



PARKINSONFORENINGEN

LEGATMODTAGERE 2013

OVERSIGT

Professor, DMSc Hartwig Roman Siebner, Danish Research Centre for Magnetic Resonance, Hvidovre Hospital.

Projekt: *Structural MRI measures in Parkinsons disease: the anatomic background of treatment complications, motor and cognitive symptom.*

Beløb: Modtager kr. 120.000.

Under længerevarende medicinsk behandling af Parkinsons sygdom ses relativt hyppigt bivirkninger både fra det motoriske system i form af ukontrollable svingninger og i form af non-motoriske bivirkninger som for eksempel impuls kontrolforstyrrelser.

Aktuelt foregår der to projekter på Danish Research Centre for Magnetic Resonance på Hvidovre hospital, som undersøger hvilke neurobiologiske mekanismer, der ligger til grund for disse forstyrrelser. Der udføres såvel funktionel Magnetisk resonans-billeddannelse (MRI) og strukturel MRI. Det giver tilsammen en god mulighed for at afdække forskelle og ligheder i hjernens struktur og funktion hos patienter med henholdsvis svingninger og impuls kontrolforstyrrelser. Man sammenligner derefter disse forandringer med MR-billeder hos patienter med Parkinsons sygdom uden de omtalte bivirkninger. Det vil måske kunne medføre mulighed for, at man kan identificere patienter, der vil udvikle bivirkninger.

Bevillingen går til aflønning af en årsstuderende, der kan analysere de strukturelle scanninger under supervision.

Lektor, Ph.D. Marina Romero Ramos, Biokemisk afd., Biomedicinsk Institut, Aarhus Universitet.

Projekt: *Peripheral inflammatory processes and their influence in Parkinsons disease progression.*

Beløb: Modtager kr. 150.000.

Årsagen til tab af nerveceller ved Parkinsons sygdom er fortsat ukendt, men inflammation og aktivitet i hjernens immunceller, microglia, synes at spille en central rolle. Mikroglia er en del af hjernens hvide støttevæv. Marina Ramos har tidligere i eksperimentelle alfa-synuclein-modeller for Parkinsons sygdom vist, at tilstedeværelsen af forskellige undertyper af microglia kan ændre sygdomsudviklingen, således at microglia, der er overaktiveret, synes at være skadelige, mens mindre aktive mikroglia er beskyttende. Denne ændring af mikroglia, som ikke bare er betinget af celledød/tab, synes at falde sammen med infiltration lokalt af det beskadigede hjernevæv med en bestemt type af celler; makrofager fra blodbanen.

Der søges nu støtte til en fortsættelse af dette tidligere støttede projekt. Man ønsker at undersøge, om perifere immunskader også har indflydelse på mikroglia og om disse hændelser kan fremskynde sygdommen?

Det er ansøgningens mål at analysere langtidseffekten (otte uger) af eksperimentelt fremkaldt perifer inflammation på immunsystemets celler (mikroglia response) og dermed belyse, om inflammatoriske hændelser kan bidrage til fremskyndelse af sygdomsprocesserne, herunder ophobning af alfa-synuclein i rottehjerne. Bevillingen går til løn og driftsmidler.

Reservelæge, Charlotte Chrom Starhof, neurologisk afd., Bispebjerg hospital.

Projekt: *Parkinsons sygdom og Multipel System Atrofi. Mikro RNA som diagnostiske biomarkører.*

Beløb: Modtager kr. 420.000.

Projektet, som lægger op til et PhD forløb, søger at identificere en ny biomarkør for alfa-synuclein relaterede neurodegenerative sygdomme som Parkinsons sygdom og multiple system atrofi (MSA). MikroRNA er en klasse af små RNA strenge, som er med til at regulere vore cellers produktion af proteiner ved direkte påvirkning af kroppens arveanlæg. Ny forskning peger på en årsagssammenhæng mellem udvikling af neurodegenerative sygdomme og dårlig regulering af MiRNA systemet. Dette er påvist ved Alzheimers sygdom, Multipel Sklerose og Parkinsons sygdom.

