

PARKINSONFONDENS NYHETSREVEV Nr5 - 2024

**Livsstilsval, ett sätt att skydda och ge bättre prognos?
Ny studie kan leda till skraddarsydd vård för kvinnor och
män. Och AI-analys av hjärnans struktur kan ge mer
individ Anpassad vård.**

HUR LINDRA, FÖREBYGGA OCH BROMSA SJUKDOMEN?

Livsstilsval, ett sätt att skydda och ge bättre prognos?

 FORSKNING MED STÖD FRÅN PARKINSONFONDEN

Det finns stora variationer vad gäller kliniska karakteristika och sjukdomsutveckling vid Parkinsons sjukdom (PD), men kunskaperna om vad det beror på är bristfälliga. Orsakerna till sjukdomen är till stor del okända, men livsstilsfaktorer och samsjuklighet spelar sannolikt en viktig roll.

Det övergripande syftet med detta projekt är att öka förståelsen för faktorer som påverkar risk och sjukdomsutveckling vid PD, med fokus på sådana som kan påverkas med interventioner. Forskningsgruppen kommer att studera livsstilsfaktorer, tillstånd som är kopplade till magtarmkanalen och



metabolism, sammansättning av bakteriefloran i tarmen samt relaterade biomarkörer. Projektet kommer att baseras på en kombination av stora befolkningsbaserade epidemiologiska studier med molekylära data och kliniska longitudinella data.

Projektet kommer att generera ny kunskap om faktorer som påverkar risk och sjukdomsutveckling vid PD och kan leda till interventioner som kan förebygga sjukdomen, bromsa sjukdomsutvecklingen och ge mer individualiserad behandling.

Karin Wirdefeldt, Karolinska universitetssjukhuset, har erhållit 500 000 kronor från Parkinsonfonden, för projektet "Epidemiologiska och kliniska studier av risk och sjukdomsutveckling vid Parkinsons sjukdom med fokus på faktorer som går att påverka"

Apati vid Parkinson

Apati är en vanlig och handikappande komplikation vid Parkinsons sjukdom som kännetecknas av minskat målinriktat beteende. Flera studier har rapporterat dysfunktion inom prefrontala kortikala regioner och projektioner från hjärnstammens kärnor vars neuromodulatorer inkluderar dopamin, serotonin och noradrenalin. Arbete inom människans neurovetenskap har bekräftat bidrag från dessa neuromodulatorer på aspekter av motiverat beslutsfattande. Specifikt har dessa neuromodulatorer överlappande bidrag till att koda värdet av beslut, och påverkar huruvida man ska utforska alternativa handlingsätt eller fortsätta med en befintlig strategi för att uppnå ett givande mål. Med utgångspunkt i detta arbete antog den UK baserade forskningsgruppen att apati vid Parkinsons sjukdom borde vara associerad med en försämring av värdebaserat lärande.

Gruppen studerade beslutsfattande hos 75 frivilliga; 53 patienter med Parkinsons sjukdom, med och utan klinisk apati, och 22 åldersmatchade friska kontrollpersoner. Patienter med apati uppvisade nedsatt förmåga att välja korrekt samt minskning av uthållighet.

Ytterligare tester med funktionell MRT hos 59 frivilliga; en grupp på 19 patienter med och 20 utan apati och 20 åldersmatchade kontroller, visade minskad signal inom ventromedial prefrontal cortex vid Parkinsons sjukdom, som var mer markerad i apati, men inte förutsägande av deras individuella apativårighetsgrad. Parkinson patienter utan apati uppvisade signifikant ökad aktivering över ett distribuerat thalamo-kortikalt nätverk. Förbättrad aktivitet i thalamus förutspådde svårighetsgraden av individuell apati över båda patientgrupperna och uppvisade funktionell anslutning med dorsal främre cingulat cortex och främre insula. Med tanke på att uppgiftsutförande hos patienter utan apati inte var annorlunda än de åldersmatchade kontrollpersonerna, tolkar forskarna att utnyttjandet av detta nätverk som en möjlig kompensatorisk mekanism, som kompenserar mot symtomatisk manifestation av apati vid Parkinsons sjukdom.

