



UPPSALA
UNIVERSITET

Parkinsons sjukdom - framtida forskning och nuvarande behandling.

Frida Dalin

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2008
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammandrag

Parkinsons sjukdom är den näst vanligaste demenssjukdomen efter Alzheimers sjukdom. I sjukdomen degenererar dopaminerga neuroner i särskilda partier av hjärnan, framförallt i substantia nigra, vilket leder till ett underskott av neurotransmittorn dopamin och ett överskott av neurotransmittorn acetylkolin. En del toxiner i miljön ökar risken för Parkinsons sjukdom då de orsakar oxidativ stress i neuroner och detta är huvudmekanismen bakom hur sjukdomen utvecklas. I dagsläget finns inget botemedel för Parkinsons sjukdom utan behandlingen riktas istället mot att mildra symptomen. Detta görs med en rad olika preparat antingen ensamma eller en kombination av olika läkemedel för att effektivisera behandlingen. Den farmakologiska behandlingen av Parkinsons sjukdom som används idag verkar genom att med olika strategier återställa balansen mellan acetylkolin- och dopaminnivåer, framförallt i substantia nigra. Framtida forskning riktas mot att hitta läkemedel för att stoppa eller sakta ner sjukdomsutvecklingen och således erbjuda varaktig förbättring för patienten. Fokus ligger på nervskyddande preparat. Ett stort problem är att läkemedlen måste kunna korsa blod-hjärnbarriären för att kunna verka på den utsatta hjärnan. Det forskas mycket kring ett nytt tillvägagångssätt för att bota Parkinsons sjukdom som är att använda stamceller, vilka antas kunna ersätta förlorade eller skadade dopaminerga nervceller.

Inledning

Parkinsons sjukdom är den näst mest vanliga kroniska degenererande sjukdomen i den äldre hjärnan efter Alzheimers sjukdom (Bové m.fl. 2005). Det är ett tillstånd där den dopaminerga nigrostriatala förbindelsen, dvs. den mellan substantia nigra och striatum, i hjärnan bryts ned. Substantia nigra är en del av mitthjärnan och en del av substantia nigra tillhör basala ganglierna. Striatum är också en del av basala ganglierna och båda ansvarar för dopaminproduktion i hjärnan (Gray 1988). Därför är de viktiga komponenter inblandade i patofysiologin i Parkinsons sjukdom. Basala ganglierna i däggdjur associeras med funktioner som motorik, kognition¹, känslor och inläring (Doya 2000).

Parkinsons sjukdom drabbar omkring 1 % av alla människor över 60 år, även om 10 % av de drabbade är 45 år eller yngre (Jankovic & Stacy 2007). Man kan se det som att vid normalt åldrande, dvs. normal celldöd, skulle en vanlig person få Parkinsons vid 100 års ålder då dopaminnivåerna i hjärnan har sänkts till ca: 20-40 % av det normala. Olika faktorer, t.ex. miljöfaktorer såsom kolvätelösningsmedel, pesticider och neurotoxiner påskyndar processen (Dr. S. Bullock, muntligen 2007).

Uppsatsen sammanfattar olika strategier som i dagsläget används för att kontrollera symptomen av Parkinsons sjukdom samt aktuell farmaceutisk forskning. Utifrån detta diskuteras även vad som skulle kunna vara potentiella framtida läkemedel.

Symptom

Det finns en rad olika symptom, motoriska och icke motoriska. Exempel på motoriska symptom är tremor, bradykinesi², muskelstelhet och hypokinesi³ (Yamada m.fl. 2008). Andra kännetecken för en patient som lider av Parkinsons sjukdom är ett snabbt, släpande gångsätt, svårigheter att starta, stanna eller byta riktning, försämrade finmotorik och minskade armrörelser. Icke motoriska symptom kan vara depression, trötthet, problem med mag-tarm kanalen, sömnrubbingar och demens (Anderson m.fl. 2007, Katsarou m.fl. 2007). Motoriska symptom kan vara negativa, t.ex. hypokinesi, eller positiva, t.ex. stelhet, tremor. (Dr. S. Bullock, muntligen 2007).

Vad händer i hjärnan?

Den cellulära skademekanismen i dopaminerga neuroner kan beskrivas i fem steg: (1) Alfa-synuklein, ett protein i neuroner, påverkar mitokondrier vilket leder till inhibering av mitokondriekomplex I i elektrontransportkedjan. (2) Detta leder till bildande av reaktiva syreföreningar. (3) Cellen utsätts då för oxidativ stress, dvs. reaktiva syreradikaler bildas. (4) Dopaminerga neuroner i substantia nigra är under konstant oxidativ stress (Calabrese m.fl. 2005).

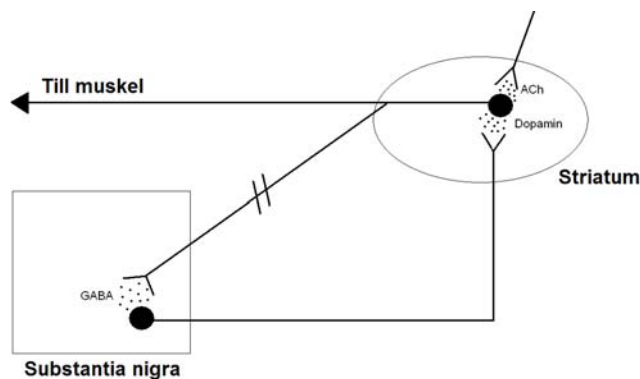
¹ Uppfattningsförmåga.

² Långsamma rörelser.

³ Minskad frivillig rörelse.

(5) Det blir en positiv återkoppling då oxidativ stress och ofunktionella mitokondrier leder till ökad membranpermeabilitet och utsläpp av cytokrom c vilket främjar alfa-synukleinoligomerisering⁴ och nedbrytning av neuroner (Hashimoto m.fl. 2003). Andra faktorer som är inblandade i patogenesen för Parkinsons sjukdom är excitotoxicitet⁵, inflammation och aktivering av gliaceller samt apoptos (Olanow 2007).

