

Stamceller ger nytt hopp till Parkinsonsjuka.

Frida Dalin

Populärvetenskaplig sammanfattning av självständigt arbete i biologi VT 2008
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet.

Parkinsons sjukdom beror på ett underskott av en viss typ nervceller i hjärnan. Genom att använda stamceller, som kan bilda vilka celltyper som helst, kan man ersätta de döda nervcellerna med nya friska celler med samma funktion som de gamla. Detta kan vara lösningen på problem associerade med dagens medicinering mot Parkinsonsymptom, dvs. besvärande bieffekter i samband med höga doser samt avtagande effekt med tiden.

Behandling med stamceller

Parkinsons sjukdom börjar ofta som skakningar i händer eller fötter. Orsaken är ett underskott av särskilda nervceller i hjärnan som degenererats. Dessa nervceller producerar en signalsubstans som heter dopamin. Om stamceller kan styras till att bilda dessa dopaminproducerande nervceller kan de ersätta de skadade nervcellerna.

Istället för att rikta behandlingen mot symptomen vill man nu hitta läkemedel för att stoppa eller bromsa sjukdomsutvecklingen för att kunna erbjuda patienten varaktiga förbättringar. Det som är aktuellt är nervskyddande läkemedel eller transplantation av samma sorts neuroner som Parkinsonspatienter lider brist på.

Hur fungerar stamceller?

Med stamceller kan man ersätta degenererade celler med nya friska celler. Stamceller är ospecifika celler som kan förvandlas till en rad olika mycket specifika celltyper, t.ex. just de dopaminproducerande neuroner som degenererats i hjärnan hos en Parkinsonspatient. De degenererade nervcellerna ersätts med stamceller som i laboratoriet har utvecklats till nervceller som producerar dopamin.

Genom att förstå vilka gener som styr utvecklingen av dopaminproducerande nervceller kan forskare kontrollera stamceller så att de bildar exakt rätt celltyp för behandling av Parkinsonspatienter. Stamceller antas kunna ersätta förlorade eller skadade celler i flera olika sjukdomar.

Behandlingsmodeller som undersöks idag är transplantation av stamceller till områden i hjärnan som behöver dopamin. Stamcellerna som används kommer från benmärgen och de blir väldigt lika de nervceller som normalt finns i hjärnan och producerar dopamin.

Djurmodeller

För att testa botemedel mot en sjukdom behövs en djurmodell där djuren har symptomen på sjukdomen. För att få en djurmodell av Parkinsons sjukdom injiceras ett toxin som dödar nervceller i hjärnan på råttor. Sedan injiceras stamceller från musembryon som kan utvecklas till vilken celltyp som helst. De injicerade stamcellerna utvecklas till nervceller som producerar dopamin, alltså de celler som normalt dör i hjärnan hos en Parkinsonspatient.

Framtiden

Då Parkinsons sjukdom orsakas av att endast en celltyp inte fungerar – dopaminproducerande nervceller i talamus - är det troligt att Parkinsons blir den första sjukdomen som kan behandlas med stamceller, även om det fortfarande handlar om år innan man börjar med mänskliga försök. Med dagens framsteg i stamcellsforskning tror forskare dock att de en dag kommer att kunna bota Parkinsons sjukdom.

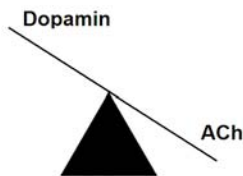
Behandlingar av Parkinsons sjukdom baseras i dagsläget på att öka nivåer av signalsubstansen dopamin vilket har två stora nackdelar; besvärande bieffekter och avtagande effektivitet allteftersom sjukdomen utvecklas. Transplantation av nervceller som kan producera dopamin har därför framträtt som ett mycket lovande alternativ.

Bakgrund

Parkinsons sjukdom drabbar omkring 1 % av människor över 60 år. Det vanligaste symptomet för Parkinsons sjukdom är skakningar och muskelstelhet. Andra kännetecken för en patient som lider av Parkinsons sjukdom är ett snabbt, släpande gångsätt, försämrad finmotorik och minskade armrörelser. Symptomen kan också vara depression, problem med mag-tarm kanalen, sömnrubbingar och demens.

Sjukdomsbild

Parkinsons sjukdom är ett tillstånd där nervceller som producerar signalsubstansen dopamin i specifika delar av hjärnan, framförallt basala ganglierna, degenereras. Detta leder till att det blir en obalans i de basala ganglierna mellan signalsubstanserna dopamin och acetylkolin (ACh) (figur 1). Acetylkolin triggar nervceller att skicka signaler till muskler, dvs. triggar rörelser, medan dopamin verkar hämmande på nervceller till muskler, dvs. motverkar rörelser. För höga nivåer av acetylkolin och låga dopaminnivåer i basala ganglien ger upphov till skakningar, ett typiskt symptom för Parkinsons sjukdom.