Källa: *Brain*, 2024 Apr 4;147(4):1362-1376. William Gilmour, *Impaired value-based decision-making in Parkinson's disease apathy*, *Brain*, 2024 Apr 4;147(4):1362-1376.

Medicin mot apati

IRLAB Therapeutics AB, ett svenskt läkemedelsföretag som utvecklar nya behandlingar för Parkinsons sjukdom, meddelade nyligen att en klinisk

Fas I-studie med läkemedelskandidaten IRL757 i friska vuxna i åldern 65 år och uppåt har inletts. Detta är den andra kliniska studien med IRL757 och den första inom ramen för samarbetet med McQuade Center (MSRD), en del av det globala läkemedelsföretaget Otsuka. I och med studiestarten kommer IRLAB att erhålla en milstolpsbetalning på 2,5 miljoner USD.

”Vi är mycket glada över att kunna fortsätta den kliniska utvecklingen av IRL757 med en studie i friska äldre vuxna. IRL757 är en ny, first-in-class läkemedelskandidat för behandling av apati, ett tillstånd som drabbar miljontals människor med neurodegenerativa sjukdomar, varav de flesta är äldre”, säger dr Joakim Tedroff, MD, Chief Medical Officer, IRLAB.

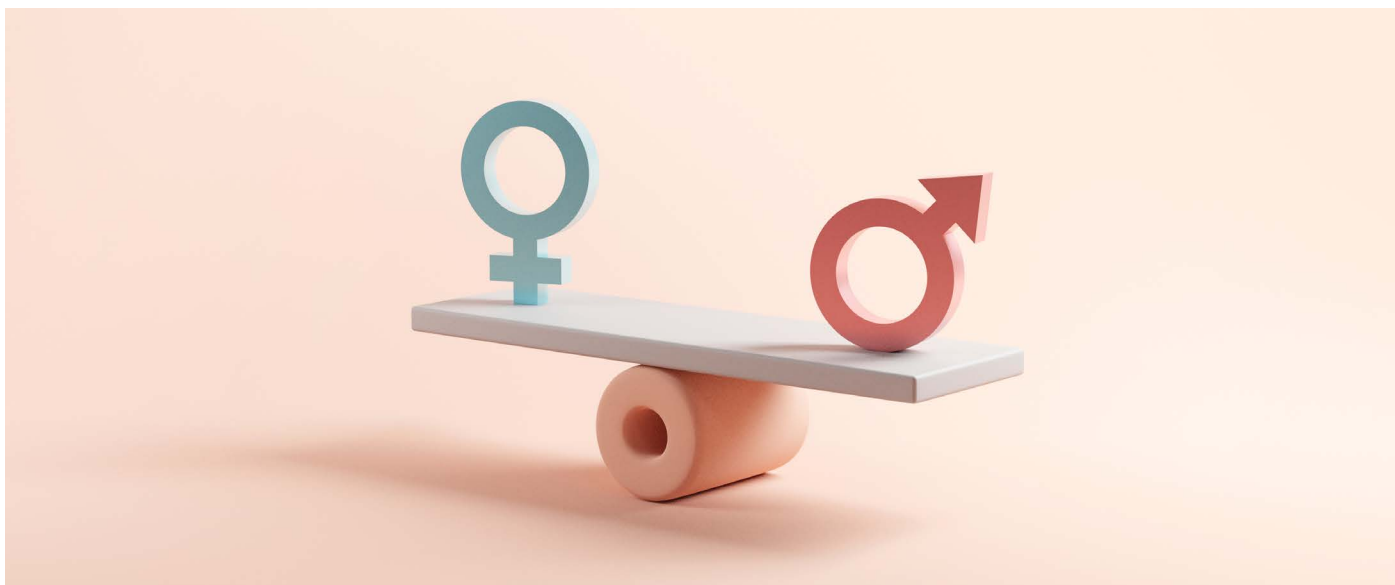
Källa: *Life Science Sweden.*

Att hantera sömnstörningar

Sömnstörningar är vanliga hos personer med Parkinsons sjukdom. Dessa störningar, som ökar i frekvens under förloppet av den neurodegenerativa sjukdomen och försämrar livskvaliteten, inkluderar sömnlöshet, överdriven sömnhet under dagen, dygnsstörningar, obstruktiv sömnapné, restless legs-syndrom och störning av den sömn som kännetecknas av snabba ögonrörelser (REM). Orsakerna till dessa sömnstörningar är komplexa och multifaktoriella, inklusive degenerering av de neurala strukturer som modulerar sömnen, den skadliga effekten av vissa mediciner på sömnen, de parkinsonistiska symtomen som stör rörligheten, komforten i sängen och samsjukligheter som stör sömnkvaliteten och kvantitet. Den kliniska ut-

värderingen av sömnstörningar inkluderar både subjektiva (t.ex. frågeformulär eller dagböcker) och objektiva (t.ex. aktigrafi eller videopolysomnografi) bedömningar. Hanteringen av patienter med Parkinsons sjukdom och en sömnstörning är utmanande och bör individualiseras. Behandling kan innefatta utbildning som syftar till förändringar i beteende (dvs. sömnhygien), kognitiv beteendeterapi, kontinuerlig dopaminerg stimulering på natten och specifika mediciner. REM-sömnbeendestörning kan inträffa flera år innan parkinsonism börjar, vilket tyder på att genomförandet av försök med neuroprotektiva terapier bör fokusera på personer med denna sömnstörning.