Fibrer från substantia nigra i mitthjärnan synapsar i corpus striatum (figur 2). Det blir kemisk obalans i striatum mellan kolinerg och dopaminerg signalering då det är ett underskott av dopaminerga signaler. Denna situation leder till ett överskott av striatal kolinerg aktivitet. Tidiga symptom blir uppenbara när dopaminnivåerna i corpus striatum är reducerade till 20-40 % av de normala. Signaleringen som är involverad i reglering av muskelkontraktion regleras av utsläpp av den inhibitoriska neurotransmittorn GABA i substantia nigra. Onormalt mycket signaler från substantia nigra leder till att GABA nedregleras, dvs. mer dopamin kommer att frisättas i striatum. När dopaminerga neuroner bryts ned kommer det inte att finnas tillräckligt med dopamin att frisätta, dvs. symptom på parkinsonism uppstår. (Dr. S. Bullock, muntligen 2007).



Figur 2: Schematisk bild av det nigrostriatala systemet. Neuroner från substantia nigra sträcker sig mot striatum och frisätter dopamin som verkar inhibitoriskt på neuroner till skelettmuskler. Neurotransmittorn acetylcholin (ACh) i striatum verkar excitatoriskt på neuroner till muskler. Signaleringen till muskler regleras av GABA-utsläpp i substantia nigra, en inhibitorisk neurotransmittor.

Basala gangliernas funktioner

Basala ganglierna influerar också kognitiv funktion vilket leder till att psykopatologi såsom hallucinationer, psykos, oro, demens, sömnhet och depression kan utvecklas (Bodis-Wollner 2003). Också t.ex. exekutiva funktioner⁶, språk och minne försämras hos en patient även i tidiga stadier av sjukdomen. Demens som är förknippat med Parkinsons sjukdom utvecklas troligen från Lewi-kroppar som ger histologiska ändringar i cortex (Caballol m.fl. 2007). Underskott på dopaminerga, noradrenerga, serotonerga och framförallt kolinerga neurotransmittorer är det underliggande i den neurokemiska försämringen associerad med demens i Parkinsons sjukdom

⁴ En kemisk process som skapar oligomerer från mindre molekyler, dvs. upprepar enheter två, tre eller fyra gånger.

⁵ När en excitatorisk neurotransmittor är överaktiverad och tillåter ett onormalt högt inflöde av Ca^{2+} i nervcellen.

⁶ Information om en individs förmåga till koncentration och uthållighet vid utförandet av aktivitet, dvs. uppmärksamhet, planering, strategier, impuls kontroll och motivation.

(Emre 2003). Reducerad kolinerg aktivitet i kortex är den huvudsakliga mekanismen vid demensutveckling. Studier visar att kolinesterasinhibitorer är effektiva för behandling av demens och medföljande beteendesymptom i Parkinsons sjukdom (Caballol m.fl. 2007).

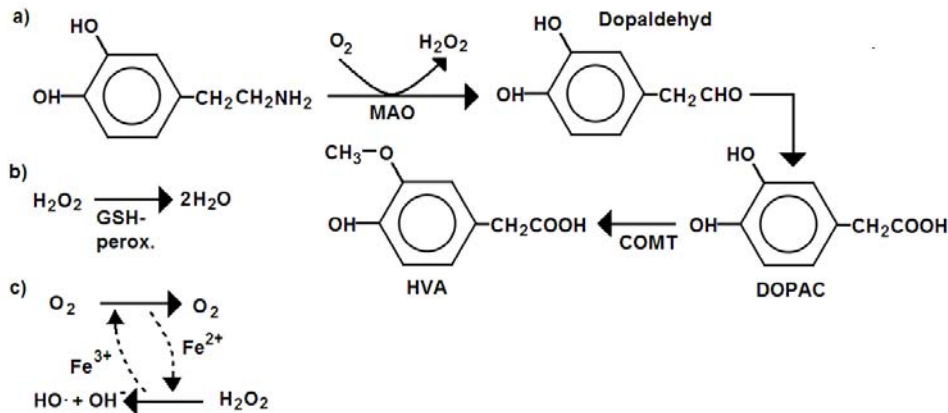
Mekanismer bakom sjukdomen

Det patologiska kännetecknet på Parkinsons sjukdom är degenereringen av dopaminerga neuroner i substantia nigra (Bellucci m.fl. 2008). Detta leder till att corpus striatum, en del av de basala ganglierna, töms på dopamin som reglerar excitatorisk och inhibitorisk aktivitet från basala ganglierna. Parkinsonism beror på förändringar i nigro-striatala systemet (Gray 1988). De basala ganglierna ansvarar för automatiska rörelser, beteenden associerade med frivilliga rörelser samt mjuka, koordinerade skelettmuskelrörelser (Jenner & Olanow 2006).

De basala ganglierna har förbindelse med talamus, som vidare förbinds med kortex. Neurotransmittorer som är involverade i förbindelsen är acetylcholin (ACh), glutamat, dopamin och gammaaminosmörtsyra (GABA) (figur 1). Symptomen uppkommer då utsläppet av dopamin till corpus striatum, en del basala ganglierna, minskar (Dr. S. Bullock, muntligen 2007).

Nedbrytning av dopamin leder till celledöd

Själva nedbrytningen av dopamin i den nigro-striatala regionen leder till celledöd. I nedbrytningens första steg, som katalyseras av monoaminoxidas typ B (MAO-B), bildas neurotoxiska dopaldehyder och som biprodukt väteperoxid (figur 1a). Väteperoxid producerar i sin tur mycket giftiga reaktiva syreföreningar. Nästa steg ger produkten dihydroxyfenylättiksyra (DOPAC), dopamins andra metabolit. Det tredje steget katalyseras av katekol-O-metyltransferas (COMT) och genererar homovanillinsyra (HVA) (figur 1a). Toxiska ämnen ska tas hand om av olika system, men detta sker inte alltid fullt ut vilket leder till celledöd. Glutationperoxid (GSH perox.) katalyserar reaktionen där väteperoxid i normala fall blir två vattenmolekyler (figur 1b). När väteperoxid inte omvandlas till vatten bildas istället giftiga reaktiva syreradikaler (OH^\cdot) i den sk. Fentonreaktionen, där superoxidanjonen O_2^- oxideras genom att avge en elektron varvid molekylärt syre, O_2 , återbildas. Elektronen tas upp av Fe^{3+} som reduceras till Fe^{2+} . I den undre delen av reaktionen oxideras Fe^{2+} till Fe^{3+} och en elektron tas upp av en av syreatomerna i väteperoxid, vilket resulterar i bildandet av hydroxylradikalen HO^\cdot och en hydroxidjon (figur 1c) (Nagatsu & Sawada 2006; Obya-Nishiguchi & Packer 1995).



