



Nyt om **PARKINSON**forskning

Parkinsonforeningens E-avis  
nr. 6 · september 2021



**TEMA**

International  
Parkinsondag  
- Behandling med  
stamceller

**PARKINSON**  
foreningen



Redaktion:  
Karen Østergaard  
Astrid Blom



## Forord

<b>Behandling af Parkinsons sygdom med stamceller</b>	
- hvor står vi i dag?	3
Stamceller til undersøgelse af sygdomsmekanismer og udvikling af nye behandlinger	4
Behandling med stamceller	4
Et stamcelleprodukt mod Parkinsons sygdom	
- hvor langt er vi kommet?	5



## Nyt om **PARKINSON**forskning

Udgives af Parkinsonforeningen  
Blekinge Boulevard 2  
2630 Taastrup  
info@parkinson.dk  
E-avisen udgives 3-4 gange årligt

E-avis nr. 6, september 2021

Tema: International Parkinsonsdag - Behandling med stamceller

Redaktion:

Forskningsformidler ved Parkinsonforeningen neurolog, dr.med. Karen Østergaard

Direktør for Parkinsonforeningen Astrid Blom

Grafisk design: hartzdesign.dk



## BEHANDLING AF PARKINSONS SYGDOM MED STAMCELLER - HVOR STÅR VI I DAG?

Behandling af Parkinsons sygdom med stamceller har været et forskningsfelt og håb for patienter og pårørende siden 1980'erne, hvor de første parkinson-patienter blev behandlet med dopamin nerveceller udtaget fra aborteret fostervæv. Erkendelsen var dengang, at der var begrænsede mængder væv til rådighed og derfor kunne man ikke behandle så mange parkinson-patienter. Desuden var der etiske problemer forbundet med brug af fostervæv. Det satte skub i udviklingen af dopamin nerveceller fra stamceller.

Det viste sig vanskeligere end forventet at fremstille dopamin nerveceller, og først i 2018 er den første parkinson-

patient blevet behandlet med dopamin nerveceller udviklet fra stamceller (se [parkinson.dk](http://parkinson.dk): vælg Viden og Forskning, vælg Nyt om Parkinsonforskning, vælg E-avis nr. 1: Stamceller). I dette forsøg blev hudceller udtaget fra parkinson-patienten selv og re-programmeret til stamceller (iPSC, se Morten Meyer nedenfor), som igen blev præget til dopamin nerveceller. En anden type stamceller udtaget fra befrugtede æg (hESC, se Agnete Kirkeby nedenfor), som er i overskud ved fertilitetsbehandling, kan også omdannes til dopamin nerveceller, og forskerne er nu klar til at afprøve effekten af disse i kliniske forsøg med parkinson-patienter.

God læselyst!  
Med venlig hilsen

*Karen Østergaard*, neurolog dr.med., speciallægekonsulent, forskningsformidler  
[kao@parkinson.dk](mailto:kao@parkinson.dk)

*Astrid Blom*, direktør  
[ab@parkinson.dk](mailto:ab@parkinson.dk)

På International parkinsondag holdt Parkinsonforeningen et video-seminar med titlen **"Behandling af Parkinsons sygdom med stamceller - hvor står vi i dag?"**

Nedenfor følger forskernes egne referater af video-seminaret, som også kan ses på YouTube via [parkinson.dk](http://parkinson.dk): nederst på hjemmesiden vælges: Følg os på YouTube.

Ordstyrer: Karen Østergaard, neurolog, dr.med., forskningsformidler ved Parkinsonforeningen.