Källa: *Alex Iranzo et al., Sleep and sleep disorders in people with Parkinson's disease, Lancet Neurol., 2024 Sep;23(9):925-937.*



BEHANDLINGSNYHETER

Ny studie kan leda till skräddarsydd vård för kvinnor och män.



FORSKNING MED STÖD FRÅN PARKINSONFONDEN

Såväl klinisk som experimentell forskning inom Parkinsons sjukdom (PS) har påvisat skillnader mellan könen avseende klinisk bild, sjukdomsprogress, terapier och den terapeutiska effekten. Tidigare resultat inom området har dock varit splittrade och stundtals kontroversiella och det har också påvisats en stor kunskapsbrist när det gäller att förstå vad som ligger bakom sådana könsskillnader. Hittills utförda studier har varit otillräckliga framför allt ur ett kvinnligt perspektiv. Det finns få långtidsstudier avseende könsskillnader i sjukdomsprogress. Detta motiverar till såväl kliniska som experimentella studier med fokus på könsskarakteristika vid PS.

Forskargruppen avser att undersöka PS patienter avseende ärftlighet, molekylära data, avbildningstekniker, biomarkörer, kliniskt uttryck, terapival, progress och prognos. De kommer att använda

longitudinella data från drygt 400 diagnosticerade PS patienter (145 kvinnor/276 män) från Parkinson's Disease Progression Markers Initiative (P-PMI). Dessa data är en av de största, valida och mest omfattande, internationella kohorterna som följt PS patienter sedan 2011. Man har använt standardiserade protokoll för insamling av både kliniska data och biomarkörer. Genom att på så sätt erhålla kunskap om könsvariationer vid PS, är gruppens övergripande mål att kunna använda dessa fynd till att utveckla interventioner och klinisk tillämpning i en nära framtid som direkt ska möta de specifika behov som kvinnor och män har.

Johan Lökk, Karolinska institutet, har erhållit 350 000 kronor från Parkinsonfonden, för projektet "Sexual Dimorphism in Parkinson's Disease: Comprehensive features on biomarkers, genetics, clinical phenotypes, response to, treatment and long-term prognosis"

Personlig stimulering vid DBS

Personlig, adaptiv djup hjärnstimulering (DBS) kan troligen förbättra kontrollen av motoriska symtom vid Parkinsons sjukdom (PD) jämfört med standard DBS, enligt ny forskning. I en blindad randomiserad crossover-pilotstudie som involverade fyra patienter, reducerade adaptiv DBS tiden med motoriska symtom med 50% och förbättrade patienternas livskvalitet jämfört med standard DBS.