Figur 1: Nedbrytning av dopamin **a)** Nedbrytning från dopamin till homovanillinsyra. MAO, monoaminoxidas; DOPAC, dihydroxyfenylättiksyra; COMT; katekol-O-metyltransferas; HVA, homovanillinsyra. **b)** Detoxifiering av väteperoxid. GSH perox, glutationperoxidas katalyserar reaktionen. **c)** Fentonreaktionen bildar reaktiva giftiga syreradikaler (OH·) och en hydroxidjon (OH⁻).

Lewi-kroppar

En del neuroner som överlever de toxiska metaboliterna vid nedbrytning av dopamin innehåller Lewi-kroppar, som är onormala ansamlingar av olika protein inuti neuronerna (Moussa m.fl. 2008). Proteinet alfa-synuklein är den viktigaste komponenten i Lewi-kroppar (Windisch m.fl. 2008). Det spekuleras att ackumulering av proteiner spelar en stor roll i patogenesen i både ärftlig och sporadisk Parkinsons, vilket förekomsten av Lewi-kroppar verkar stödja (Narhi m.fl. 1999). Lewi-kroppar ackumuleras i cellkroppar, axoner samt dendritter och verkar representera den underliggande patologin. Det finns belegg att Lewi-kroppar inte är skadliga för celler utan till och med verkar skyddande (Hashimoto m.fl. 2003, Batelli m.fl. 2008). Neuroner kan brytas ned utan närvaro av Lewi-kroppar hos parkinsonpatienter, och på motsvarande sätt kan Lewi-kroppar närvara utan nedbrytning av neuroner. Men för att kunna ge en patologisk bekräftelse av den kliniska diagnosen krävs att det finns Lewi-kroppar (McNaught & Olanow 2006).

Genetik

Den ärftliga formen av Parkinsons sjukdom svarar för en minoritet av alla sjukdomsfall. Den kan bero på en punktmutation och nedärvs autosomt dominant. Mutationen finns i genen *SNCA* (synuklein alfa), som kodar för proteinet alfa-synuklein. Alfa-synuklein aggregeras som nämnt i neuroner och gliaceller till Lewi-kroppar. En dinukleidpolymorfism i *SNCA*-promotorn kan vara en riskfaktor för vanliga former av Parkinsons sjukdom (Kay m.fl. 2008).

En annan gen vars mutationer kan ge upphov till Parkinsons sjukdom är *Parkin*-genen, som orsakar autosomal recessiv parkinsonism som bryter ut i tidig ålder. Denna form av Parkinsons sjukdom har inget att göra med bildande av Lewi-kroppar (Gasser 2001). Recessiva mutationer är troligen patogena genom att generna tappar funktioner och vildtypsprodukterna skyddar dopaminerga neuroner, t.ex. är *Parkin* inblandad i cellulär nedbrytning av proteiner som svar på oxidativ stress och ofunktionella mitokondrier (Gasser 2007). Det finns många andra gener som har kopplats till Parkinsons sjukdom, exempelvis: *PARK7* (Parkinsons sjukdom 7), *PINK-1* (PTEN-inducerat kinas) och *LRRK2* (leucinerikt upprepat kinas 2). (Thomas & Beal 2007)

Man har kunnat identifiera flera monogena former av mutationer förknippade med Parkinsons vilket gör att man betraktar den som ärftlig i åtminstone en del av fallen. De ärftliga formerna av

sjukdomen utgör endast 20 % av tidig Parkinsons och knappt 3 % av sen Parkinsons (Klein 2006). Utvecklingen av ärftlig Parkinsons är oförutsägbar och kan gå sakta. Patienter verkar dock svara på medicinerings bättre än patienter utan mutationer. Diagnostisering med genetiska tester ger ofta oklara resultat samtidigt som det är en dyr metod. Det används endast efter noga övervägande i utvalda fall (Klein 2006).

Det finns flera genetiskt olika former av Parkinsons sjukdom som orsakas av mutationer i enskilda gener. Men de flesta forskare tror fortfarande att det är en kombination av genetik och miljöfaktorer som är orsaken till majoriteten av alla fall av Parkinsons sjukdom (Gasser 2001).

Behandling

Att diagnostisera Parkinsons sjukdom är svårt hos äldre patienter då huvudsymptomen också kan vara en del av normalt åldrande. För de flesta patienter utvecklas sjukdomen långsamt och målet med behandlingen är att kontrollera symptomen och därmed ge patienten en fortsatt hög livskvalitet (Pahwa 2006). Det investeras mycket pengar i forskning kring Parkinsons sjukdom. Stora framsteg har gjorts med att utveckla läkemedel för att bota sjukdomen, men man har ännu inte lyckats utveckla några läkemedel som eliminerar det underliggande problemet, nämligen degenereringen av dopaminerga neuroner. Dagens behandlingsstrategier inriktas mot att reducera symptomen med hjälp av dopaminerga mediciner, vilka kan ha svåra biverkningar (Wu & Frucht 2005). Problemen med medicinerings mot parkinsonism är att läkemedlets effekt avtar med tiden då sjukdomen är progressiv. Detta gör att responsen till medicinerings kan vara oförutsägbar och ge oönskade biverkningar, t.ex. dyskinesi⁷ (Wolters m.fl. 2008).

Hur mycket medicinerings lättar symptomen beror på hur långt gången sjukdomen är och hur läkemedel kombineras, vilket blir nödvändigt allteftersom sjukdomen utvecklas. Dopaminagonister används ofta för att fördröja de motoriska symptomen i ett tidigt stadium av behandlingen (Stacy & Galbreath 2008).

