



PARKINSONFORENINGEN

LEGATMODTAGERE 2015

TEKST AF LENE WERDELIN
FORMAND FOR FORSKNINGSRÅDET

1. reservelæge, PhD, Sara B. W. Bech, Afdelingen for arbejdsmedicin og folkesundhed, Færøerne og Neurologisk afdeling, Herlev Hospital.

Projekt: *Multifaktoriel model af Parkinsons sygdom på Færøerne.*

Beløb: Modtager: kr. 140.000

Forekomsten af Parkinson er høj på Færøerne, og der er ved tidligere studier påvist miljømæssige risikofaktorer. Den aktuelle undersøgelse er en fortsættelse af tidligere studier, som har fokuseret på de familier, hvori flere medlemmer havde Parkinson; et forhold som tyder på genetisk indflydelse på risikoen for at få sygdommen. Genetiske analyser har støttet dette. På Færøerne er der en homogen sammensætning af befolkningen og et godt genealogisk register. Derfor regner man med at kunne påvise genetiske og miljømæssige faktorer, der har indflydelse på risikoen for at få Parkinson og på udviklingen af sygdommen.

Der vil blive foretaget en løbende rekruttering af patienter og pårørende med årlig klinisk opfølgning og indsamling af data vedrørende miljø og livsstil, sygdomsudvikling og medicineffekt. Desuden vil der blive udført genetiske undersøgelser i udvalgte familier, hvori flere medlemmer har Parkinson. Bevillingen går til ansøgers løn i forbindelse med ophold på Færøerne

Lektor Jan Bert Gramsbergen, Neurobiologisk forskning, Institut for molekylær medicin, Syddansk Universitet.

Projekt: *Biomarkers for Parkinsons disease and L-dopa induced dyskinesia: A metabolomic approach.*

Beløb: Modtager kr. 150.000

Langvarig medicinsk behandling af Parkinson kan være forbundet med udvikling af betydelige ufrivillige bevægelser kaldet dyskinesier.

Formålet med dette studie er at se, om man kan finde en biomarkør i blod og rygmarvsvæske for udvikling af dyskinesier sammen med biomarkører for udvikling af Parkinson. Der skal i alt undersøges 50 parkinsonramte med ufrivillige bevægelser og 50 uden denne bivirkning. En række proteiner, som har været undersøgt i forbindelse med dyskinesier i dyremodeller samt mindre molekyler forbundet med transport og modulering i nervesystemet, analyseres med nyeste metoder. Målet er at vise, om man ud fra analyser kan forudsige hvem, der er i risiko for at udvikle dyskinesier, hvilket kunne få indflydelse på den fortsatte behandling. Bevillingen går til lønmidler.

Post doc, Andreas Højlund Nielsen, Institut for klinisk medicin, Aarhus Universitet.

Projekt: *Neural foundations of heterogeneity in STN-DBS related verbal fluency impairments in Parkinsons disease: neuromagnetic investigations.*

Beløb: Modtager kr. 545.472

Dyb hjernestimulation (DBS) er effektivt overfor bevægelsessymptomerne hos parkinsonramte. En af de hyppigste bivirkninger ved DBS er nedsat evne til at finde de rette ord, såkaldt ordmobilisering. Det er imidlertid meget forskelligt, i hvor høj grad denne bivirkning optræder og hos hvem. Studiet vil undersøge, om problemerne skyldes individuelle forskelle i placeringen af elektroderne i STN-kernen og dermed forskelle i hvilke andre dele af hjernen, der stimuleres eller ved forskelle i styrken, hvormed der stimuleres, evt. i kombination.

Ved målinger af hjernens elektriske aktivitet (med magnetoencefalografi (MEG)) kan man undersøge ændringerne i hjernens aktivitet, der ligger til grund for den nedsatte ordmobilisering, hos DBS-behandlede. Resultaterne vil forhåbentlig øge vores forståelse for, hvordan DBS kan påvirke de sproglige evner og hvordan placeringen af elektroderne optimeres. Bevillingen gives til 1 års PhD løn.

Post doc, PhD, Maria Vad Jakobsen, Interdisciplinært Nanoscience center (iNANO) og Institut for Molekylærbiologi og Genetik, Aarhus Universitet.

