



PARKINSONFORENINGEN

LEGATMODTAGERE 2016

TEKST AF LENE WERDELIN
FORMAND FOR FORSKNINGSRÅDET

Afdelingslæge, ph.d., Sára Brynhild Winther Bech,
Afdelingen for arbejdsmedicin og folkesundhed,
Færøerne og Neurologisk afdeling, Bispebjerg Hospital.

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

Beløb: kr. 152.379

Forekomsten af Parkinsons sygdom er høj på Færøerne, næsten dobbelt så høj som i nabolandene. Der er ved tidligere studier påvist miljømæssige risikofaktorer. Den aktuelle undersøgelse er en fortsættelse af studier, som har fokuseret på de familier, hvori flere familiemedlemmer havde Parkinsons sygdom; et forhold som tyder på at der også er genetisk indflydelse på risikoen for at få sygdommen og genetiske analyser har støttet dette.

På Færøerne er der en ensartet sammensætning af befolkningen og et godt genealogisk register, der går mere end 400 år tilbage. Derfor regner man med at kunne påvise genetiske og miljømæssige faktorer, der har indflydelse på risikoen for at få Parkinsons sygdom og på udviklingen af sygdommen. På nuværende tidspunkt er undersøgt ca. 100 patienter og pårørende.

Der bliver foretaget en løbende rekruttering af patienter og pårørende med årlig klinisk opfølgning og indsamling af data vedrørende miljø og livsstil, sygdomsudvikling og effekt af medicin. Udvalgte familier, hvori flere medlemmer har Parkinsons sygdom, får udført genetiske undersøgelser. Bevillingen går til ansøgers løn i forbindelse med ophold på Færøerne.

Professor, David Brooks, Nuclearmedicinsk afdeling og PET center, Aarhus Universitetshospital.

Projekt: *Influence of the noradrenergic system on cognition and occurrence of REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease.*

Beløb: kr. 200.000

En af teorierne vedrørende udviklingen af Parkinsons sygdom er, at sygdomsprocessen starter i områder af hjernen, hvor andre nerveceller end de dopaminerge befinder sig. Især nerveceller, der danner signalstoffet noradrenalin, mener man forandres og tabes.

Tab af noradrenalin medfører ikke-motoriske symptomer som ændret søvnmønster og nedsat kognitiv funktion.

Formålet med projektet er at klarlægge den rolle, som noradrenalin spiller for udvikling af ikke-motoriske symptomer hos personer med Parkinsons sygdom.

Man ved, at forstyrrelser af REM-søvnen kan være et forvarsel for udvikling af milde kognitive ændringer.

Derfor udvælges parkinsonpatienter med og uden REM-søvnforstyrrelser, og de undersøges ved hjælp af PET-scanning og et sporstof, som er et indirekte mål for noradrenalin (kulstof 11 mærket Me NER). En gruppe raske kontrolpersoner vil gennemgå samme PET scanning. Samtidig vil de undersøgte patienter og kontrolpersoner vil blive undersøgt neuropsykologisk og med såvel elektroencefalografi (EEG) som magnetoencefalografi (MEG). Bevillingen går til drift.

Assisterende professor, Mark Denham, Stamcelle laboratoriet, biomedicinsk institut, Aarhus Universitet.

Projekt: *Combining stem cells and novel bioactive scaffolds to develop new Parkinson Disease therapies.*

Beløb: kr. 60.000

Hovedformålet med dette projekt er at forsøge at eftergøre Parkinsons sygdom i laboratoriet for at afdække vigtige sider af sygdomsmekanismen. Det skal gøres ved dels at skabe de nødvendige stamceller, dels ved at dyrke dem i et 3-dimensionelt cellestillads.

Man antager, at det vil give en mere virkelighedstro model for, hvordan sygdommen kan udvikle sig i virkeligheden. Det kræver desuden en kemisk eller genetisk stimulans som aktivator for på en kontrolleret måde at aktivere de de celleulære mekanismer, der kan føre til parkinsonisme i den menneskelige hjerne. Man vil undersøge de signalveje der styrer udviklingen af dopaminerge neuroner, modningen og langtidsoverlevelsen af disse på bioaktive cellestilladser, imprægneret med stimuleringsfaktor. Bevillingen gives til indkøb af cellestilladser.

Midlerne til forskningslegaterne stammer fra Bjarne Saxhofs Fond samt donationer og arv.

Assisterende professor, Patrick Ejlerskov, Biotech Research and Innovation center, Københavns Universitet.

Projekt: *Interferon-beta pathways; a target in Parkinson's disease.*

Beløb: kr. 130.000

Årsagen til udvikling af Parkinsons sygdom kendes ikke i mere end 90% af tilfældene. Man antager, at udefra kommende faktorer spiller en rolle.