DBS är en standardterapi för avancerad PD. Standard DBS ger kontinuerlig, fast stimulering men svarar inte på patient aktiviteter eller variationer i symtomens svårighetsgrad under det dagliga livet. Även om detta tillvägagångssätt effektivt minskar motoriska symtom för många patienter, tar det inte hänsyn till den dynamiska naturen hos PD-symtom, som kan fluktuera under dagen - till exempel som svar på medicinering. På grund av detta, kan patienter uppleva genombrottssymptom för PD vid gånger när de teoretiskt kräver mer stimulering och stimuleringsinducerade biverkningar när de skulle behöva mindre.

“Adaptiv DBS representerar ett stort genombrott för att hantera symtomfluktuationerna vid Parkinsons sjukdom genom att skräddarsy stimulering i realtid efter patienternas specifika behov”, säger Carina Oehr, MD, PhD, forskare vid Starr Lab vid UCSF, USA till Medscape Medical News. Fördelen med adaptiv DBS är att den förändras baserat på vilka symtom som finns- ökar stimuleringen när PD-symtom bryter igenom och minskar stimuleringen vid andra tillfällen för att förhindra potentiella biverkningar orsakade av stimulering, förklarade hon. Adaptiv DBS visar “stora löften” men

utbredd implementering kommer sannolikt att ta några år till, sa Oehr.

Källa: Medscape Medical News. Carina R. Oehr et al., *Chronic adaptive deep brain stimulation versus conventional stimulation in Parkinson's disease: a blinded randomized feasibility trial*, *Nature medicine*, Published online: 19 August 2024

Huden för detektering av Parkinson

Alfa-synuklein (aSyn) aggregat i det centrala nervsystemet är det främsta patologiska kännetecknet för Parkinsons sjukdom (PD). ASyn-aggregat har också detekterats i många perifera vävnader, inklusive huden, vilket ger en ny och tillgänglig målvävnad för detektering av PD-patologi. Ändå saknas en väletablerad validerad kvantitativ biomarkör för tidig diagnos av PD som också möjliggör spårning av sjukdomsprogression. Huvudmålet med denna forskning är att karakterisera aSyn-aggregat i hudbiopsier som ett jämförande och kvantitativt mått för PD-patologi. Med hjälp av direkt stokastisk optisk rekonstruktionsmikroskopi (dSTORM) och beräkningsverktyg, avbildade forskargruppen från Israel, i samarbete med tyska och amerikanska forskare, total och fosforylerad-aSyn på molekylnivå i svettkörtlar och nervknippen av hudbiopsier från friska kontroller (HC) och PD-patienter. De utvecklade en användarvänlig analysplattform som erbjuder en omfattande verktygslåda för forskare som kombinerar analysalgoritmer och tillämpar en serie klusteranalysalgoritmer på dSTORM bilder. Med denna plattform fann de en signifikant minskning av förhållandet mellan antalet neuronala markör-

molekyler och fosforylerade-aSyn-molekyler, vilket tyder på förekomsten av skadade nervceller i fibrer som är mycket berikade med fosforylerade-aSyn-molekyler. Dessutom fann deras analys ett högre antal aSyn-aggregat i PD-ämnen än i HC-ämnen, med skillnader i aggregatstorlek, densitet och antal molekyler per aggregat. I genomsnitt varierade aSyn-aggregatradien mellan 40 och 200 nm och uppvisade en medeldensitet på 0,001–0,1 molekyler/nm². Deras dSTORM-analys belyser således potentialen hos denna plattform för att identifiera kvantitativa egenskaper hos aSyn-distribution i hudbiopsier som inte tidigare beskrivits för PD-patienter samtidigt som den erbjuder värdefull insikt i PD-patologi genom att belysa patientens aSyn-aggregationsstatus.