### Foredragsholdere:



*Morten Meyer,*  
lektor, ph.d.,  
Syddansk Universitet



*Agnete Kirkeby,*  
lektor, ph.d.,  
Københavns Universitet

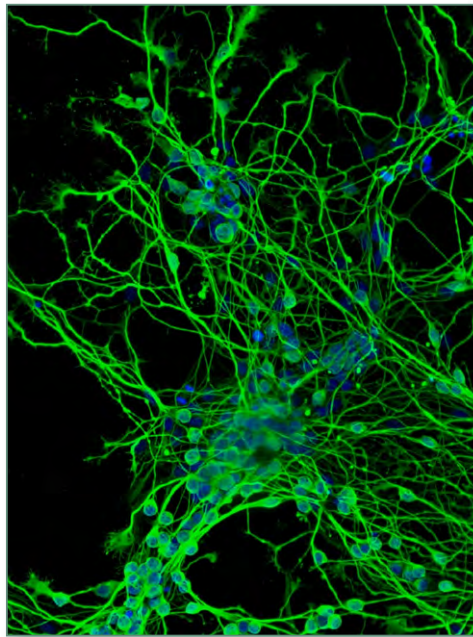


### STAMCELLER TIL UNDERSØGELSE AF SYGDOMSMEKANISMER OG UDVIKLING AF NYE BEHANDLINGER

af Morten Meyer

Stamceller er en form for ur-celler, der kan dele sig nærmest uendeligt og omdannes til mange forskellige celletyper. Der er to hovedtyper af naturligt forekommende stamceller, dels vævsstamceller, som findes i kroppens forskellige væv og organer, herunder hjernen, og dels embryonale stamceller (hESCs, humane embryonale stamceller), som findes i den indre cellemasse af befrugtede æg. Sådanne hESCs isoleres fra æg, som er i overskud ved fertilitetsbehandling. De er pluripotente og kan udvikle sig til enhver celletype i kroppen. I 2006 påviste japaneren Shinya Yamanaka, at man ved at introducere fire bestemte gener (re-programmeringsfaktorer) kan få hudceller til at gå tilbage i udviklingen og blive til stamceller, helt svarende til hESCs. Han påviste dette først på hudceller fra mus og senere på hudceller fra mennesker. Disse stamceller, dannet ved re-programmering, kaldes inducerede pluripotente stamceller (iPSCs) og kan ved modning give ophav til alle celletyper. Shinya Yamanaka fik Nobelprisen for sin opdagelse i 2012, og den har siden revolutioneret ikke mindst forskningen indenfor hjerne-sygdomme.

Når det kommer til celleterapi, dvs. stamcelletransplantation, er hjernevævs egne stamceller ikke egnede, men både hESCs og iPSCs er interessante. Mange laboratorier verden over har nu protokoller til omdannel-



● *Figur 1: iPSC-celler (inducerede pluripotente stamceller) lavet fra hudbiopsier hos parkinson-patienter og præget til at blive dopaminholdige nerveceller.*

se af begge typer af stamceller til transplanterbare og funktionsdygtige dopaminholdige nerveceller.

I vores egen forskning har vi gjort brug af iPSC-celler lavet fra hudbiopsier fra parkinson-patienter og præget disse til at blive til dopaminholdige nerveceller (Figur 1). Cellerne, som reflekterer patienternes genetiske baggrund, kan holdes i live i adskillige måneder og udvikler over tid ændringer svarende til det, der ses ved sygdommen. Vi kan bruge cellerne til at studere de molekylære sygdomsmekanismer, identificere nye potentielle behandlingsområder og til at afprøve nye lægemidler. Sådanne studier har tidligere været svære at lave, da man kun har haft adgang til hjerner fra afdøde patienter og dyremodeller, som kun i begrænset omfang afspejler biologien og sygdomsmekanismerne hos mennesket. Man har således ikke haft adgang til levende dopaminholdige nerveceller, og da slet ikke nerveceller i den fase, hvor sygdommen begynder at udvikle sig.

Vi har i vores forskning hidtil haft meget fokus på de arvelige former for Parkinsons sygdom, herunder celler fra patienter med PARK2 mutationer (det er en mutation i det gen, der koder for proteinet parkin, denne arvelige form kaldes også parkin parkinsonisme og ses især hos

## NYT OM PARKINSONFORSKNING - behandling med stamceller

yngre med Parkinsons sygdom, red.). Vi kan se, at mutationen forårsager fejl i nervecellernes mitokondrier, som er cellernes energiproducerende kraftværker. Der er også fejl i cellernes lysosomer, som er membranstrukturer, der indeholder enzymer til brug ved vigtige naturligt forekommende nedbrydningsprocesser. Tilsvarende gør sig gældende for cellens såkaldte cytoskelet, hvor de afstivende strukturproteiner ikke er organiseret på normal vis. Endvidere er Golgi apparatet, som færdiggør proteiner fragmenteret og dermed næppe funktionsdygtigt. Vi har også set ændringer i cellernes stofskifte og calcium-regulering. Flere af disse fund har man ikke gjort tidligere, primært fordi man ikke har haft adgang til levende humane hjerneceller med Parkinsons sygdom.

Vi har også anvendt iPS-celler fra patienter med PARK2 mutationer til at lave en omfattende protein-undersø-

gelse, hvor den syge nervecelles proteinprofil er blevet sammenlignet med den raske celles. Vi har ved denne sammenligning identificeret et lille signalmolekyle, som er for aktivt i de syge celler. Når dette molekyle hæmmes med bestemte kemiske stoffer/medicin, kan vi begrænse cellernes sygdomsudvikling. Vi er nu ved at undersøge, om samme mekanisme gør sig gældende ved andre mutationer samt den langt mere udbredte, klassiske og ikke-arvelige form for Parkinsons sygdom.