MiRNA 7 og 153 er særlig interessante i denne forbindelse, fordi man ved, at de har indflydelse på reguleringen af alfa-synuclein. Hvis man kan karakterisere MiRNAs rolle ved Parkinsons sygdom, er der teoretisk en mulighed for at regulere dannelse af alfa-synuclein. MiRNA undersøges i blod og rygmarvsvæske hos patienter med Parkinsons sygdom (25) og MSA (25) og resultaterne heraf sammenholdes med resultater fra patienter uden alfa-synuclein ophobning (25) og raske kontroller (25). Arbejdet foregår i samarbejde med Statens Serum Institut, der har erfaring med MiRNA analyser.

Lektor, Jan Bert Gramsbergen, Neurobiologisk forskning, Institut for Molekylær Medicin, Syddansk Universitet, Odense.

Projekt: *Cerebrospinal fluid markeres for Parkinsons disease and L-dopa-induced dyskinesias.*

Beløb: Modtager kr. 200.000.

Projektet er en del af et større studie initieret af "alfa-synuclein-studiegruppen". Det drejer sig om

at måle en række etablerede og mulige nye biomarkører i rygmarvsvæske fra patienter med Parkinsons sygdom og studere, om ændringer i disse har sammenhæng med sværhedsgraden og udviklingen af sygdommen. De etablerede er alfa-synuclein og metabolitter, der peger på tab af dopamin og noradrenalin i hjernen. De mulige nye er lysosomale enzymer, herunder glucocerebrosidase, som spiller en rolle ved at fjerne alfa-synuclein fra nervecellerne. Endvidere undersøges, om et specielt protein, MAP kinase ERK, kan måles i rygmarvsvæsken og hvis det kan, om det så kan forudsige en udvikling af medicin fremkaldte ufrivillige bevægelser.

Undersøgelsen skal omfatte grupper af patienter med henholdsvis tidlig fremskreden Parkinsons sygdom samt patienter med Alzheimers sygdom og raske kontroller i et samarbejde med forskellige neurologiske afdelinger i Region Syddanmark, Parkinsongruppen på Bispebjerg Hospital og Statens Serum Institut.

Lektor, PhD. Morten Meyer, Neurobiologisk forskning, Institut for Molekylær Medicin, Syddansk Universitet, Odense.

Projekt: *Nye teknologier til kortlægning af mekanismerne bag Parkinsons sygdom.*

Beløb: Modtager kr. 485 000.

Det er i dag muligt at lave en patient-specifik og dopaminholdig nervecelle ud fra en hudbiopsi. Det kaldes inducerede pluripotente stamceller og Morten Meyers laboratorium er det første i Danmark, der har kunnet udvikle sådanne. Ved at dyrke og modne disse celler, kan man undersøge helt basale mekanismer (molekylære og cellulære) i netop den type celler som falder bort ved Parkinsons sygdom. Ved hjælp af nye højteknologiske metoder som masse-spektroskopi kan man analysere cellers indhold af proteiner og lipider (fedtstoffer). Resultaterne heraf vil blive sammenholdt med undersøgelser af celler fra raske kontroller. På laboratoriet er en lægelig medarbejder, som har særlig erfaring med dette ret nye område.

Arbejdet skal indgå i et treårigt PhD. projekt og derfor søges på nuværende tidspunkt økonomisk støtte til aflønning af videnskabelig medarbejder for 1 år, idet der i forvejen findes midler til de to andre forskningsår.

Lektor, PhD. Anne M. Landau, Center of Functionally Integrative Neuroscience, Aarhus Universitet.

Projekt: *Longitudinal imaging of non-dopaminergic effects in a mini-pig model of Parkinsons disease.*

Beløb: Modtager kr. 240.000.

Foruden de motoriske symptomer ved Parkinsons sygdom kan der tillige være en række non-motoriske symptomer i form af f.eks. søvnforstyrrelser, problemer med mave-tarm funktion og blærefunktion samt depression. For at undersøge en eventuel sammenhæng mellem non-motoriske symptomer og ændringer i hjernens signalstoffer, anvender man en dyremodel. En ny model af gøttingen mini-grise er udviklet som parkinsonmodel ved at indgive en proteasomhæmmer, der hæmmer nedbrydningen af alfa-synuclein, hvorfor dette ophobes i grisehjernen.