I dagsläget kan den farmakologiska behandlingen mot parkinsonism delas in i fem olika kategorier som alla återställer balansen mellan acetylkolin- och dopaminnivåer, främst i substantia nigra. De olika strategierna för detta kan vara att ersätta dopamin, efterlikna dopamins funktion, frisätta dopamin, stoppa nedbrytning av dopamin samt hindra acetylkolin (Dr. S. Bullock, muntligen 2007).

Ersättning av dopamin

Levodopa (L-dopa) är det dominerande och ofta initiala preparatet för att behandla symtom vid Parkinsons sjukdom (Jankovic & Stacy 2007). L-dopa är en naturlig föregångare till dopamin och administreras därför att det kan korsa blod-hjärnbarriären, något som inte dopamin kan. I striatum omvandlas det till dopamin av enzymet aromatiskt L-aminosyradekarboxylas (AADC) (Mura m.fl. 1995, Factor SA 2008). L-dopa absorberas bra från mag-tarmkanalen men har kort halveringstid och metaboliseras snabbt (Pahwa 2006). Ett stort problem med administrering av L-dopa är att 90 % omvandlas till dopamin på administrationsstället. Ytterligare 9 % av

⁷ Onormal ofrivillig rörelse.

administrerad L-dopa omvandlas i perifera vävnader och blod. Således korsar bara 1 % av L-dopa blod-hjärnbarriären och når hjärnan (Dr. S. Bullock, muntligen 2007). Detta betyder att L-dopa ges i höga doser vilket får avsevärda sidoeffekter då det cirkulerar mycket perifert dopamin. Dopamin stimulerar kräkcentrum i hjärnan vilket förklarar sidoeffekter som illamående och kräkningar. Onormala dopaminnivåer är också en förklaring till schizofreni, och vidare sidoeffekter vid behandling med höga doser L-dopa kan vara vanföreställningar och hallucinationer (tabell 1) (O'Suilleabhain & Dewey 2002).

Tabell 1: Sidoeffekter av L-dopa.

Sidoeffekt	Förklaring
Illamående, kräkningar, viktminskning.	Dopamin stimulerar kräkcentrum i hjärnan
Ortostatikhypertension ¹	Dopamin är vasodilator
Kardial dysrytmi ²	Dopamin har betaagonistaktivitet.

¹ Blodtrycksfall i samband med att man reser sig upp.

² Onormal hjärtrytm.

Efter en tids medicinering med L-dopa upplever upp till 80 % av patienterna motoriska symptom, t.ex. dyskinesi. Dessa symptom behandlas ofta med inhibitorer till monoaminoxidas typ B (MAO-B), katekol-O-metyltransferas (COMT) eller NMDA-receptorantagonisten amantadin och dopaminreceptoragonister, vilka ökar andelen L-dopa som når hjärnan innan det omvandlas till dopamin (figur 2) (Jankovic & Stacy 2007).

Dopamindekarboxylas (DDC)-inhibitorer

Man kan tillsammans med L-dopa ge preparat som inhiberar dopamindekarboxylas (DDC), dvs. gör att L-dopa inte omvandlas till dopamin direkt. Exempel på DDC-inhibitorer är carbidopa och benserazid. De verkar genom att hämma det perifera enzymet DDC och således tillåta oförändrad L-dopa att gå in i blodet och därmed också hjärnan. Dessa inhibitorer kan inte själva korsa blod-hjärnbarriären. Administration av DDC-inhibitorer tillsammans med L-dopa kan reducera dosen L-dopa som krävs med 75 %. DDC-inhibitorer reducerar också perifert dopamin och detta minskar sidoeffekterna avsevärt (Burkhard m.fl. 2001).

Katekol-O-metyltransferas (COMT)-inhibitorer

Inhibering av dopamindekarboxylas orsakar en kompensatorisk ökning av aktiviteten hos katekol-O-metyltransferas (COMT). COMT sköter den perifera katabolismen av L-dopa. Preparat som blockerar COMT, t.ex. tolcapon och entacapon, ökar elimeringstiden för L-dopa och preparaten ges därför ofta tillsammans. Produkterna av reaktionen som COMT katalyserar konkurrerar med L-dopa om att korsa blod-hjärnbarriären (Jankovic & Stacy 2007).

Monoaminoxidas (MAO)-inhibitorer

Enzymet monoaminoxidas (MAO) katalyserar den oxidativa deamineringen av monoaminer, dvs. omvandlar L-dopa till dopamin (Fernandez & Chen 2007). Det finns två typer av MAO; MAO-A som metaboliserar noradrenalin och serotonin, och MAO-B som metaboliserar dopamin. Det finns huvudsakligen MAO-B i dopaminerga neuroner (Jankovic & Stacy 2007). Inhibitorer med specificitet för MAO-B minskar fraktionen L-dopa som omvandlas till dopamin perifert och ökar därmed koncentrationen av dopamin i hjärnan då en större fraktion av administrerad L-dopa

passerar genom blod-hjärnbarriären och når hjärnan där det omvandlas till dopamin. Experimentella data antyder även att MAO-B kan ha nervskyddande egenskaper. Exempel på MAO-B-inhibitorer är selegiline och rasagiline (Fernandez & Chen 2007). Sidoeffekter med dessa preparat kan vara förvirring, hallucinationer och ortostatisk hypertension⁸ (Jankovic & Stacy 2007).

De motoriska symptomen som merparten patienter som behandlas med L-dopa upplever försvinner när dosen reduceras, men då återkommer istället stelheten. Dessa motoriska symptom verkar också bero på hur länge behandlingen pågått. Efter en tids behandling med L-dopa tappar läkemedlet sin effektivitet vilket kräver en permanent ökning av dosen (Santini m.fl. 2008). Behandling med L-dopa ger bäst resultat de första åren, efter 1-3 år är behandlingen inte längre effektiv. Detta kan även förklaras av sjukdomsutvecklingen, dvs. fortsatt degenerering av dopaminerga neuroner (Simonson m.fl. 2007).

Efterliknande av dopamin

Dopaminreceptoragonister stimulerar postsynaptiska dopamin (D2)-receptorer. Exempel på sådana dopaminreceptoragonister är bromokriptin och pergolid, där pergolid är mer effektiv och långtidsverkande (Seeman 2007). De har liknande effekter och sidoeffekter som L-dopa; illamående, ortostatisk hypertension och psykotiska symptom (Deane m.fl. 2004).

