och låg på i snitt 15 poäng vid studiens start. Efter ett års behandling visade resultatet att poängen fortfarande låg på samma nivå i lixisenatidgruppen medan de ökat med 3 i placebogruppen.

Effekten kan betraktas som liten - enligt David Standaert, neurolog och professor vid University of Alabama i Birmingham, som kommenterar resultatet i en editorial till studien. Men han skriver samtidigt att det som verkligen har betydelse är den kumulativa effekten. Undviker patienterna 3 poängs försämring av sina motoriska symtom för varje år under en längre period kan behandlingen få stor betydelse.

Studien visade att skillnaden i motoriska symtom mellan grupperna låg kvar på samma nivå efter en två månader lång utsättningsperiod. Då hade lixisenatidgruppen i medel 17,7 poäng på symtomskalan och placebogruppen 20,6. **Källa: Dagens Medicin och New England Journal of Medicine. Publicerad online 3 april 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2312323**

- **Stamcellsbaserad Parkinsonstudie dubblar dosen**

STEM-PD-studien undersöker för första gången i människa en ny terapi mot Parkinsons sjukdom. Målet är att ersätta dopaminceller som gått förlorade på grund av sjukdomen med friska celler framtagna från stamceller.

Teamet bakom STEM-PD-studien meddelar nu att de fyra första patienterna har genomgått transplantation med den lägre dosen av celler (3.5 miljoner celler per hjärnhalva, 7 miljoner celler totalt). Den första av de fyra patienterna i dosgrupp ett, genomgick transplantation vid Skånes universitetssjukhus i februari 2023. Baserat på säkerhetsdata har studien fortskridit enligt plan och nästa fyra patienter i dosgrupp två ska transplanteras med en högre dos av celler (7.1 miljoner celler per hjärnhalva, 14 miljoner celler totalt). Den första patienten i dosgrupp två har nu transplanterats och de resterande 3 patienterna som ingår i den högre dosgruppen kommer att transplanteras under 2024 och följs därefter i 36 månader inom ramen för studien.



Det primära syftet med studien är att utvärdera säkerheten och tolerabilitet av stamcellsprodukten STEM-PD ett år efter transplantation. Inga oroväckande biverkningar av ingreppet har rapporterats och patienterna uppges må bra. PET-kameraavbildning visar tecken på cellöverlevnad av de transplanterade dopamincellerna, men det är ännu för tidigt att utvärdera kliniska effekter av de transplanterade cellerna.

Det sekundära syftet med studien inkluderar att utvärdera cellöverlevnad och effekt av de transplanterade cellerna. Detta görs genom PET-kameraavbildning av dopaminnivåer och genom utvärdering av kliniska undersökningar tre år efter transplantationen. **Källa: Lunds universitet**

3 # 13/5 - 2024 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

- **Parkinson subtyper**

Idiopatisk Parkinsons sjukdom (iPD) tros ha en heterogen patofysiologi, men subtyper av molekylära sjukdomar har inte identifierats. Studien visar att iPD kan stratifieras enligt svårighetsgraden av neuronal respiratorisk komplex I (CI) brist, och identifiera två framväxande sjukdomssubtyper med distinkta molekylära och kliniska profiler. Den CI-deficienta (CI-PD) subtypen står för ungefär en fjärdedel av alla fall och kännetecknas av anatomiskt utbredd neuronal CI-brist, en distinkt celltypspecifik genuttrycksprofil, ökad belastning av neuronala mtDNA-deletioner och en förkärlek för icke-tremor dominant motoriska fenotyper. Däremot uppvisar subtypen icke-CI-brist (nCI-PD) inga tecken på mitokondriell försämring utanför den dopaminerga substantia nigra och har en förkärlek för en tremordominant fenotyp. Dessa fynd utgör ett steg mot att lösa den biologiska heterogeniteten hos iPD med implikationer för både mekanistisk förståelse och behandlingsstrategier. **Källa: Flønes, I.H., Toker, L., Sandnes, D.A. et al. Mitochondrial complex I deficiency stratifies idiopathic Parkinson's disease. Nat Commun 15, 3631 (2024).**

<https://doi.org/10.1038/s41467-024-47867-4>

- **Förebygga dyskinesier m m**

Ämnen som härrar eller ökar den biologiska effekten av glukagonlik peptid-1 (GLP-1) tillhör läkemedelsgruppen antidiabetika. Det pågår nu flera kliniska studier med GLP-1-härmande substanser ("agonister") på personer med Parkinsons sjukdom (PS). Vissa studier har påvisat ett förbättrat förlopp av PS motoriska symtom, som har tillskrivits substansernas nervskyddande effekt. Det är ännu oklart om denna kategori av substanser kan förbättra effekten av dopaminverkande mediciner för PS, och/eller förebygga komplikationer som uppstår

i samband med den dopaminverkande behandlingen för PS. Målsättningen är att utvärdera huruvida GLP-1 agonister kan förebygga utvecklingen av L-DOPA-inducerade dyskinesier och motoriska fluktuationer, och klarlägga de underliggande mekanismerna.

Studierna genomförs på råttor med en toxisk skada av dopaminneuronceller. Djuren behandlas dagligen med olika doser L-DOPA i kombination med en av följande substanser (eller koksaltlösning): Liraglutid (GLP-1 receptor agonist), Linagliptin (som hämmar nedbrytning av GLP-1). Olika beteendetester används för att utvärdera motorisk funktion, dyskinesier, och motoriska fluktuationer. Därefter utförs en rad biokemiska och molekylära analyser på både djurens hjärnor och på blodprov för att kartlägga mekanismerna bakom substansernas gynnsamma verkan. I synnerhet kommer gruppen att testa hypotesen att dessa substanser har endotel-skyddande, anti-inflammatorisk, och dopamin-stabiliserande effekter. Projektet kommer att ge ny och viktig information huruvida GLP-1 agonister kan förbättra effektiviteten av den dopaminverkande behandlingen för PS och förhindra dess komplikationer. Resultaten kan komma PS-patienter till nytta inom loppet av 5 år. **Angela Cenci Nilsson, Lunds universitet, har erhållit 350 000 kronor från Parkinsonfonden, för projektet "GLP-1 agonister som en möjlig behandling för motoriska fluktuationer och dyskinesier vid Parkinsons sjukdom"**



PARKINSONFONDEN *

Hennes Majestät Drottning Silvia, beskyddare av ParkinsonFörbundets Forskningsfond.
Parkinsonfonden, Box 24217, 104 51 Stockholm, Tel: 010 - 332 2262, Pg: 90 07 94-9 Bg: 900-7949
www.parkinsonfonden.se