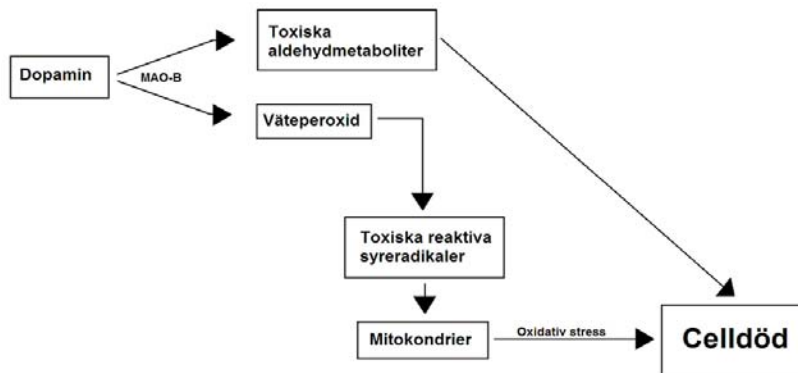
Figur 1: Obalans mellan dopaminnivåer och acetykolinnivåer (ACh).

De basala ganglierna ansvarar bl.a. för automatiska rörelser, beteenden förknippade med frivilliga rörelser (t.ex. att svinga armarna när man går) samt koordinerade skelettmuskelrörelser. Vid normalt åldrande, dvs. normal celldöd i hjärnan, skulle en vanlig person få Parkinsons vid ca: 100 års ålder, då dopaminnivåerna i hjärnan sjunkit till ca: 20-40 % av det normala. Men olika anledningar, t.ex. miljöfaktorer såsom pesticider och nervgifter, påskyndar processen ibland och nervcellerna dör av snabbare än normalt.

Nedbrytning av dopamin leder till celldöd

Enzymet monoaminoxidas typ B (MAO-B) bryter ner dopamin i den utsatta regionen i basala ganglierna och bildar väteperoxid (H_2O_2) och toxiska metaboliter från

dopamin. Väteperoxid producerar i sin tur mycket giftiga reaktiva syreföreningar. Dessa syreföreningar gör nervcellernas mitokondrier ofunktionella och då utsätts cellen för oxidativ stress och dör (figur 2).



Figur 2: Nedbrytning av dopamin leder till celldöd. Enzymet monoaminoxidas-B (MAO-B) katalyserar första steget av dopaminnedbrytning i vilket toxiska aldehydmetaboliter och väteperoxid produceras. Väteperoxiden kan omvandlas till giftiga reaktiva syreradikaler som förstör cellens mitokondrier och cellen utsätts för oxidativ stress och dör.

Dagens behandling

För de flesta patienter utvecklas Parkinsons sjukdom långsamt och målet med behandlingen är att kontrollera symptomen och därmed ge en fortsatt hög livskvalitet. Det finns en rad olika läkemedel mot symptom vid Parkinsons sjukdom. De verkar genom att med olika strategier återställa balansen mellan acetylkolin- och dopaminnivåer i utsatta partier av hjärnan.

Levodopa

Levodopa (L-dopa) är det i särklass vanligaste preparatet för att behandla symptom vid Parkinsons sjukdom. L-dopa är en naturlig föregångare till dopamin och ges därför att det kan komma in i hjärnan, något som inte dopamin kan. Det stora problemet med L-dopa är att 99 % omvandlas till dopamin i mag-tarmkanalen och blodet och således når bara 1 % av L-dopan hjärnan. Detta betyder att L-dopa måste ges i höga doser vilket får avsevärda sidoeffekter, t.ex. spasmer och ticks (plötsliga ofrivilliga små rörelser).

Genom att ge andra preparat tillsammans med L-dopa kan dosen reduceras. Dessa preparat är hämmare av enzymen som omvandlar L-dopa till dopamin innan det nått hjärnan. Dessa enzym kallas dopamindekarboxylas (DDC), monoaminoxidas typ B (MAO-B) och katekol-O-metyltransferas (COMT). Enzymhämmarna leder till att en större del L-dopa når hjärnan.

Läs mer om Parkinsons sjukdom och stamcellsforskning:

Andersson E., Marklund U., Deng Q., Friling S., Alekseenko Z., Robert B., Perlmann T., Ericson J. 2006. Identification of intrinsic determinants of midbrain dopamine neurons. *Cell* 124(2):393-405

Sveinsson OA, Gudjonsson T, Petersen PH *Laeknabladid*. 2008. The application of stem cells for research and treatment of neurological disorders. 94(2):117-22