Dopaminreceptoragonister är lika effektiva som L-dopa som monoterapi vid tidiga stadier av Parkinsons sjukdom, men patienten har något lägre tendens att utveckla motoriska symptom, t.ex. dyskinesi. Därför har läkemedlet blivit populärt (Stowe m.fl. 2008). Dopaminreceptoragonister påverkar även främre hypofysen att minska utsöndring av prolaktin, vilket hämmar mjölkproduktionen (Gabay 2002, Bonuccelli & Ceravolo 2008).

Inhibering av dopaminnedbrytning

Preparaten kan ges som enda behandling eller tillsammans med L-dopa, se monoaminoxidas (MAO) inhibitorer (Fernandez & Chen 2007).

Frisättning av dopamin

Amantadin orsakar frisättning av dopamin från neuroner som fortfarande inte är försämrade. Läkemedlet hindrar också återupptag av frisatt dopamin och är en ickekompetitiv NMDA-receptorantagonist, dvs. den blockerar glutamatkanaler (Jackisch m.fl. 1992; Kashihara & Imamura 2008). Denna strategi är mindre effektiv än L-dopa och aktiviteten minskar med tiden. Läkemedlet är dock användbart i tidig parkinsonism där det har visat sig minska dyskinesi och förbättra andra motoriska symptom om det ges tillsammans med L-dopa (Calne 1994).

Hindrande av acetylkolin (ACh)

Centralt verkande antimuskarina preparat inhiberar acetylkolin (ACh)-receptorer. De hindrar även lagring av dopamin i neuroner. Dessa inhibitorer av ACh-receptorer är användbara vid behandling av tidiga smärre symptom. Behandlingen är effektiv mot rigiditet och tremor men ineffektiv mot dyskinesi. Exempel på ACh-receptorinhibitorer är benztropin, orfenadrin och procyklidin (Calne 1994). De medför hög risk för allvarliga sidoeffekter och undviks därför ofta

⁸ Blodtrycksfall i samband vid att man reser sig upp.

vid behandling (Chan 2003). De vanligaste sidoeffekterna beror på perifer antimuskarin aktivitet vilket resulterar i t.ex. muntorrhet, förstoppning, urinretention och försämrad syn. Preparatet används tillsammans med L-dopa. Man kan också använda antihistaminer då även de har antimuskarin effekt (Dr. S. Bullock, muntligen 2007).

Toxiner

Toxiner i miljön t.ex. 1-metyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP), 6-hydroxydopamin (6-OHDA), paraquat och rotenon har visats öka risken för Parkinsons sjukdom hos människor. Studier med cell- och djurmodeller avslöjar att dessa toxiner har oxidativa och inflammatoriska egenskaper, och då Parkinsons sjukdom uppkommer till följd av oxidativ stress kan de inducera sjukdomen. Toxinerna kan också aktivera gliaceller (Bové m.fl. 2005; Miller m.fl. 2008). Gliaceller innehåller enzymet MAO-B som katalyserar den oxidativa deamineringen av monoamina neurotransmittorer t.ex. dopamin. Aktiverade gliaceller förstör närliggande dopaminerga neuroner (Miller m.fl. 2008). MAO-B oxiderar MPTP till neurotoxinet N-metyl-4-fenylpyridiniumjon (MPP⁺) i hjärnan (Nagatsu & Sawada 2006).

Enzymet nikotinamid N-metyltransferas (NNMT) kan omvandla ofarliga pyridiner såsom 4-fenylpyridin till MPP⁺-liknande föreningar, som är dopaminerga neurotoxin. Enzymet NNMT har visats finnas i den mänskliga hjärnan, vilket är en förutsättning för neurotoxicitet då MPP⁺ är en laddad jon och således inte kan korsa blod-hjärnbarriären. Hos parkinsonspatienter har man noterat en ökad koncentration av NNMT i hjärnan. Detta ökar halten MPP⁺-liknande föreningar samtidigt som det minskar nivåerna av intraneuronal nikotinamid som skyddar nerver på flera sätt. Detta kommer att resultera i att mitokondriekomplex I blir förgiftat och inte får någon tillgång på sitt huvudsakliga substrat: nikotinamidadenindinukleotid (NAD). Detta antyder att Parkinsons sjukdom är en autotoxisk sjukdom och att xenobiotiska⁹ NNMT-hämmare skulle kunna skydda mot Parkinsons (Williams & Ramsden 2005). Flödet av MPP⁺ till striatum ökar extracellulära dopaminnivåer vilket orsakar bildandet av reaktiva fria syreradikaler såsom hydroxylradikaler (OH[•]) (figur 1) (Obata 2002).

Nya inriktningar för behandling

Istället för att rikta behandlingen mot symptomen vill man nu hitta läkemedel för att stoppa eller bromsa sjukdomsutvecklingen för att kunna erbjuda patienten varaktig förbättring. Man fokuserar då på nervskyddande preparat som måste kunna korsa blod-hjärnbarriären. Preparat som har undersökts är anti-inflammatoriska läkemedel. Men länken mellan anti-inflammatoriska preparat och Parkinsons sjukdom hos människor är fortfarande osäker. Eftersom neuroinflammation kan bidra till celldöd i parkinsonshjärnor och anti-inflammatoriska preparat har nervskyddande effekter i djurmodeller så verkar det finnas en koppling (Wahner m.fl. 2007). Andra preparat som ser lovande ut är olika former av kaspasinhämmare. Kaspaser är en familj proteaser som inaktiverar intracellulära proteiner. Inhibering av kaspaser hindrar sista steget i apoptotisk celldöd (Sun m.fl. 2008). Antioxidanter kan skydda neuroner genom att neutralisera

⁹ En främmande kemikalie som normalt inte existerar i organismen.

reaktiva syreradikaler som är resultatet av oxidativ stress – ett kännetecken på Parkinsons sjukdom (Aquilano m.fl. 2008).

Flera nya preparat har undersökts, vissa med bättre resultat än andra. Det har gjorts försök på djur men ännu inte på människor. Preparat som är intressanta i nuläget för mänskliga tester är t.ex. kreatin och koenzym Q, som båda ökar ATP-bildningen i mitokondrier (Lewitt & Taylor 2008). Eftersom Parkinsons sjukdom drabbar ungefär dubbelt så många män som kvinnor menar man att östrogen skulle kunna vara ett potentiellt botemedel (Price & Shulman 2008).