Grisene gøres parkinsonistiske med et fremadskridende forløb, der ligner den humane sygdom ved ugentlige injektioner af proteasomhæmmer (lactacystin) til hulrum i hjernen. Man har herefter ved PET scanninger konstateret forandringer svarende til parkinsonisme i grisehjernen.

Minigrisen er velegnet til undersøgelse med billeddannende teknikker og til adfærdsmæssige studier. I dette studie vil man foretage målinger af søvn, hjertefunktion, mavefunktion, smerte og depression hos grisene og ved PET scanning kan man måle cholin, mikroglia aktivering og indhold af alfa-synuclein ved hjælp af diverse sporstoffer. Undersøgelserne laves, før grisene er blevet gjort parkinsonistiske, og senere under sygdomsforløbet.

Klinisk assistent, PhD. studerende Lisette Salvesen, Forskningslaboratorium for stereologi og neurovidenskab, Neurologisk afd., Bispebjerg Hospital.

Projekt: *Undersøgelse af gliacelleaktivering ved multiple system atrofi via undersøgelse af cerebrospinalvæske og stereologisk undersøgelse af hjerneområder ved multipel systematrofi og anden atypisk parkinsonisme.*

Beløb: Modtager kr. 96.900.

Formålet med dette projekt er at undersøge en række proteiner i den væske, som omgiver hjerne og rygmarv på patienter med atypisk parkinsonis-

me og med Parkinsons sygdom med henblik på at sammenligne dem med hinanden og med tilsvarende målinger på neurologisk raske personer. Ønsket er at identificere et eller flere proteiner, såkaldte biomarkører, som kan bruges til skelnen mellem de enkelte sygdomsgrupper og derved støtte den kliniske diagnose.

Formålet er også at få et bedre kendskab til sygdomsmekanismerne. For at belyse dette yderligere undersøges hjernevæv fra afdøde patienter med MSA og fra en neurologisk rask kontrolgruppe stereologisk, hvorved volumen og celleantal kan bestemmes. Formålet er altså at bedre den diagnostiske sikkerhed og at opnå større kendskab til årsagen. Der er tidligere bevilget støtte til dette projekt, hvorfra der publiceret to arbejder. Der er nu bevilget de sidste to måneders løn til færdiggørelse af PhD.

Post doc, seniorforsker Tomasz Brudek, Forskningslaboratorium for stereologi og neurovidenskab, Bispebjerg Hospital.

Projekt: *Using neuroanatomical changes to track gene-transcription patterns involved in Multiple System Atrophy.*

Beløb: Modtager kr. 99.150.

Ved Multipel System Atrofi (MSA) er sygdomsbilledet præget af parkinsonisme samt forstyrrelser af kroppens automatiske funktioner. Ligesom ved Parkinsons sygdom ses opbobling af alfa-synuclein i hjernen. Ved kvantitativ stereologisk teknik, anvendt på hjerner fra MSA patienter, har man kunnet påvise særlige områder i hjernen hvor der er celletab. Vejledt af resultater fra den stereologiske undersøgelse vil man benytte en helt særlig teknik til at screene de udvalgte områder i hjernerne for specifikke ændringer i gen-ekspressionen og sammenligne med kontroller. Det kan give mulighed for at udpege risikoproteiner, som der er for meget eller for lidt af hos MSA patienter.

Det er planen at benytte veletableret og avanceret udstyr i samarbejde med anerkendte forskere ved The Lieber Institute for Brain Development, Johns Hopkins i Baltimore, og der søges i den forbindelse om støtte til de relativt dyre ingredienser, der benyttes ved screeningen.

Post doc., Vanesa Sanchez-Guajardo, CNS disease modeling group, biomedicinsk institut, Aarhus Universitet.