Eksemplet her illustrerer betydningen af det redskab, som vi via iPS-teknologien og stamcellerne har fået til at forstå, hvad der sker i celler med Parkinsons sygdom.

## ET STAMCELLEPRODUKT MOD PARKINSONS SYGDOM – HVOR LANGT ER VI KOMMET?

af Agnete Kirkeby

Avancerede terapier i form af celle- og gen-terapier udgør nu 27 % af alle fase 1 kliniske forsøg til parkinsonbehandling, og det viser, hvordan disse eksperimentelle behandlinger nu har fundet vej fra laboratorierne til klinikken. Vi har brugt over 12 år på at udvikle en stamcellebehandling til Parkinsons sygdom ved hjælp af embryonale stamceller.

### Hvordan virker forskellige typer af stamcellebehandling?

1

Nogle stamceller administreres systemisk (indgives i blodbanen, red.). Dette gælder f.eks. de mesenchymale stamceller, som hævdes at kunne hæmme immun-respons i hjernen hos parkinson-patienter (mesenchymale stamceller kan hentes fra fx knoglemarv, fedtvæv, navlesnor og fostervæske, red.). Det er vigtigt at vide, at de behandlinger, der udføres af denne art i privat-klinikker ikke er nøjere undersøgt, og der er ikke vist nogen synlig effekt af disse celler i dyremodeller af Parkinsons sygdom.

2

Intracerebral (givet direkte ind i hjernen, red.) stamcellebehandling: Forsøg med transplantation af neurale stamceller, som producerer vækstfaktorer, er i gang i Australien, men der er ikke store forventninger til disse resultater, da cellerne ikke kan producere dopamin.

3

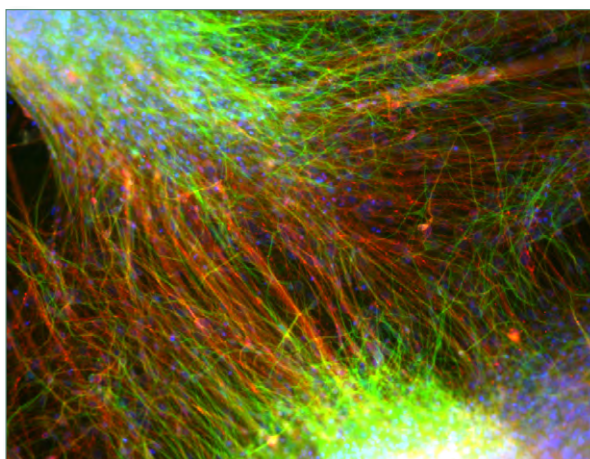
Vi fokuserer på det produkt, som har klart bedst effekt i videnskabelige studier: Transplantation af stamcelle-deriverede dopamin celler. Vi ved fra transplantation med dopamin fosterceller, at denne type af behandling kan virke, hvis vi gør det rigtigt. 18 patienter blev i Lund fra 1987 til 1998 behandlet med dopaminholdige nerveceller udtaget fra aborteret fostervæv. Der er enkelte patienter, hvor disse transplantationer virkede meget potent. Disse patienter havde væsentlig effekt på motoriske symptomer uden behandling med parkinsonmedicin.

Efterfølgende er hjernevæv blevet tilgængelig post-mortem (efter døden (af anden årsag, red.): Det ældste transplantat med overlevende dopaminholdige nerveceller er 24 år. Problemet er, det er svært at udføre disse forsøg og behandle med dopaminholdige nerveceller fra aborteret fostervæv p.ga. begrænset mængde væv og også etiske problemer ved brug af fostervæv. Det vil aldrig kunne udvikles til en behandling for mange parkinson-patienter.

Cambridge og Lund Universiteter har indledt en ny forsøgsrække med transplantation af fostervæv, det er kun blevet til 11 ud af 20 patienter transplanteret p.g.a. utilstrækkelig mængde væv. Forsøgene forventes færdige i 2021.

Vi ved nu, hvorfor effekten var så ringe i tilsvarende forsøg udført i USA 1980erne parallelt med de første svenske studier. De amerikanske patienter viste meget dårlig overlevelse af vævet, og inden transplantationen var vævshåndteringen også for dårlig. Vævet indeholdt også hjernevæv, som ikke skulle være medtaget, og som kan være medvirkende til de bivirkninger, vi så i form af ubehagelige dyskinesier, især i ansigtet (ufrivillige bevægelser, red.). Vi ved bedre nu, hvilke celler vi skal undgå, og hvad der virker. Vi ved, at cellerne kan overleve mere end 20 år i parkinsonhjernen, hvis vi gør det rigtigt. Det er et spørgsmål, om et tilstrækkeligt antal celler og tilstrækkelig høj kvalitet af det dissekerede væv.

