

4 # 23/8 - 2024 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

INTRESSANTA SUBSTANSER I PIPELINEN

- **Canцерläkemedel med potential**

Forskare har identifierat ett nytt terapeutiskt mål för Parkinsons sjukdom, nämligen proteinet Aplp1, som underlättar spridning av skadligt alfa-synuklein i hjärnan. Ett av FDA godkänt cancerläkemedel, som riktar sig mot proteinet Lag3, som interagerar med Aplp1, har visat lovande resultat vid försök att blockera spridning av alfa-synuklein i musmodeller. Forskningen indikerar möjligheten att använda existerande cancerterapi för behandling av Parkinsons sjukdom och andra neurodegenerativa tillstånd. **Källa: Johns Hopkins Medicine/Neurologi i Sverige**

- **Ferulsyra för neroprotektion**



Ferulsyra finns naturligt i spannmål, frukt, grönsaker och biprodukter. Substansen uppvisar neuroprotektiva effekter mot Parkinsons sjukdom på grund av dess antiinflammatoriska och antioxidativa egenskaper. Denna publikation går in på ytterligare detaljer om Parkinsons sjukdom och ferulsyrans neuroprotektiva egenskaper. **Källa: Samira Hassani , Abolghasem Esmaeili, The neuroprotective effects of ferulic acid in toxin-induced models of Parkinson's disease: A review, Ageing Res Rev. 2024 Jun;97:102299.**

- **Reglering av överförda gener**

Centrala nervsystemets begränsade kapacitet för läkning av skador har stimulerat till omfattande forskning för att hitta nya terapeutiska strategier vid hjärnsador. Eftersom generna för många tillväxtfaktorer och neurotransmittorsyntetiserande proteiner är kända, öppnas möjligheten att försöka rekonstruera neuronala nätverk efter skada, med hjälp av genöverföring. Man har beräknat att det finns minst 20 000 patienter med Parkinsons sjukdom i Sverige och varje år diagnostiseras ca 2000 nya fall, vilket innebär att Parkinsons sjukdom är den näst vanligaste neurodegenerativa sjukdomen efter Alzheimers sjukdom. Många parkinsonpatienter upplever svåra biverkningar av medicineringen som efter ett antal kan vara mer invalidiserande än själva sjukdomen. Således finns ett stort behov att vidareutveckla behandlingen av Parkinsons sjukdom.

Forskarna kommer att arbeta med att utveckla nya metoder för överföring av gener som kodar för receptorer för tillväxtfaktorer som kan motverka Parkinsons sjukdom. De kommer att vidareutveckla ett nytt system för att reglera nivån på de överförda generna. Detta är viktigt för att kunna öka dosen under senare skeden av sjukdomen och för att kunna minska dosen om biverkningar uppstår.

Genterapifältet har utvecklats mycket snabbt under de senaste åren. Vaccinen mot Covid-19 är ett talande exempel på detta. Forskarna tror att resultaten av deras arbete kommer att kunna vara patienter till gagn inom 10-15 år. Det finns redan kliniska försök med genterapi mot Parkinsons sjukdom vilket visar på att teknologin har utvecklats från att vara science fiction till att vara en del av den framtida kliniska verkligheten. Detta faktum understryker även hur viktig utvecklingen av nya, effektiva metoder

4 # 23/8 - 2024 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

för genöverföring samt kritisk, systematisk analys av resultaten är. **Cecilia Lundberg, Lunds universitet, har erhållit 350 000 kronor från Parkinsonfonden, för projektet "Development of in vivo gene therapy methods to treat Parkinson's disease".**

INTERVENTIONER

- **Kostinterventioner**

Flera kostmönster och kosttillskott har kopplats till utveckling, progression och symtomatisk behandling av Parkinsons sjukdom (PD). Resultaten är vid nuvarande tidpunkt preliminära och bygger till stor del på observationsstudier. Antalet interventionsstudier är få, så bevisen på effektivitet är fortfarande osäkra. Kostinterventioner skulle emellertid, analogt med fysisk träning, kunna ha en gynnsam effekt på såväl symtomen som på sjukdomens fortskridande och bör därför undersökas i högkvalitativa studier.