Källa: Ofir Sade et al., *A novel super-resolution microscopy platform for cutaneous alpha-synuclein detection in Parkinson's disease*, *Front. Mol. Neurosci.*, 04 September 2024, *Sec. Molecular Signalling and Pathways*, Volume 17 - 2024

Monoterapinytt vid tidig Parkinson

AbbVie meddelar positiva resultat från fas III-studien TEMPO-1, som utvärderar tavapadon som monoterapi vid tidig Parkinsons sjukdom. Tavapadon är en selektiv partiell D1/D5-receptoragonist under utveckling för Parkinsons sjukdom och studeras för närvarande som en dos om dagen för användning både som monoterapi hos vuxna med tidig Parkinsons sjukdom och som tilläggsbehandling till levodopa.

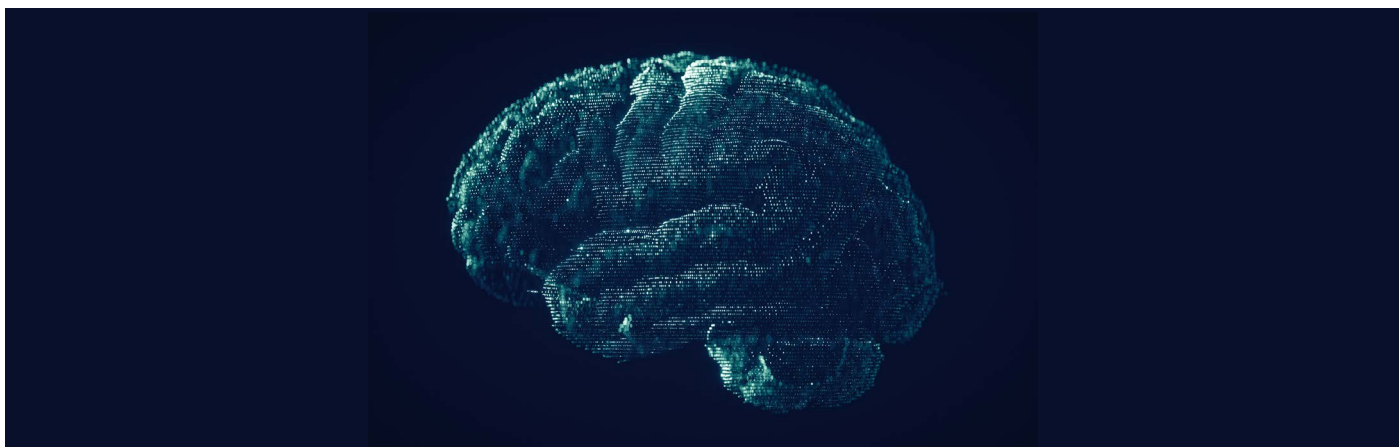
- Tavapadon som monoterapi uppnådde det primära effektmåttet i den pivotala fas III-studien TEMPO-1 och visade en statistiskt signifikant förbättring från baslinjen i MDS-UPDRS del II och III kombinerat, vid vecka 26
- Studien uppnådde också sekundära effektmått och visade statistiskt signifikant förbättring från baslinjen i MDS-UPDRS del II
- Resultat från fas III-studien TEMPO-2, som utvärderar tavapadon som monoterapi med flexibel dosering, förväntas i slutet av 2024

De olika TEMPO-studierna utvärderar effekt, säkerhet och tolerabilitet av tavapadon hos en bred patientpopulation med Parkinsons sjukdom, och innefattar två monoterapi fas III-studier (TEMPO-1 och TEMPO-2) samt en fas III-studie med tilläggsbehandling till levodopa (TEMPO-3). AbbVie genomför även en fjärde, öppen förlängningsstudie (TEMPO-4) för att utvärdera säkerhet och tolerans av tavapadon på längre sikt.

Säkerhetsprofilen som observerades i TEMPO-1 överensstämmer med tidigare kliniska prövningar. Majoriteten av de rapporterade biverkningarna var milda till måttliga i svårighetsgrad.

Fullständiga resultat från TEMPO-1 kommer att presenteras vid kommande kongresser och användas vid ansökan om regulatoriskt godkännande av tavapadon som behandling för Parkinsons sjukdom. Resultat från fas III-studien TEMPO-2, med tavapadon som flexibel dos i monoterapi, förväntas i slutet av 2024.