Men det er ikke en langsigtet løsning at bruge fostervæv, derfor arbejder vi nu med stamceller. Stamceller i hjernen kan ikke omdannes til dopaminholdige celler. De pluripotente stamceller kan derimod omdannes til alle typer af celler. Embryonale stamceller = pluripotente stamceller (= hESC) isoleres fra æg, som er i overskud ved fertilitetsbehandling. De kan dele sig uendeligt og kan danne en hvilken som helst celletype i kroppen. Vores udfordring er at få disse embryonale stamceller til at blive dopaminholdige. Vi kan godt lave mange nerveceller, men udfordringen er at få de rigtige dopaminholdige nerveceller, svarernde til dem som ligger i substantia nigra (substantia nigra er det område i hjernen, hvor de dopaminholdige nerveceller går til grunde ved Parkinsons sygdom, red.). Vi har efterhånden forstået, hvordan cellerne skal have de rigtige vækstfaktorer på de rigtige tidspunkter. Efter mange år kan vi nu fremstille de helt rigtige dopaminholdige nerveceller sv.t. dem, der ligger i substantia nigra (Figur 2).

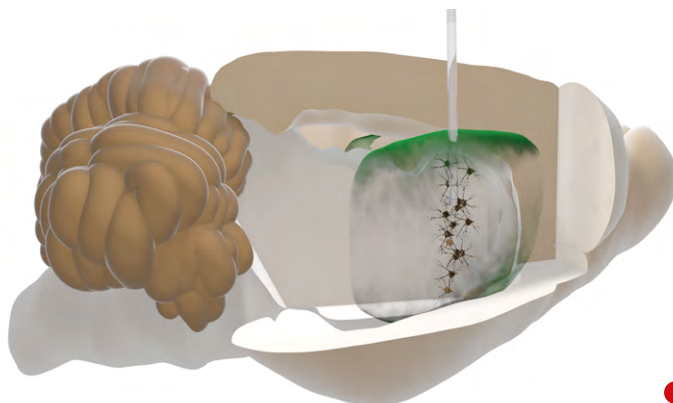


Figur 2: Dopaminholdige nerveceller dannet fra humane embryonale stamceller (hESC)

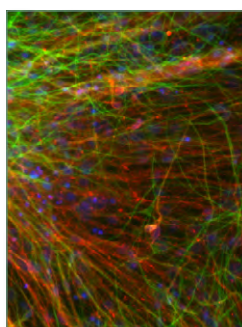
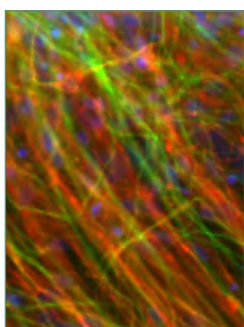
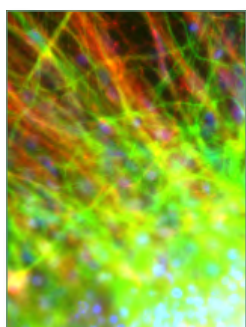
## NYT OM PARKINSONFORSKNING - behandling med stamceller

### Overlever cellerne, når vi sætter dem ind i hjernen?

Vi bruger rottemodeller af Parkinsons sygdom ved at injicere et giftstof (6-hydroxydopamin) i den ene side af hjernen, som ødelægger de dopaminholdige nerveceller og derefter transplanterer vi nye nerveceller. Vi opnår herefter en fuldstændig regeneration (gendannelse, red.) af dopaminholdige nerveceller i striatum (det område i hjernen, som indeholder de dopaminholdige nervecellers nervetråde og modtageceller, red.). Der er testet mere end 2.000 rotter for reproducerbar effekt og uden fremkomst af tumorer (hvis transplantatet indeholder umodne stamceller, kan der dannes tumorer, red.). Det er vist, at de transplanterede dopaminholdige nerveceller overlever, og i pattedyr danner de langt rækkende nervefibre, som kommunikerer med værtshjernen modtageceller (Figur 3). Vi opnår også en reguleret dopamin frigivelse. De transplanterede celler kan meget effektivt og på længere afstand danne kontakt med modtageceller.