Denne gruppe har tidligere publiceret et arbejde, hvor en mus, der mangler Interferon-beta (Ifnb) udvikler sygdomstegn, der ligner dem man ser hos parkinsonpatienter. Ifnb genet koder for et signalstof der regulerer immunforsvaret. Derudover viste man, at Ifnb var nødvendig for nedbrydning af affaldsproteiner i nerveceller og at, uden denne regulering, så ophobede affaldsproteinerne sig og musene udviklede motoriske og kognitive forstyrrelser, som det ses hos patienter med Parkinsons sygdom. Formålet er, at undersøge hvordan interferon-beta regulerer nedbrydningen af affaldsproteiner i nervecellerne i mus. Beløbet skal bruges til driftsmidler, mens ansøger er på et års udstationering i Cambridge med henblik på at undersøge dette.

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

Projekt: *Urinary metabolomic profiling and identifikation og non-invasive markers for diagnosis, prognosis and progression of Parkinson's disease and L-dopa induced dyskinesia and Huntingtons disease.*

Beløb: kr. 300.000

Langvarig medicinsk behandling af Parkinsons sygdom kan være forbundet med udvikling af betydelige ufrivillige bevægelser, dyskinesier. Formålet med dette studie er, at se om man kan finde en biomarkør forbundet med øget risiko for udvikling af dyskinesier hos patienter med Parkinsons sygdom. Traditionelt har man undersøgt blod og rygmarsvæske, men dette kan føre til et lavt antal patientprøver fordi de indebærer udtagning af blod og rygmarsvæske.

Nu inddrages undersøgelser af urin for tilsvarende biomarkører. Dette gøres for at kunne øge antallet af undersøgte, men også fordi urin er rig på nedbrydningsprodukter. Der skal i alt undersøges 50 parkinsonpatienter med ufrivillige bevægelser og 50 patienter 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 6 måneders post.doc. løn.

Professor, dr.med. Poul Henning Jensen, Dandrite og Institut for biomedicin, Aarhus Universitet.

Projekt: *Can caffeine treatment rescue alfa-synuclein aggregation dependent disease spreading and neuron loss? Investigating a novel neuroprotective principle in synucleinopathies.*

Beløb: kr. 261.000

Nervecelleproteinet alfa-synuclein er involveret i sygdomsudviklingen, hvor det klumper sig sammen i såkaldte Lewy-legemer. Aktuelle teorier er, at udviklingen skyldes, at sammenklumpningen af alfa-synuclein spreder sig fra nervecelle til nervecelle. Det vil sige, at der kan være områder, hvor forandringerne er meget friske, og hvor behandling måske kan gøre nervecellerne raske igen.

Kaffedrikning har en beskyttende virkning mod udvikling af Parkinsons sygdom, og effekten er blevet knyttet til nervecelleproteiner, der regulerer cellens calcium indhold. Denne forskergruppe har påvist en ny mekanisme, hvorved alfa-synuclein-ophobning stimulerer et enzym i nerveceller som sænker calciumkoncentrationen inde i nervecellen, hvilket fører til celledød. Man kan beskytte nervecellerne ved at hæmme dette enzym. Studiet skal vise, om behandling med koffein kan forsinke udviklingen af symptomer i en muse-alfasynuclein parkinson-model. Desuden vil man i en celle model undersøge, hvorledes koffein påvirker alfasynuclein-ophobningens effekt på nerveceller. Målet er at forstå hvorfor kaffedrikning er beskyttende, og om det kan udnyttes til behandling. Bevillingen går til 6 måneders løn.

Lektor Anne M. Landau, Nuclearmedicinsk Afdeling og PET centeret, Aarhus Universitet.

Projekt: *Billeddannelse af synaptisk dysfunktion i en gnavermodel af Parkinsons sygdom baseret på toksin-induceret glucocerebrosidase A-mangel.*

Beløb: kr. 222.849

Glucocerebrosidase A (GBA) gen-mutationer er en årsag til Gauchers sygdom, en genetisk sygdom som optræder tidligt i livet, hvor fedtstoffer ophobes i celler og organer med en række symptomer til følge. GBA-genet koder for et enzym glucocerebrosidase. Dette enzym er også involveret i fjernelsen af misfoldede og ophobede proteiner i hjernen (alfa-synuclein).

Hæmning af dette kan derfor give neurokemiske ændringer som minder om parkinsonisme. Akut hæmning giver dopamin dysfunktion men ikke nødvendigvis dopamin-celledød.