Källa: *Neurologi i Sverige*



FORSKNING I TEKNIKENS FRONTLINJE

AI-analys av hjärnans struktur kan ge mer individanpassad vård.



FORSKNING MED STÖD FRÅN PARKINSONFONDEN

Parkinsons sjukdom (PD) är en neurologisk sjukdom som leder till olika rörelsesymtom som en långsammare gång, stelhet och skakningar. På sikt drabbas även många patienter av kognitiva besvär och demens. En anledning till att vi fortfarande saknar så många pusselbitar för att få en bra förståelse för sjukdomen och i förlängningen ta fram nya läkemedel kan vara heterogeniteten och komplexiteten i sjukdom. Det finns olika typer av denna åkomma med delvis annorlunda sjukdomsbild. Detta försvårar tidig diagnos samt chanserna att utveckla nya läkemedel. Det är därför av stor vikt att vi får en bättre förståelse för de bakomliggande mekanismerna som driver det heterogena sjukdomsförloppet. Med hjälp av avancerade hjärnabbildningsmetoder och AI (artificiell intelligens) kommer forskargruppen att studera stora och unika patientmaterial för att förhoppningsvis lösa denna svåra gåta. Målet är självklart att få en bättre förståelse för heterogeniteten och komplexiteten i PD. Med hjälp av magnetkameraundersökning kan de mäta strukturella förändringar

i hjärnan. Deras metoder (hjärnabbildning i kombination med artificiell intelligens) ligger i teknikens frontlinje och de hoppas bygga sjukdomsmodeller som kommer ge en bättre mekanistisk sjukdomsinsyn. Genom att nysta upp heterogeniteten inom PD och på så vis får en bättre förståelse för de bakomliggande mekanismerna, kan de möjliggöra precisionsmedicin för en säkrare diagnostik. Diagnosen som ställs är idag grunden för att utvärdera vilket typ av hjälp som patienterna kommer att få. Detta leder till att patienterna kan få ett mer skraddarsytt stöd från samhället, vilket innebär mindre lidande för patienter och deras anhöriga. De hoppas även underlätta framtagandet av nya läkemedel, samt strategier för prevention och framtida behandlingar.

Eric Westman, Karolinska institutet, har erhållit 350 000 kronor från Parkinsonfonden, för projektet "PATH-PD: Disentangling Unique and Shared Biological Pathways in Parkinson's Disease Patients"

Artificiella nervsystem

Robotar kan utrustas med elektronisk hud. Artificiella receptorer gör att de vid beröring kan känna skillnad på olika material - som ett äpple eller en tennisboll. Det visar ny forskning vid Uppsala universitet. - Det här är viktigt för robotar inom vård och omsorg, där de behöver en känslighet för hur mycket kraft de använder, säger Zhibin Zhang, forskare inom elektroteknik.

Nästa steg i forskningen om artificiella nervsystem är att titta på hur de kan användas på människor som förlorat en hand eller drabbats av stroke, och därefter förlorat sin känsel.

Tekniken skulle även kunna användas för att övervaka rörelsesvårigheter hos patienter som lider av Parkinsons sjukdom eller Alzheimers. På så vis skulle exempelvis fallolyckor kunna förhindras. - Tekniken kan utvecklas för att förvarna om en patient är på väg att ramla och då antingen stimulera en muskel utifrån till att motverka fallet eller att ett hjälpmedel styr upp och motverkar det, säger Zhibin Zhang.

Källa: Källa: *Dagens ETC*

Nya metoder för stamceller

Billigare och effektivare metoder som förbättrar behandlingen av flera sjukdomar som cancer, diabetes och Parkinsons sjukdom. Det hoppas forskarna på Högskolan i Skövde åstadkomma

tillsammans med sina partners i projektet Start-Cell som syftar till att utveckla nya metoder för produktion och kvalitetssäkring av stamceller för medicinsk behandling. Projektet finansieras av Vinnova som totalt satsar 95 miljoner kronor på sex nya innovationsmiljöer som i samverkan ska ta fram banbrytande lösningar och stärka Sveriges position inom området precisionsmedicin.