*Figur 3:  
Transplantation af dopaminholdige nerveceller til rottehjernen, de dopaminholdige nerveceller er dannet fra humane embryonale stamceller (hESC)*



### Virker cellerne på parkinsonssymptomerne, og er de effektive?

Vi har undersøgt, om cellerne kan fjerne parkinsonssymptomer. Efter behandling med giftstoffet 6-hydroxydopamin i den ene side af hjernen, giver vi rotten amfetamin, som frigør dopamin fra den raske side, og rotten begynder at rotere til samme side som læsionen (nervebanerne styrer den modsatte side af kroppen, red.). Efter transplantation får rotten igen amfetamin, og virker transplantatet, vil rotten rotere til den modsatte side. Ved disse forsøg har vi set rigtig god effekt af transplantatet.

#### Stamcelleprodukter som pt er under udvikling for Parkinsons sygdom:

- 1) Forsøg i Japan
- 2) Forsøg på Harvard Universitet i Boston
- 3) Forsøg i New York
- 4) Forsøg i Michigan
- 5) Samarbejde mellem Cambridge og Lunds Universiteter

## NYT OM PARKINSONFORSKNING - behandling med stamceller

### Boston patient transplanteret på Harvard Universitet

Patienten fik 4 mill. celler til hver putamen i hjernen (den del af basal ganglierne, som styrer den motoriske funktion, red.)

Der blev ikke anvendt immunsuppression, fordi de transplanterede celler var udviklet fra patientens egne hudceller.

De data, vi har set, er suboptimale. Forsøget er gået hurtigt. Der er moderat øgning af aktivitet på PET-scanning. Moderat bedring af UPDRS score (Unified Parkinsons Disease Rating Scale, en internatio-

nal skala, som bruges til at bedømme parkinson-patientens motoriske symptomer og funktionsniveau, red.). Der var en lille nedgang i medicinforbrug.

Konklusion: Det ser ud som om, patienten har fået for få celler.

(Resultaterne er publiceret i fagtidsskriftet N Engl J Med. 2020 May 14; 382(20): 1926-1932. doi:10.1056/NEJMoa191587; Jeffrey S. Schweitzer et al. Personalized iPSC-Derived Dopamine Progenitor Cells for Parkinson's Disease.)

### På vej

Fase 1 forsøg godkendt i USA i New York. Overbevisende prækliniske data. 10 patienter planlagt i et 2-års studie godkendt af FDA (Food and Drug Administration, der svarer til vores Lægemiddelstyrelse, red.), forventes startet forår 2021.

### Japanske forsøg

Syv patienter planlagt i alderen 50-70 år, ingen kontrolgruppe, moderat-svær parkinson. Fire patienter er transplanteret, tre er planlagt indenfor de kommende måneder. Prækliniske data viser mange overlevende celler.

(Vedr. den første japanske patient transplanteret i 2018, se E-avis nr. 3, red.)

### Vores eget projekt

Vi forventer, at sende ansøgning ind i sommeren 2021. Et frossent stamcelleprodukt (hESC, se ovenfor). Har potentiale til at kunne blive et produkt til mange patienter. I vores første forsøg vælges 8 patienter med minimum 5 års diagnose i alderen 50-75 år. De yngre vil formentlig have bedre effekt. Forventer at starte juni 2022. I dyreforsøg med dette stamcelle produkt påvirker levodopa behandling ikke modningen af stamceller i hjernen, dyskinesier (overbevægelser, red.) forsvinder meget hurtigere end effekten på de motoriske symptomer indtræder, fordi de transplanterede celler kan optage dopamin.

### Forventninger til stamcellebehandlingen med hESC

Vi forventer, at patienterne skal have 1-års immunsuppression. De kan fortsætte med sædvanlig dopaminerg medicinsk behandling. Vi forventer, at eventuelle dyskinesier aftager over 1-3 år og hurtigere end effekt på

motoriske symptomer. Og at motoriske symptomer aftager med langsom effekt over 3-5 år, i takt med at cellerne modnes.

### Hvor lang tid tager det?

Det har taget 12 år at udvikle det aktuelle stamcelleprodukt fra hESC. Jeg vil tro, den prækliniske fase varer fra 2020-2022 (dvs. test af produktet i dyreforsøg, red.).

Estimerede kliniske forsøg for produktet: Fase I/1a (testes i 8 patienter i Lund og Cambridge, 2 doser) 2022-2025. Fase I/1b (testes i et lidt større antal patienter i flere lande, 2 doser – drevet af Novo Nordisk) 2023-2027. Fase III (testes i større gruppe af patienter, optimal dosis – drevet af Novo Nordisk) 2027-2030.

Novo Nordisk støtter projektet. Også mange andre farmaceutiske firmaer har fokus på stamceller.