Ytterligare arbete behövs också för att studera om kostinterventioner har någon potential att skjuta upp debuten av manifest PD när de prövas på en riskpopulation. I det här dokumentet sammanfattar forskarna pågående kliniska prövningar på kostinterventioner vid

PD. De hittade 10 studier, alla inriktade på olika interventioner. Dessa studier är mestadels utforskande till sin natur eller representerar fas I- eller fas II-studier med fokus på säkerhet, biologiska svar och symtomatiska effekter. Sammantaget drar de slutsatsen att forskning om kostinterventioner hos personer med PD fortfarande är i början. Resultaten av de olika pågående försöken förväntas generera nya hypoteser och kommer att bidra till att forma agendan för framtida forskning om detta viktiga ämne. **Källa: Indy van der Berg et al., Dietary Interventions in Parkinson's Disease, J Parkinsons Dis. 2024;14(1):1-16.**

- **Träning och gång**

Typiska symtom vid Parkinsons sjukdom (PD) inkluderar bradykinesi, vilotremor och/eller stelhet. Denna symptomatologi kan dessutom omfatta onormal gång, balans och posturala mönster i avancerade stadier av sjukdomen. Förutom farmakologiska och kirurgiska terapier är fysisk träning en viktig strategi för att hantera dessa funktionsnedsättningar. Traditionellt har diagnos och klassificering av sådana abnormiteter förlitat sig på delvis subjektiva utvärderingar utförda av neurologer under korta och tidsmässigt spridda sjukhusbesök. Nya idrottsmedicinska metoder, inklusive bärbar sensorbaserad rörelsebedömning och beräkningsstatistisk analys, banar väg för mer objektiva och systematiska diagnoser i vardagliga livsförhållanden.

Dessa tillvägagångssätt kan underlätta såväl anpassning av kliniska prövningar till specifika PD-grupper som till anpassning av neuromodulerings terapier och träningsrecept för varje individ, på distans och regelbundet, i enlighet med sjukdomsprogression eller specifika motoriska symtom. Forskarna strävar efter att sammanfatta träningsfördelarna för PD med särskild tonvikt på gång- och balans-

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

4 # 23/8 - 2024 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM



underskott, och att ge en översikt över de senaste framstegen inom rörelseanalysmetoder, särskilt från det idrottsvetenskapliga fältet. Även om sådana tekniker blir alltmer tillgängliga, saknas dock kunskap om hur de skall standardiseras och optimeras för kliniska ändamål, särskilt vid komplexa neurodegenerativa sjukdomar som PD. Forskarna lyfter fram vikten av att integrera de senaste metoderna för gång- och rörelseanalys, med andra motoriska, elektro-fysiologiska eller neurala biomarkörer, för att förbättra förståelsen för mångfalden av PD-fenotyper, deras svar på terapier och dynamiken i deras sjukdomsprogression. **Källa: Johannes Burtscher et al., Exercise and gait/movement analyses in treatment and diagnosis of Parkinson's Disease, Ageing Res Rev., 2024 Jan:93:102147.**

- **Amyloidbildnings-processen**

Parkinsons sjukdom är kopplad till en process där proteinet alfa-synuklein antar en felaktig struktur och bildar klumpar (s.k. amyloid) i hjärnans nervceller. Vad som sätter igång denna process och hur den kan förhindras är två grundläggande frågor inom forskningen kring Parkinsons sjukdom men fortfarande saknar bra svar. Amyloidbildnings-processen studeras bäst genom att följa förloppet i en s.k. plattläsare där över 300 prover kan analyseras parallellt. Genom att variera sammansättningen

av proverna kan molekyler som påskyndar eller fördröjer förloppet identifieras. Forskarna avser köpa in en ny plattläsare för att studera amyloid-bildningsprocessen för alfa-synuklein. Instrumentet kommer att delas mellan två avdelningar på KTH och användas till att 1) ta fram bättre kunskap om vilka processer i vårt matsmältningssystem som kan utlösa amyloidbildning för alfa-synuklein och 2) utveckla nya proteinläkemedel som kan motverka amyloidbildning för alfa-synuklein i likhet med de antikroppar som nyligen visat sig vara effektiva för behandling av Alzheimer's sjukdom (som också är kopplad till amyloidbildning). Fri tillgång till en plattläsare är en förutsättning för att kunna genomföra de planerade studierna. **Christofer Lendel, KTH, Inst. för kemi, har erhållit 200 000 kronor från Parkinsonfonden, för projektet "Infrastructure for aggregation kinetics – Exploring the role of food protein amyloids and development of new protein therapeutics"**

ICKE MOTORISKA STUDIER

- Synproblematik vid Parkinson



Parkinsons sjukdom kännetecknas av de centrala motoriska symtomen: bradykinesi,

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

4 # 23/8 - 2024 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

stelhet och tremor. Sjukdomen har också en rad icke-motoriska symtom, såsom synnedsättning. Patienter kan uppleva dimsyn, ljuskänslighet, svårigheter att läsa och en subjektiv känsla av snabb ögontrötthet. Synnedsättningarna påverkar även patienternas motorik, eftersom synen kompenserar för dålig hållningskontroll och svårigheter att sätta igång rörelse. Det är viktigt att identifiera vanliga men ofta underdiagnostiserade synnedsättningar, och initiera åtgärder som kan öka livskvalitet och rörelsemönster. I den aktuella översikten presenterar författarna de vanligaste synproblemen vid Parkinsons sjukdom, samt ger råd för förbättrad synfunktion. Artikeln är på norska. **Källa: Solveig E.J. Dalbro, Emilia Kerty, Synsvansker ved Parkinsons sykdom, <https://tidsskriftet.no/2024/04/klinisk-oversikt/synsvansker-ved-parkinsons-akt>**