Behandlingar med potentiella nervskydd av Parkinsons sjukdom har undersökts i olika studier sedan mitten av 80-talet. Trots detta har ingen behandling visat sig stoppa eller bromsa sjukdomens framskridning. Ett stort problem är att översätta laboratorievetenskap till praktisk användning (Lewitt & Taylor 2008).

Stamceller

Framtida forskning är inriktad på stamcellstransplantation. Stamceller är multipotenta celler som kan differentiera till en rad olika specialiserade celler (Correia m.fl. 2005). I vuxna organismer är stamceller ett reparationssystem som fyller på/ersätter specialiserade celler (Newman & Bakay 2008). Med stamcellstransplantation i Parkinsons sjukdom vill man att humana embryonala stamceller (hESC) ska differentiera till neuroner med dopaminerga funktioner i substantia nigra och striatum (Correia m.fl. 2005).

Stamceller antas kunna ersätta förlorade eller skadade celler vid flera olika sjukdomar, Parkinsons sjukdom inkluderat (Redmond m.fl. 2007). De degenererade neuronerna ersätts då med stamceller som ska producera dopamin (Newman & Bakay 2008). Farmakologiska behandlingar av Parkinsons sjukdom har två stora nackdelar; besvärande bieffekter (t.ex. dyskinesi) och avtagande effektivitet allteftersom sjukdomen utvecklas. Transplantation av embryonala dopaminerga neuroner har framträtt som ett terapeutiskt alternativ. De tre mest attraktiva vävnadskällorna för dopaminerga neuroner är human ventral mesencefalonvävnad¹⁰, embryonala och vuxna multipotenta regionspecifika stamceller och embryonala stamceller. Humana embryonala stamceller (hESC) är mest lovande då de kan prolifera *in vitro* och fortfarande vara multipotenta, vilket är en stor fördel. De har också en väldokumenterad förmåga att differentiera till dopaminerga neuroner *in vitro*. Endast få dopaminerga neuroner som erhållits från hESC överlever dock när de är implanterade. Det finns även risker med stamcellsimplantation, t.ex. risk för bildning av teratom¹¹ av överblivna odifferentierade celler och immunrejektion, dvs. att immunsystemets celler invaderar de transplanterade cellerna. Detta sätter också frågetecken angående säkerheten med hESC-baserad terapi (Correia m.fl. 2005).

I ett försök av Bjugstad m.fl. 2008 sattes humana neurala stamceller (hNSC) in i substantia nigra i vuxna apor som tidigare blivit utsatta för systemiskt 1-metyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP). En detaljerad kvantitativ analys av hNSC som gjordes fyra respektive sju månader

¹⁰ Vävnad från mitthjärnan.

¹¹ Tumör som uppstått av onormal proliferation av celler.

efter transplantationen visade att > 80 % av hNSC hade överlevt, migrerat från den punkt de var implanterade till och utefter det nigrostriatala systemet som skadats av MPTP.

Genterapi

Genom att använda adenoassocierade virus som vektorer (rAAV, rekombinant adenoassocierat virus) får man en effektiv och säker genöverföring *in vivo*. Efter att vektorerna injicerats i hjärnan uttrycks utvalda protein kontinuerligt utan att hjärnan förgiftats. Tre kliniska försök gjordes under 2007. I det första överfördes genen för aromatisk L-aminosyradekarboxylas (AADC), dvs. enzymet som omvandlar L-dopa till dopamin i hjärnan. Efter transduktion med AADC-genen kunde den dagliga dosen av L-dopa reduceras. I ett annat försök transducerades subthalamuskärnan¹² (STN, subthalamic nucleus) med rAAV-vektorer. STN gör att neuroner blir hyperaktiva och uttrycker glutamatsyradekarboxylas som är det hastighetsbestämmande enzymet i produktionen av en hämmare av den inhibitoriska neurotransmittorn GABA (figur 2). GABA motverkar frisättning av dopamin, så inhibering av GABA leder till att mer dopamin frisätts i striatum. I det sista försöket transducerades rAAV-vektorer som uttryckte neurturin, en neurotrof¹³ substans, till putamen, en struktur i mitthjärnan, för att sakta ned pågående degenerering av dopaminerga neuroner. (Muramatsu 2007) Med positronemissiontomografi kan man studera olika processer i kroppen. Metoden används för att observera om transducerade gener uttrycks *in vivo*. Inga omfattande sidoeffekter av genöverföring har rapporterats i de ovanstående försöken men för att öka säkerheten krävs det ändå vektorsystem som reglerar transgenuttrycken. Sådana kontrollsystem håller i dagsläget på att utvecklas. Genterapi där man använder rAAV-vektorer ser lovande ut som behandlingsalternativ för Parkinsons sjukdom inom en snar framtid (Muramatsu 2007).

¹² Sitter ihop med hypotalamus men de är separerade med vit hjärnmassa.

¹³ En klass tillväxtfaktorer som inducerar överlevnad i neuroner.

Diskussion

Framtiden ser ljus ut för forskningen rörande Parkinsons sjukdom, även om det är lång väg kvar innan nya banbrytande läkemedel kan sättas i bruk. Stora framsteg har gjorts i utvecklingen av läkemedel för att behandla sjukdomen även om inget har riktat sig till det underliggande problemet, degenereringen av dopaminerga neuronerna (Wu & Frucht 2005).

L-dopa har varit det farmakologiska förstahandsvalet vid behandling i 30 år. Även om det är den mest effektiva behandlingen som är tillgänglig idag är det uppenbart att L-dopa behöver kombineras med andra läkemedel för att bibehålla en framgångsfull behandling (Tuite & Riss 2003). Parkinsonpatienter svarar sämre på behandling med L-dopa efter bara något år, och höga doser krävs. De motoriska komplikationerna som uppstår av kronisk L-dopabehandling är den största begränsningen för användandet av detta läkemedel. Nervskyddande preparat bromsar utvecklingen av sjukdomen, vilket kan skjuta upp behovet av L-dopa (Bonuccelli & Del Dotto 2006). Att utveckla nervskyddande preparat är fortfarande inte att ta tag i den underliggande patofysiologin, vilket borde vara den huvudsakliga målsättningen. De strategier det forskas mycket kring idag är stamcellstransplantationer och genterapi vilket ser lovande ut även om inga kliniska försök gjorts ännu. Det återstår mycket forskning för att dessa metoder skall kunna tas i bruk.