Formålet er, at producere en rottemodel ved kronisk hæmning af glucocerebrosidase og undersøge effekten på dopamin nerveterminaler ved hjælp af PET scanning og ved måling af ændringer i hjerneaktivitet og hjernekemikalier. Hypotesen er, at denne rottemodel vil fremvise patologiske forandringer, som ligner Parkinsons sygdom med alfa-synuclein ophobning. Rottehjerne vil derfor blive undersøgt med immun histokemi og stereologisk celletælling. Bevillingen gives til 6 måneders ph.d. løn inklusive 30.000 kr. til drift.

Overlæge, ph.d., Annemette Løkkegaard, Neurologisk afdeling, Bispebjerg Hospital.

Projekt: *Long term effects of deep brain stimulation in Parkinson's disease.*

Beløb: kr. 248.030

Behandling af Parkinsons sygdom med dyb hjerne-stimulation (DBS) er en effektiv behandling ved avanceret sygdom. Dette er veldokumenteret i studier af kortere varighed, men effekt af behandlingen over lang tid er kun dokumenteret i få studier. Man ønsker derfor at gennemføre en 10 års undersøgelse af effekten af behandling med DBS.

I studiet vurderes langtidseffekten på de motoriske symptomer og der redegøres for de dermed forbundne bivirkninger i form af kognitive eller adfærdsmæssige ændringer. Betydningen af dette for de pårørende vurderes.

Alle patienter, der blev behandlet med DBS på Bispebjerg Hospital i perioden 2001 til 2005, bliver bedt om at deltage og bliver undersøgt i den bedste behandlede fase og i en ikke-behandlet fase. Alle deltagere vurderes klinisk og der foretages en neuropsykologisk vurdering, ligesom det blev gjort inden operationen og et år efter denne. Projektet forventes at kunne bidrage med ny viden om langtidseffekten af DBS, når det gælder effekt på parkinsonsymptomerne og når det gælder langtidskomplikationer og bivirkninger.

Første halvdel af studiet er udført. Foreløbige data har allerede vist overbevisende god og vedvarende effekt på motoriske symptomer, men man ønsker også at redegøre for kognitive og adfærdsmæssige ændringer, hvor disse forekommer. Der foretages endvidere en systematisk evaluering af, om ændringer af stimulationsparametre kan bedre tilstanden, også i en sen fase af behandlingen. Bevillingen gives til løn til scolarstipendiat og til neuropsykologiske undersøgelser.

Professor, dr.med., Bente Pakkenberg, leder af Forskningslaboratorium for stereologi og neurovidenskab, Bispebjerg Hospital.

Projekt: *New pathways towards an effective immunotherapy for Parkinson's disease.*

Beløb: kr. 366.000

Alfa-synuclein synes at indtage en central rolle i udviklingen af ikke alene Parkinsons sygdom men også Multipel System Atrofi (MSA). Proteinet findes i centralnervesystemet og funktionen af det er for en stor del ukendt. Vi ved, at ved begge disse sygdomme nedbrydes alfa-synuclein dårligt og ophobes. Immunterapi med mulighed for at producere antistoffer mod det synes at være et forskningsområde.

Forskningslaboratoriet har vist, at raske kontroller har særlige auto-antistoffer mod alfa-synuclein i blodet, mens parkinsonpatienter har færre af dem, og MSA patienter har så godt som ingen. Formentlig er det udtryk for, at fejlfoldede ophobninger af alfa-synuclein så ikke bliver udrenset effektivt af immunsystemet. Et ph.d. projekt undersøger aktuelt de alfa-synuclein-specifikke antistoffer og de antistofproducerende celler (memory B-celler) i blodet fra raske samt fra patienter med Parkinsons sygdom og med MSA. Blandt de alfa-synuclein positive memory B-celler undersøges disses receptorer, for at påvise en eventuel årsag til den immunologiske svækkelse. Immunbehandling kan være et lovende redskab i behandlingen. Et mål er at finde hjælpe anti-stoffer, som kan have gavnlig virkning mod ophobning af alfa-synuclein. Projektet foregår i et samarbejde mellem Bispebjerg Hospital og Københavns Universitet. Bevillingen gives til et års løn til ph.d. studerende.

Assisterende professor, Carmela Matrone, biomedicinsk afdeling, Aarhus Universitet.

Projekt: *Mannose 6 phosphat receptor and its adaptor as targets for disease modifying therapies in Parkinson's disease.*

Beløb: kr. 150.000

Manglende regulering af alfa-synuclein bliver betragtet som en tidlig hændelse der bidrager til udviklingen af Parkinsons sygdom. Ansøger har i et tidligere studie set på alfa-synucleins passage eller skæbne i muse- eller humane modeller og idet man har benyttet ny mikroskopi-teknologi har man fundet cellulære observationer som ikke tidligere er beskrevet. Man mener at man måske med dette kan forklare fejreguleringen af alfa-synuclein.