- **Subjektiva kognitiva besvär**

Subjektiva kognitiva besvär (SCC) vid Parkinsons sjukdom (PD) rapporteras ofta, men deras prevalens och samband med förändringar vid objektiv testning är inte helt kända. Forskarna syftade till att bestämma prevalensen, kliniska korrelat och prediktivt värde av SCC vid PD. De genomförde en systematisk granskning och metaanalys. Från 204 sammandrag valde de 31 studier (n = 3441 patienter), och från dessa identifierade de prevalensen, kliniska egenskaper, samband med neuropsykiatriska symtom och prediktiva värden av SCC vid PD.

Metaanalysen visade en SCC-prevalens på 36 %. Denna prevalens var dock signifikant modererad av studiens heterogenitet vad gäller kvinnligt kön, sjukdomens svårighetsgrad, levodopaekvivalent daglig dos, uteslutning från det totala urvalet av patienter med objektiv kognitiv funktionsnedsättning och mätinstrument. SCC-prevalensen skilde sig inte mellan de novo och behandlade PD-patienter. SCCs

var svagt och försumbart associerade med kognitiva förändringar vid objektiv testning i tvärsnittsstudier. Hos kognitivt friska patienter hade dock SCC en riskkvot på 2,71 för senare kognitiv försämring under en genomsnittlig uppföljning på 3,16 år. Dessutom var SCCs måttligt relaterade till samtidiga symtom på depression, ångest eller apati och var starkare relaterade till dessa neuropsykiatriska symtom än objektiv kognitiv funktion. **Slutsats:** Analyserna tyder på att SCC hos patienter med och utan objektiv kognitiv funktionsnedsättning är frekventa och förekommer hos mer än en tredjedel av PD-patienterna. Att etablera enhetliga mätinstrument för att identifiera PD-relaterade SCC:er är avgörande för att förstå deras implikationer. Även i fall som saknar bevis på objektiv kognitiv funktionsnedsättning och där SCC kan återspegla underliggande neuropsykiatriska symtom, bör möjligheten till senare kognitiv försämring inte uteslutas. Därför kräver SCC hos PD-patienter noggrann övervakning för möjligheter till riktade och effektiva insatser. **Källa: Mattia Siciliano et al., Subjective Cognitive Complaints in Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis, Mov Disord. 2024 Jan;39(1):17-28.**

- **Heterokromatin i nervceller**



Vår arvs massa indelas i två kategorier. Heterokromatin är kompakt organiserat och

NYHETSBREV



4 # 23/8 - 2024 FORSKNING & BEHANDLING VID PARKINSONS SJUKDOM

innehåller "tysta" gener som inte uttrycks. Den aktiva arvsmassan är mindre kompakt och kallas eukromatin. Organisationen av kromatinet hålls under strikt kontroll av cellens genregulatoriska maskineri och det är viktigt att repetitiva sekvenser och s.k. "transposoner" i heterokromatinet inte felaktigt uttrycks. Om dessa element inte hålls i schack börjar de "hoppa runt" i genomet, vilket leder till genomisk instabilitet, åldrande, och neurodegeneration, som FrontoTemporal Demens med Parkinsonism (FTDP-17). Forskarna har utvecklat en metod (FRIC) för att identifiera vilka s.k. NETs ("Nuclear Envelope Transmembrane proteins"), som är inblandade i kromatinorganisation genom screening av siRNA bibliotek där uttrycket av specifika NETs tystas var för sig, en i taget. De har redan identifierat en NET (Samp1), som essentiell för bibehållande av perifert heterokromatin och studerar nu mekanismen bakom bibehållande av heterokromatin i nervceller. En dominant mutation (pR406W) i proteinet tau orsakar förlust av heterokromatin i den neurodegenerativa sjukdomen FTDP-17. Forskarnas nya och hittills oprövade strategi är att studera kromatinorganisationen med hjälp av FRIC i cortikala nervceller, som uttrycker taumutationen. Det öppnar nya möjligheter att screena tusentals olika molekyler i s.k. kemiska bibliotek i syfte att identifiera substanser som kan återställa normal kromatinorganisation, och således kan prövas i terapeutiskt syfte. **Einar Hallberg, Stockholms Universitet, har erhållit 200 000 kronor från Parkinsonfonden, för projektet "Ways to counteract loss of heterochromatin in neurodegeneration, especially frontotemporal dementia with parkinsonism (FTDP-17)".**

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