Nästa läkemedel mot Parkinsons sjukdom ser ut att vara nervskyddande preparat. Utveckling av dessa läkemedel, och även genterapi och stamcellstransplantation, beror på värdet av nya kliniska metodiker som är ett ytterligare problem (Muramatsu 2007).

Tack

Dr. Shane Bullock, James Cook University, Australien.
Martin Lindstedt Mandal
Gustava Pahlzon
Kübra Ucar

Referenser:

- Anderson G., Noorian AR., Taylor G., Anitha M., Bernhard D., Srinivasan S. & Greene JG, 2007. Loss of enteric dopaminergic neurons and associated changes in colon motility in an MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Exp Neurol.* 207:4-12
- Aquilano K., Baldelli S., Rotilio G. & Ciriolo MR., 2008. Role of Nitric Oxide Synthases in Parkinson's Disease: A Review on the Antioxidant and Anti-inflammatory Activity of Polyphenols. *Neurochem Res.* (Epub ahead of print)
- Batelli S., Albani D., Rametta R., Polito L., Prato F., Pesaresi M., Negro A. & Forloni G., 2008. DJ-1 modulates alpha-synuclein aggregation state in a cellular model of oxidative stress: relevance for Parkinson's disease and involvement of HSP70, *PLoS ONE.* 2:3
- Bellucci A., Collo G., Sarnico I., Battistin L., Missale C. & Spano P., 2008. Alpha-synuclein aggregation and cell death triggered by energy deprivation and dopamine overload are counteracted by D2/D3 receptor activation. *J Neurochem.* (Epub ahead of print)
- Bjugstad KB., Teng YD., Redmond DE Jr., Elsworth JD., Roth RH., Cornelius SK., Snyder EY. & Sladek JR Jr., 2008. Human neural stem cells migrate along the nigrostriatal pathway in a primate model of Parkinson's disease. *Exp Neurol.* (Epub ahead of print)
- Bodis-Wollner I., 2003, Neuropsychological and perceptual defects in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2:83-9
- Bonuccelli U. & Ceravolo R., 2008. The safety of dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Drug Saf.* 7:111-27.
- Bonuccelli U. & Del Dotto P., 2006. New pharmacologic horizons in the treatment of Parkinson disease. *Neurology.* 67:30-8
- Bové J., Prou D., Perier C. & Przedborski S., 2005. Toxin-induced models of Parkinson's disease. *NeuroRx.* 2:484-94.
- Burkhard P., Dominici P., Borri-Voltattorni C., Jansonius JN. & Malashkevich VN., 2001 Structural insight into Parkinson's disease treatment from drug-inhibited DOPA decarboxylase. *Nat Struct Biol.* 8:963-7.
- Caballol N., Martí MJ. & Tolosa E., 2007. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson disease. *Mov Disord.* 17:358-66.
- Calabrese V., Lodi R., Tonon C., D'Agata V., Sapienza M., Scapagnini G., Mangiameli A., Pennisi G., Stella AM. & Butterfield DA., 2005. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and cellular stress response in Friedreich's ataxia. *J Neurol Sci.* 15:145-62.
- Calne DB., 1994. Early idiopathic parkinsonism: initiation and optimization of treatment. *Clin Neuropharmacol.* 17:14-8.
- Chan DK., 2003. The art of treating Parkinson disease in the older patient. *Aust Fam Physician.* 32:927-31.
- Correia AS., Anisimov SV., Li JY. & Brundin P., 2005. Stem cell-based therapy for Parkinson's disease. *Ann Med.* 37:487-98.

- Deane KH., Spieker S. & Clarke CE., 2004 Catechol-O-methyltransferase inhibitors versus active comparators for levodopa-induced complications in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 18:45-53.
- Doya K., 2000. Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. *Curr Opin Neurobiol.* 10:732-9.
- Emre M. 2003. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease? *Mov Disord.* 6:63-71.
- Factor SA. 2008. Current status of symptomatic medical therapy in Parkinson's disease. *Neurotherapeutics.* 5:164-80.
- Fernandez HH. & Chen JJ., 2007. Monoamine oxidase-B inhibition in the treatment of Parkinson's disease. *Pharmacotherapy.* 27:174-85.
- Gabay MP., 2002. Galactogogues: medications that induce lactation. *J Hum Lact.* 18:274-9
- Gasser T., 2001. Genetics of Parkinson's disease. *J Neurol.* 10:833-40.
- Gasser T., 2007 Update on the genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 17:343-50.
- Gray F., 1988. The neuropathology of Parkinson syndrome. *Rev Neurol.* 144:229-48.
- Hashimoto M., Rockenstein E., Crews L. & Masliah E., 2003. Role of protein aggregation in mitochondrial dysfunction and neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neuromolecular Med.* 4:21-36.
- Jackisch R., Link T., Neufang B. & Koch R., 1992. Studies on the mechanism of action of the antiparkinsonian drugs memantine and amantadine: no evidence for direct dopaminomimetic or antimuscarinic properties. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 320:21-42.
- Jankovic J. & Stacy M., 2007. Medical management of levodopa-associated motor complications in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs.* 21:677-92.
- Jenner P. & Olanow CW., 2006. The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease. *Neurology.* 66:24-36.
- Kashihara K. & Imamura T., 2008. Amantadine may reverse puniding in Parkinson's disease--observation in a patient. *Mov Disord.* 23:129-30.
- Katsarou Z., Bostantjopoulou S., Hatzizisi O., Giza E., Soler-Cardona A. & Kyriazis G., 2007. Immune factors or depression? Fatigue correlates in Parkinson's disease. *Rev Neurol.* 45:725-8.
- Kay DM., Factor SA., Samii A., Higgins DS., Griffith A., Roberts JW., Leis BC., Nutt JG., Montimurro JS., Keefe RG., Atkins AJ., Yearout D., Zabetian CP. & Payami H., 2008. Genetic association between alpha-synuclein and idiopathic parkinson's disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* (Epub ahead of print).
- Klein C., 2006. Implications of genetics on the diagnosis and care of patients with Parkinson disease. *Arch Neurol.* 63:328-34
- McNaught KS. & Olanow CW., 2006. Protein aggregation in the pathogenesis of familial and sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 27:530-45.
- Miller RL., James-Kracke M., Sun GY. & Sun AY., 2008. Oxidative and Inflammatory Pathways in Parkinson's Disease. *Neurochem Res.* (Epub ahead of print)