Man har efterfølgende isoleret den faktor, som man tror ligger bag, nemlig mannose 6 phosphat

receptor (M6PR) og studiet går derfor ud på at undersøge M6PRs rolle i alfa-synucleins ændrede funktion i stamceller med henblik på at afprøve denne teori. Bevillingen gives til indkøb af stamceller og drift.

Lektor, ph.d., Morten Meyer, Institut for molekylær medicin, Syddansk Universitet, Odense.

Projekt: *Komparativ analyse af dopaminerge nerveceller lavet via inducerede pluripotente stamceller med og uden PARK2 mutation.*

Beløb: kr. 330.000

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 Parkinsons sygdom og på en relevant genetisk baggrund.

I projektet vil både stamceller fra raske og fra patienter med familiær Parkinsons sygdom indgå (PARK-2) og dopaminholdige nerveceller lavet herfra vil blive karakteriseret og sammenlignet ved forskellige molekylære teknikker.

Projektet sigter imod at bidrage til en bedre forståelse af mekanismerne bag sygdommen og til udvikling af en fremtidig behandling med stamceller. Projektet er en naturlig videre udvikling af et langvarigt og tidligere støttet projekt. Bevillingen gives til apparatur og drift.

Læge, Mikkel V. Petersen, Neurologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital.

Projekt: *Investigating brain structural connectivity in Parkinsons disease and characteristics of deep Brain Stimulation (DBS) treatment: Individualising DBS treatment.*

Beløb: kr. 280.000

Behandling af Parkinsons sygdom med dyb hjerne-stimulation (DBS) er en effektiv behandling. Der kan imidlertid også opstå bivirkninger. Bivirkningerne såvel som effekten af DBS afhænger nøje af, hvordan elektroderne placeres og hvordan der stimuleres. Studiet tager sigte på at undersøge hjernens strukturelle netværk med nye analyseteknikker og diffusions-MR-scanning for endnu bedre at kunne præcisere hvordan stimulationen skal være ved DBS. Der vil blive fokuseret på, hvilke nervebaner der stimuleres og effekterne heraf. Sigtet er at forbedre ved mere præcis anbringelse af elektroder og stimulationspunkter. Det er en forlængelse af et ph.d.-projekt udført af ansøger, og

resultatet skal gøre det muligt at forbedre DBS behandlingsforløbet gennem en mere præcis indsigt i, hvilke områder der skal fokuseres på. Et projekt som måske vil få konsekvenser for operationsteknikken. Bevillingen går til 6 måneders løn.

Adjunkt Karl Mattias Rickhag, Institut for neurovidenskab og farmakologi, Københavns Universitet.

Projekt: *Chemogenetic Modulation of striatal pathways to restore motor function in a mouse model of Parkinson's disease.*

Beløb: kr. 200.000

Det drejer sig om eksperimentel modellering af Parkinsons sygdom i mus, histologisk undersøgelse og adfærdsmønstre i mus. De dybe kerner i hjernen (basalganglierne), som er de der forandres ved Parkinsons sygdom reguleres af to sæt ledningsbaner, de direkte og de indirekte.

I dette projekt forsøger man at omstille balancen mellem de direkte og indirekte signalveje i basalganglierne hos mus, der er modelleret, så de fremtræder med Parkinsons sygdom. Det skal gøres ved at anvende et syntetisk stof til at aktivere særlige grupper af nerveceller i frit bevægende dyr. Det drejer sig om kemogenetisk kontrol, idet stoffet skal virke på genetisk ændrede receptorer. Kun disse påvirkes, ingen andre kendte modtagemolekyler. Man kunne sige at der anvendes en slags fjernbetjening. Formålet er, at undersøge hvordan denne fjernstyring af de to signalveje vil kunne forbedre den nedsatte motoriske funktion i en musemodel. Bevillingen gives til 2 års drift.

Lektor Maria Romero-Ramos, biomedicinsk afdeling, Aarhus Universitet.

Projekt: *Characterization of the progressive brain and peripheral immune response in a novel rat model of Parkinson's disease.*

Beløb: kr. 150.000

Tilstedeværelse af inflammatoriske forandringer i og uden for hjernen er i de senere år blevet påvist hos patienter med Parkinsons sygdom. Hvordan disse forandringer er relateret til sygdommen og til de karakteristiske forandringer, der ses i hjernen, er endnu uvist. Projektet tager sigte på at karakterisere immunresponsen i en ny transgen rottemodel. Man vil studere forandringer i immunceller og signalmolekyler både i og udenfor hjernen og målet er at få et fundament til at udvikle behandlingsstrategier rettet mod at dæmpe inflammationen og derved mindske sygdomsudviklingen.