Projekt: *Regulatory T cells (Treg) vaccination strategies for PD: Effect of boosting & ablating Treg on alpha-synuclein induced pathology progression.*

Beløb: Modtager kr. 150.000.

Permanent aktivering af hjernens immunceller (mikroglia) er en vigtig faktor ved udviklingen af Parkinsons sygdom. Gruppen har tidligere vist, at en bestemt type T-celler (særlige hvide blodlegemer), de såkaldte regulatoriske T celler (TREG), er involveret i beskyttelsen af nervecellerne. Teorien er, at hvis man ved hjælp af TREG kan give immunsystemet evnen til at håndtere en høj mængde alfa-synuclein, så kan man forhindre aktivering af mikroglia i hjernen ved en sygdom, hvor alfa-synuclein er et karakteristiskum.

Forsøgene gøres på grupper af mus, hvor man indsprøjter et i forvejen kendt lægemiddel (copymer 1= glatiramer-acetat), som man ved stimulerer TREG. Det injiceres sammen med forskellige doser af alfa-synuclein. Denne immunisering finder sted 10 uger før alfa-synuclein patologisk introduceres i dyrene. Man sigter på at etablere en alfa-synuclein-specifik TREG population (af hvide blodlegemer), som kan krydse blod-hjerne-barrieren, når alfa-synuclein niveauet stiger og forhindre mikroglia i at skabe kroniske skader.

Lektor, PhD., cand. Polyt. og cand. scient. Frederik Vilhardt, ICCM, PANUM.

Projekt: *Inflammatorisk Signalering inducerer ukonventionel frigivelse af alfa-synuclein fra Dopaminerge nerveceller in vitro.*

Beløb: Modtager kr. 100.000.

Studiet er baseret på den teori, at sygdommen spredes ved at syge nerveceller udskiller forkerte former for alfa-synuclein, som så optages i raske nerveceller. Gruppen har nyligt beskrevet en mekanisme, der delvist forklarer det. Denne proces involverer "stress-kinase" JNK (c-jun-N-terminal kinase), et protein, der aktiveres i nerveceller under indflydelse af aktiveret mikroglia, som betragtes som hjernens immunapparat.

Man ønsker nu at analysere nerveceller og mikroglia i samme kultur og dermed undersøge,

om aktivering, inflammatorisk signalering af mikroglia regulerer aktivering af JNK og om det fører til øget sekretion af alfa-synuclein fra nerveceller.

Post doc Maria Skålum Petersen, Afdelingen for arbejdsmedicin og folkesundhed, Torshavn, Færøerne.

Projekt: *Genetiske årsager til Parkinsons sygdom på Færøerne.*

Beløb: Modtager kr. 100.000.

Man regner med, at såvel livsstilmæssige som genetiske og miljømæssige forhold bidrager til udvikling af Parkinsons sygdom. Færøerne er et ideelt sted for udforskning af miljømæssige risikofaktorer. Gruppen har arbejdet med dette aspekt gennem flere år på Færøerne. I forbindelse med genealogisk udredning har man fundet, at visse familier var særlig ramt af sygdommen. Formålet med dette nye projekt er at identificere en eventuel genetisk baggrund for Parkinsons sygdom på Færøerne ved hjælp af et familiebaseret design.

**TEKST AF LENE WERDELIN
FORMAND FOR FORSKNINGSRÅDET**

PARKINSONFORENINGENS FORSKNINGSLEGATER

I 2013 uddeler Parkinsonforeningen knap 2,2 mio. kroner til 11 spændende forskningsprojekter.

Midlerne til forskningslegaterne stammer hovedsageligt fra Bjarne Saxhofs Fond samt donationer og arv. Parkinsonforeningen har således en bestyrelsespost i Bjarne Saxhofs Fond, hvis formål er at støtte forskning i Parkinsons sygdom, cancerforskning og forskning i udvikling af energibesparende foranstaltninger. Det er med hjælp fra fonden, at foreningen hver år kan uddele et stort beløb til forskning.

Det er foreningens forskningsråd, der varetager den faglige vurdering af ansøgninger.