Projekt: *Regulering af alfa-synuclein ekspression ved viral overførsel af non-coding RNA til en in-vivo Parkinson model.*

Beløb: Modtager kr. 140.000

Det er en relativt ny erkendelse, at forskellige slags RNA molekyler påvirker hinanden, og at såvel kodende (mRNA) som ikke-kodende RNA molekyler har betydning for udvikling af sygdomsprocesser. Projektet undersøger funktionen af mikroRNA (miRNA), som er en undergruppe af ikke-kodende RNA, og som virker ved at destabilisere og nedregulere kodende mRNA i cellen. Gruppen har, ligesom andre, fundet en ikke-kodende RNA, som danner en stabil cirkulær struktur og som kan binde miRNA til sig. Sker det, mister miRNA sin funktion.

Særlig interessant er det, at det kan binde miRNA-7, som er naturligt involveret i regulering af alfa-synuclein. Effekten af disse ikke-kodende RNA molekyler afprøves i en dyremodel, hvor øgede mængder alfa-synuclein er af betydning for sygdomsstart og -udvikling. Med henblik på at få nedsat produktionen af alfa-synuclein tilføres et overskud af to forskellige miRNA, der hver for sig nedsætter produktionen af alfa-synuclein. Formålet er at påvise, om indgift af et specielt miRNA kan have en terapeutisk effekt på sygdomsudviklingen. Bevillingen gives til dyreforsøg og analyser i 2016.

Lektor, Anne M. Landau, Nuclearmedicinsk afdeling og PET centret, Aarhus Universitet.

Projekt: *Pre-clinical validation and safety of human embryonic stem cell derived dopamine neurons in a porcine model of Parkinsons disease.*

Beløb: Modtager kr. 240.000

Humane embryonale stamceller kan blive til fungerende dopaminproducerende nerveceller under de rette omstændigheder. Før humane embryonale stamceller kan tænkes anvendt hos mennesker, er det vigtigt, at de kan overleve og producere dopamin efter transplantation til levende hjernevæv. Formålet er at undersøge, om humane embryonale stamceller kan gro i en stor dyremodel. Man har valgt minigrise, da de har et

relativt højt udviklet centralnervesystem. Deres hjerner ligner således vores hjerne mere end gnaveres hjerne gør. Yderligere er grisens hjerne så stor, at den kan undersøges med PET skanning.

I første del af studiet skal undersøges seks grise, to grise i hver behandlingsgruppe: Fire grise er gjort parkinsonistiske med injektion af MPTP. To af disse får en transplantation med stamceller og to opereres, men uden stamceller. Disse fungerer som kontrol. To andre får blot saltvandsindsprøjtninger som kontrol. De undersøges så med PET skanninger med tre forskellige markører på i alt tre tidspunkter før MPTP og to gange efter. Projektet løber over to år og er første del af et større studie. Bevillingen gives til PET skanninger af grise.

Lektor, PhD, Morten Meyer, Leder af stamcellegruppen, Neurobiologisk forskning, Institut for molekylær medicin, Syddansk Universitet.

Projekt: *Molekylær og funktionel analyse af humane dopaminerge nerveceller lavet via inducerede pluripotente stamceller med familær Parkinsons sygdom: Fokus på PARK2 mutationer.*

Beløb: Modtager kr. 360.000

I de senere år har man kunnet udvikle pluripotente stamceller ud fra patienters hudceller. De kan herefter modnes til patientspecifikke dopaminerge nerveceller i laboratoriet. Ved at dyrke og modne disse celler har man mulighed for at undersøge de funktionelle og molekylære egenskaber ved netop den celletype, som bortfalder ved Parkinson og på en relevant genetisk baggrund. En væsentlig problematik er, at man skal blive bedre til at styre stamcellernes modning til fungerende dopaminholdige nerveceller.

I projektet vil både stamceller fra raske og fra patienter med familær Parkinson indgå, og dopaminholdige nerveceller lavet herfra vil blive karakteriseret og sammenlignet ved forskellige molekylære og protein-kemiske teknikker Disse dopaminholdige nerveceller vil blive transplanteret til rotter med eksperimentelt påført parkinsonisme, hvorefter nervecellernes funktion vil blive analyseret. Projektet sigter mod at bidrage til en bedre forståelse af mekanismerne bag sygdommen og til udvikling af en fremtidig behandling med stamceller. Bevillingen gives til drift.

Cand. scient i fysioterapi, Christina Nielsen, neurologisk afdeling, Bispebjerg Hospital.