Läkemedel för avancerad terapi, eller advanced therapy medicinal products (ATMPs) på engelska, är biologiska läkemedel som använder levande celler, vävnader eller gener för att behandla eller bota sjukdomar. De fungerar genom att ersätta, reparera eller återskapa skadade celler och vävnader i kroppen. Dessa läkemedel betraktas ofta som nästa generations behandlingar och har potential att bota sjukdomar där vi idag endast kan lindra symptom. - Idag testas celler först i slutet av processen när man redan har investerat stora belopp på utvecklingsarbete. Om cellinjen inte blir godkänd är det stora resurser som går till spillo. Kan vi hitta en metod som går att använda tidigt i processen för att kolla kvaliteten på cellerna kan vi avbryta arbetet om cellinjen inte visar sig vara lämplig, säger Jane Synnergren, professor i bioinformatik och den som leder Högskolan i Skövdes arbete.

De stamceller som ska tas fram och kvalitetssäkras är så kallade pluripotenta stamceller. Pluripotenta stamceller är en typ av celler som ännu inte har fått någon specifik funktion i kroppen. De är som startceller som kan utvecklas till vilken typ av cell som helst, till exempel hjärtceller, hjärnceller eller leverceller.

Källa: *Neurologi i Sverige*

Tidig upptäckt av Parkinsons

Parkinsons sjukdom (PD) utvecklas med patologiska processer och neurodegeneration långt innan uppkomsten av märkbara motoriska symtom, vilket ger en möjlighet för tidig identifiering. Den utökade prodromalfasen (fasen med tidiga tecken) tillåter användning av riskstratifieringsåtgärder och prodromala markörer för att lokalisera individer som sannolikt kommer att utveckla PD. Viktigt är att en växande mängd bevis betonar heterogeniteten inom prodromal och kliniskt diagnostiserad PD. Sjukdomen omfattar sannolikt distinkta subtyper som uppvisar olika kliniska manifestationer, patofysiologiska mekanismer och mönster av a-synukleinprogression i det centrala och perifera nervsystemet. Det finns ett akut behov av att förfinas definitionen och tidig identifiering av dessa prodromala subtyper. Detta kräver en omfattande strategi som integrerar genetiska, patologiska, avbildnings- och multiomics-markörer, tillsammans med noggrann observation av subtila

motoriska och icke-motoriska symtom. Sådan multidimensionell klassificering av tidiga PD-subtyper kommer att förbättra vår förståelse av den underliggande sjukdomens patofysiologi, förbättra förutsägelser av kliniska effektmått, progressionsbana och läkemedelssvar, bidra till läkemedel-supptäckter och personlig medicinering, genom att identifiera subtypspecifika sjukdomsmekanismer och underlätta läkemedelsprövningar genom att minska förvirrande effekter av heterogenitet. Här utforskar gruppen olika subtypningsmetoder inom prodromal och klinisk PD, med fokus på kliniska, avbildnings-, genetiska och molekylära subtypningsmetoder. De betonar också behovet av förfinade, teoretiska a priori sjukdomsmodeller. Dessa kommer att vara en förutsättning för att förstå den biologiska grunden för biologiska subtyper, som har definierats av storskaliga datadrivna tillvägagångssätt och multi-omics fingeravtryck.

Källa: Michelle Hu et al., *Approaches to Early Parkinson's Disease Subtyping*, *J Parkinsons Dis.*, 2024;14(s2):S297-S306.



Parkinsonsfonden

**Vi arbetar för ett bättre liv med Parkinsons sjukdom.
Varje bidrag är ett stöd till svensk Parkinsonforskning.**

Följ oss på Facebook och LinkedIn.

Du kan även läsa mer om våra projekt på www.parkinsonfonden.se

Parkinsonfonden, Box 24217, 104 51 Stockholm

Tel: 010 - 332 2262, **e-post:** info@parkinsonfonden.se

Plusgiro: 900794-9, **Bankgiro:** 900-7949, **Swish:** 123 900 79 49