- Moussa CE., Mahmoodian F., Tomita Y. & Sidhu A., 2008. Dopamine differentially induces aggregation of A53T mutant and wild type alpha-synuclein: insights into the protein chemistry of Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun.* 25:833-9.
- Mura A., Jackson D., Manley MS., Young SJ. & Groves PM., 1995. Aromatic L-amino acid decarboxylase immunoreactive cells in the rat striatum: a possible site for the conversion of exogenous L-DOPA to dopamine. *Brain Res.* 15:51-60.
- Muramatsu S., 2007. Gene therapy for Parkinson's disease *Brain Nerve.* 59:425-30.
- Nagatsu T. & Sawada M., 2006. Molecular mechanism of the relation of monoamine oxidase B and its inhibitors to Parkinson's disease: possible implications of glial cells. *J Neural Transm* 71:53-65.
- Narhi L., Wood SJ., Steavenson S., Jiang Y., Wu GM., Anafi D., Kaufman SA., Martin F., Sitney K., Denis P., Louis JC., Wypych J., Biere AL. & Citron M., 1999. Both familial Parkinson's disease mutations accelerate alpha-synuclein aggregation. *J Biol Chem.* 274:9843-6.
- The National Institutes of Health: <http://stemcells.nih.gov/info/basics/basics1.asp>, 2008-05-16, 08:28
- Newman MB. & Bakay RA., 2008. Therapeutic potentials of human embryonic stem cells in Parkinson's disease. *Neurotherapeutics.* 5:237-51.
- Obata T., 2002. Dopamine efflux by MPTP and hydroxyl radical generation. *J Neural Transm.* 109:1159-80.
- Obya-Nishiguchi H. & Packer L., 1995. *Bioradicals Detected by ESR Spectroscopy*, Birkhäuser, Basel.
- Olanow CW., 2007. The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 17:335-42.
- O'Suilleabhain PE. & Dewey RB Jr., 2002. Contributions of dopaminergic drugs and disease severity to daytime sleepiness in Parkinson disease. *Arch Neurol.* 59:986-9.
- Pahwa R., 2006. Understanding Parkinson's disease: an update on current diagnostic and treatment strategies. *J Am Med Dir Assoc.* 7:4-10.
- Price MD. & Shulman LM., 2008. Management of Parkinson's disease in older women. *Menopause Int.* 14:38-9.
- Redmond DE Jr., Bjugstad KB., Teng YD., Ourednik V., Ourednik J., Wakeman DR., Parsons XH., Gonzalez R., Blanchard BC., Kim SU., Gu Z., Lipton SA., Markakis EA., Roth RH., Elsworth JD., Sladek JR Jr., Sidman RL. & Snyder EY., 2007. Behavioral improvement in a primate Parkinson's model is associated with multiple homeostatic effects of human neural stem cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104:12175-80.
- Santini E., Valjent E. & Fisone G., 2008. Parkinson's disease: Levodopa-induced dyskinesia and signal transduction. *FEBS J.* 275:1392-9.
- Seeman P., 2007. Antiparkinson therapeutic potencies correlate with their affinities at dopamine D2(High) receptors. *Synapse.* 61:1013-8.
- Simonson W., Hauser RA. & Schapira AH., 2007. Role of the pharmacist in the effective management of wearing-off in Parkinson's disease. *Ann Pharmacother.* 41:1842-9.

- Stacy M. & Galbreath A., 2008. Optimizing long-term therapy for Parkinson disease: levodopa, dopamine agonists, and treatment-associated dyskinesia. *Clin Neuropharmacol.* 31:51-6
- Stowe R., Ives Nj., Clarke C., van Hilten J., Ferreira J., Hawker R., Shah L., Wheatley K. & Gray R., 2008. Dopamine agonist therapy in early Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 16:64-5
- Sun F., Kanthasamy A., Song C., Yang Y., Anantharam V. & Kanthasamy AG., 2008. Proteasome inhibitor-induced apoptosis is mediated by positive feed-back amplification of PKCdelta proteolytic activation and mitochondrial translocation. *J Cell Mol Med.* (Epub ahead of print)
- Takahashi J., 2007. Stem cell therapy for Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* 7:667-75.
- Thomas B. & Beal MF., 2007. Parkinson's disease. *Hum Mol Genet.* 2:183-94.
- Tuite P. & Riss J., 2003. Recent developments in the pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Investig Drugs.* 12:1335-52.
- Wahner AD., Bronstein JM., Bordelon YM. & Ritz B., 2007. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs may protect against Parkinson disease. *Neurology.* 69:1836-42.
- Williams AC. & Ramsden DB., 2005. Autotoxicity, methylation and a road to the prevention of Parkinson's disease. *J Clin Neurosci.* 12:6-11.
- Windisch M., Wolf H., Hutter-Paier B. & Wronski R., 2008. The role of alpha-synuclein in neurodegenerative diseases: a potential target for new treatment strategies? *Neurodegener Dis* 5:218-21.
- Wolters E., Lees AJ., Volkmann J., van Laar T. & Hovestadt A., 2008. Managing Parkinson's disease with continuous dopaminergic stimulation. *CNS Spectr.* 13:1-14
- Wu SS. & Frucht SJ., 2005. Treatment of Parkinson's disease : what's on the horizon? *CNS Drugs.* 19:723-43
- Yamada K., Goto S., Hamasaki T. & Kuratsu JI., 2008. Effect of bilateral subthalamic nucleus stimulation on levodopa-unresponsive axial symptoms in Parkinson's disease. *Acta Neurochir (Wien).* 150:15-22