Projekt: *Coping med motoriske symptomer hos parkinsonpatienter - et mixed methods study.*

Beløb: Modtager kr. 115.000

Symptomerne hos parkinsonramte er mangeartede og stiller store krav til den måde, livet med sygdommen og de daglige aktiviteter skal håndteres på. Den rette håndtering har betydning for livskvaliteten. Vores viden om denne håndtering er endnu ikke tilstrækkelig til at kunne yde en målrettet og kvalificeret støtte til livet med Parkinson. Formålet med studiet er at udvikle redskaber til at beskrive den enkeltes kapacitet til at håndtere symptomer, behandling og psykosociale udfordringer, hvorved det sundhedsfaglige personale bliver i stand til at yde en mere individualiseret støtte og styrke patientens egne muligheder. Bevillingen gives til 3 måneders løn med henblik på etablering af projektet.

Lektor, Morten Schallburg Nielsen, Institut for biomedicin Vest, Aarhus Universitet.

Projekt: *Receptor-medieret endocytose af alfa-synuclein og transport over blod-hjerne barrieren.*

Beløb: Modtager kr. 150.000

Alfa-synuclein er et centralt protein ved Parkinson, idet vi ved, at fejlfoldet og sammenklumpet alfa-synuclein er en del af de protein-udfældninger (Lewy legemer), der ses i neuroner, som går til grunde hos parkinsonramte. Ny viden peger på, at alfa-synuclein kan udskilles fra en hjerne celle og efterfølgende optages i de omkringliggende celler, hvorved der dannes Lewy legemer i de raske neuroner. For at kunne blokere denne spredning, er det vigtigt at vide, hvordan alfa-synuclein kan optages i celler og transporteres videre ind i andre celler.

De mekanismer, der formidler alfa-synucleins optagelse i raske celler og over blod-hjernebarrieren, er imidlertid ukendte. Man vil derfor forsøge at beskrive dette ved at identificere de involverede receptorer og de mekanismer, der er ansvarlige for optagelse i cellerne og den cellulære trafik. Det gennemføres som et rent laboratoriestudie med anvendelse af celler fra

grisehjerne og neuroner fra nyfødte rotteunger. Bevillingen gives til dyr og reagenser.

Kandidatstuderende, Mads Nikolaj Olesen, Neurodin, Institut for biomedicin, Aarhus Universitet.

Projekt: *The therapeutic potential of alfasynuclein vaccination: Regulatory T cells as immune regulators in a mouse model of Parkinsons disease.*

Beløb: Modtager kr. 213.485

Ansøger tilhører en gruppe, hvor man et stykke tid har arbejdet med immunisering af mus med alfa-synuclein. I tidligere forsøg har man med en virusindsprøjtning i en rottehjerne fremkaldt en parkinsonlignende tilstand hos rotten. Man har herefter vist, at vaccination med alfa-synuclein et stykke tid forud for dette, kan nedsætte forekomsten af proteinsammenklumpning og betændelsesagtige reaktioner i musehjerne. Derved sker en stimulation af regulatoriske T-celler (såkaldte TREGs). TREGs er vigtige for at regulere immunforsvaret. I dette projekt vil man i en ny række forsøg overføre TREGs fra raske mus, som er vaccineret med alfa-synuclein til mus, som er gjort parkinsonistiske og hvor man experimentelt har fjernet TREGs. På den måde erstattes den syge mus egne TREGs med TREGs fra den vaccinerede og raske mus. Målet er at se om dette kan bremse sygdommens udvikling. Bevillingen gives til 6 måneders løn som forskningsassistent.

Professor, Dr.Med, Bente Pakkenberg, leder af Forskningslaboratorium for stereologi og neurovidenskab, Bispebjerg Hospital.

Projekt: *New pathways towards an effective immunotherapy for Parkinsons disease.*

Beløb: Modtager kr. 430.000

Alfa-synuclein synes at indtage en central rolle i udviklingen af både Parkinson og Multipel system atrofi (MSA). Proteinet findes i centralnervesystemet og funktionen af det er for en stor del ukendt. Vi ved, at det nedbrydes forkert og ophobes ved begge disse sygdomme. Immunterapi med mulighed for at producere antistoffer mod det synes at være et forskningsområde.

Forskningslaboratoriet har fornylig vist, at raske kontroller har særlige auto-antistoffer mod alfa-synuclein i blodet mens parkinsonramte har færre af dem og MSA-ramte har så godt som ingen. Formentlig er det udtryk for, at fejlfoldede ophobninger af alfa-synuclein ikke bliver udrenset effektivt af immunsystemet. Man vil derfor undersøge de alfa-synuclein-specifikke antistoffer og de antistofproducerende celler (memory B-celler) i blodet fra raske samt fra patienter med Parkinson og med MSA. Blandt de alfa-synuclein positive memory B-celler vil man undersøge disse receptorer, for at påvise en eventuel årsag til den immunologiske svækkelse.

Immunbehandling kan være et lovende redskab i behandlingen. Projektet foregår i et samarbejde mellem Bispebjerg Hospital og Københavns Universitet. Bevillingen gives til et års løn til PhD studerende samt til drift.

Professor, Dr.Med, Hartwig Roman Siebner, Forskningsleder ved Danish research center for Magnetic resonans (DRCMR), Hvidovre og Neurologisk afdeling, Bispebjerg Hospital.

Projekt: *Targeting the pre-supplementary motor area with repetitive transcranial magnetic stimulation to alleviate levo-dopa induced dyskinesia in Parkinsons disease: A proof-of-principle study.*

Beløb: Modtager kr. 490.000

Ufrivillige overbevægelser (dyskinesier) kan være en bivirkning efter års behandling med L-dopa hos parkinsonramte. Forskergruppen på Hvidovre og Bispebjerg hospital har for nylig påvist, at et veldefineret område i hjernebarken (kaldet præ-SMA) spiller en rolle for udviklingen af dyskinesier efter L-dopa behandling. Ved hjælp af funktionel magnetisk resonans tomografi (fMRT), som viser hjernens aktivitet, har man målt, at en enkelt dosis L-dopa medfører for høj aktivering i præ-SMA hos patienter, som har dyskinesier i forbindelse med behandling med L-dopa. Der sker en slags "merarbejde" i hjernen få minutter efter indtagelse af medicin.

Studiet går ud på at hæmme denne reaktion ved hjælp af gentagen transcranial magnetisk hjernestimulation, således at L-dopa ikke længere kan udløse et "merarbejde". I alt 20 patienter med

L-dopa fremkaldte dyskinesier stimuleres inden indgift af L-dopa, sådan at hjerneaktiviteten i hjernebarken (præ-SMA) dæmpes. Det samme gøres hos 20 patienter, der ikke oplever at have dyskinesier. Derefter indgives medicin og det forventes, at dyskinesierne er mindre eller manglende. For at teste aktiviteten i præ-SMA laves skanninger af hjernens aktivitet med fMRT lige efter medicinindgift samtidig med, at patienterne observeres for overbevægelser. Bevillingen gives til et års løn til PhD studerende.

Lektor Marina Romero-Ramos, Biomedicinsk afdeling, Aarhus Universitet.

Projekt: *Analysis of early dopaminergic dysfunction, induced by alpha-synuclein in a rat Parkinsons model.*

Beløb: Modtager kr. 200.000

Det er tidligere vist, at en mutation eller overudtryk af det gen, der koder for alfa-synuclein, fører til udtalt ophobning af fejlfoldet alfa-synuclein i hjernen. I dette projekt efterlignes Parkinson i en rottemodel ved hjælp af virusindsprøjtninger. For at efterligne den tidlige sygdomsudvikling hos mennesker, tilstræbes det at overudtrykke alfa-synuclein genet hos rotten i en sådan grad, at det er tilstrækkeligt til at opnå ophobning af fejlfoldet protein, men ikke så der optræder celledød.

Det overordnede formål er at undersøge, om ophobning af alfa-synuclein fører til nedsat dopamin-frigivelse, særligt i tidlige stadier, når der ikke er celletab.

Motoriske symptomer vil blive sammenholdt med dopaminsignalerne i hjernen ved hjælp af PET skanning af dyrene. Disse data vil så blive sammenholdt med immunhistokemiske analyser af hjernevæv efter aflivning af rotterne. Bevillingen gives til drift bl.a. indkøb, husning og PET skanning af rotter.

MIDLERNE TIL FORSKNINGSLEGATERNE STAMMER FRA BJARNE SAXHOFS FOND SAMT DONATIONER OG ARV.