

# Parkinson

- lad os parkere Parkinson!

Birkerød Gymnasium, 2.y, 2024  
Julie Meike, Freja Sigaard & Sigrød Kirchnermann



## Baggrund

Parkinsons sygdom er en af de hyppigste neurologiske sygdomme, og omkring 12.000 danskere lever med denne kroniske lidelse. Parkinson er en neurodegenerativ sygdom hvilket betyder at den opstår som følge af, at flere og flere af de dopaminproducerende nerveceller i hjernen, dør. Hos størstedelen indtræder sygdommen i 60-års alderen, hvor flere mænd rammes end kvinder. Der findes endnu ikke en kur på sygdommen og man har på nuværende tidspunkt kun mulighed for at modtage symptombehandling som Parkinsonpatient<sup>1</sup>.

## Symptomer

Typisk vil Parkinsonramte opleve en række motoriske symptomer som især går udover bevægelsesvejen. Symptomerne opstår som følge af tiltagende død af de dopaminerge neuroner i den del af hjernen der kaldes Substantia nigra. Disse symptomer er f.eks.:

- Rystende + langsomme bevægelser
- Muskelstivhed
- Finmotoriske problemer
- Gang-/balanceproblemer

Udover de karakteriserende motoriske symptomer, vil nogle patienter også opleve ikke-motoriske symptomer som følge af tab af andre signalstoffer i hjernen. Dette er f.eks.:

- Depression
- Søvnforstyrrelser
- Udfordringer med psyke og kognition<sup>1</sup>

1. Østergaard, Karen (sidst besøgt 24. marts 2024). Parkinson Foreningen. Hvad er Parkinson, Symptomer. <https://parkinson.dk/viden-forskning/om-parkinson/>

2. Hoofnagle M.D., Jay H. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury (DILI). Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Levodopa. [Updated 2021 Oct 25]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548734/>

3. BOC sciences (sidst besøgt 22. marts 2024). Monoamine Oxidase. <https://www.bocsci.com/tag/monoamine-oxidase-247.html>

4. Ruvet J, Barclay CL, Suchowersky O. COMT inhibitors in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*. 1999 Aug;26 Suppl 2:534-8. doi: 10.1017/s001718710000007x. PMID: 10451728. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10451728/>

5. Linemann Johansson, Mikkel (27. oktober 2021). Syddansk Universitet. Symptombehandling af Parkinsons sygdom er ikke nok. [https://www.sdu.dk/da/om\\_sdu/fakulteterne/maturvidenskaber/nyheder-2021/symptombehandling-af-parkinsons-sygdom-er-ikke-nok](https://www.sdu.dk/da/om_sdu/fakulteterne/maturvidenskaber/nyheder-2021/symptombehandling-af-parkinsons-sygdom-er-ikke-nok)

6. Magalhães, Kaia (8. juli 2021). Nature. PIAS2-mediated blockade of IFN-β signaling: a basis for sporadic Parkinson disease dementia. <https://www.nature.com/articles/s41530-021-01207-w>

7. Henriksen, Line (2023). Biotech Academy. Biomarkører. <https://www.biotechacademy.dk/undervisning/gymnasiale-projekter/biomarkoerer/hvad-er-en-biomarkoer/>

8. Haaning, Nina (26. marts 2018). Ugeskriftet for læger. Den aldrende blod-hjerne-barriere. <https://ugeskriftet.dk/videnskab/den-aldrende-bloed-hjerne-barriere>

9. Shen Y, Liu X, Dong D, et al. Transferrin receptor 1 in cancer: a new sight for cancer therapy. *American Journal of Cancer Research*. 2018; 8(6):916-931. PMID: 30034931; PMCID: PMC6048407. <https://europepmc.org/article/pmc/PMC6048407>

10. Moos, Torben (2001). Aalborg Universitet. Restricted transport of anti-transferrin receptor antibody (OX26) through the blood-brain barrier in the rat. <https://www.nau.dk/da/publications/restricted-transport-of-anti-transferrin-receptor-antibody-ox26/>

11. Yamagishi Y, et al. Diagnosis of Parkinson's disease and the level of oxidized D-β protein. *Neurosci Res*. 2018 Mar;128:58-62. doi: 10.1016/j.neures.2017.06.008. Epub 2017 Jul 10. PMID: 28705587. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28705587/>

12. Li Y, Schindler et al. Validation of Plasma Amyloid-β 42/40 for Detecting Alzheimer Disease Amyloid Plaques. *Neurology*. 2022 Feb 15;98(7):e688-e699. doi: 10.1212/WNL.00000000000013211. Epub 2021 Dec 14. PMID: 34906975; PMCID: PMC8865895. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34906975/>

13. Redda-Duford M, Averill-Bates DA. Activation of apoptosis signalling pathways by reactive oxygen species. *Biochim Biophys Acta*. 2016 Dec;1863(12):2977-2992. doi: 10.1016/j.bbamec.2016.09.012. Epub 2016 Sep 17. PMID: 27646922. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27646922/>

14. Kim YS et al. Alpha-synuclein biology in Lewy body diseases. *Alzheimer's Res Ther*. 2014 Oct 27;6(5):73. doi: 10.1186/s13195-014-0073-2. PMID: 25569161; PMCID: PMC4288216. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4288216/>

15. Das V et al. The role of oxidative stress in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2013;3(4):461-81. doi: 10.3233/JPD-130230. PMID: 24252804; PMCID: PMC4135313. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4135313/>

16. Saito Y. Oxidized DJ-1 as a possible biomarker of Parkinson's disease. *J Clin Biochem Nutr*. 2014 May;54(3):138-44. doi: 10.3164/jcbn.13-108. Epub 2014 Apr 9. PMID: 24894116; PMCID: PMC4042152. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4042152/>

1

## Behandlingsmuligheder

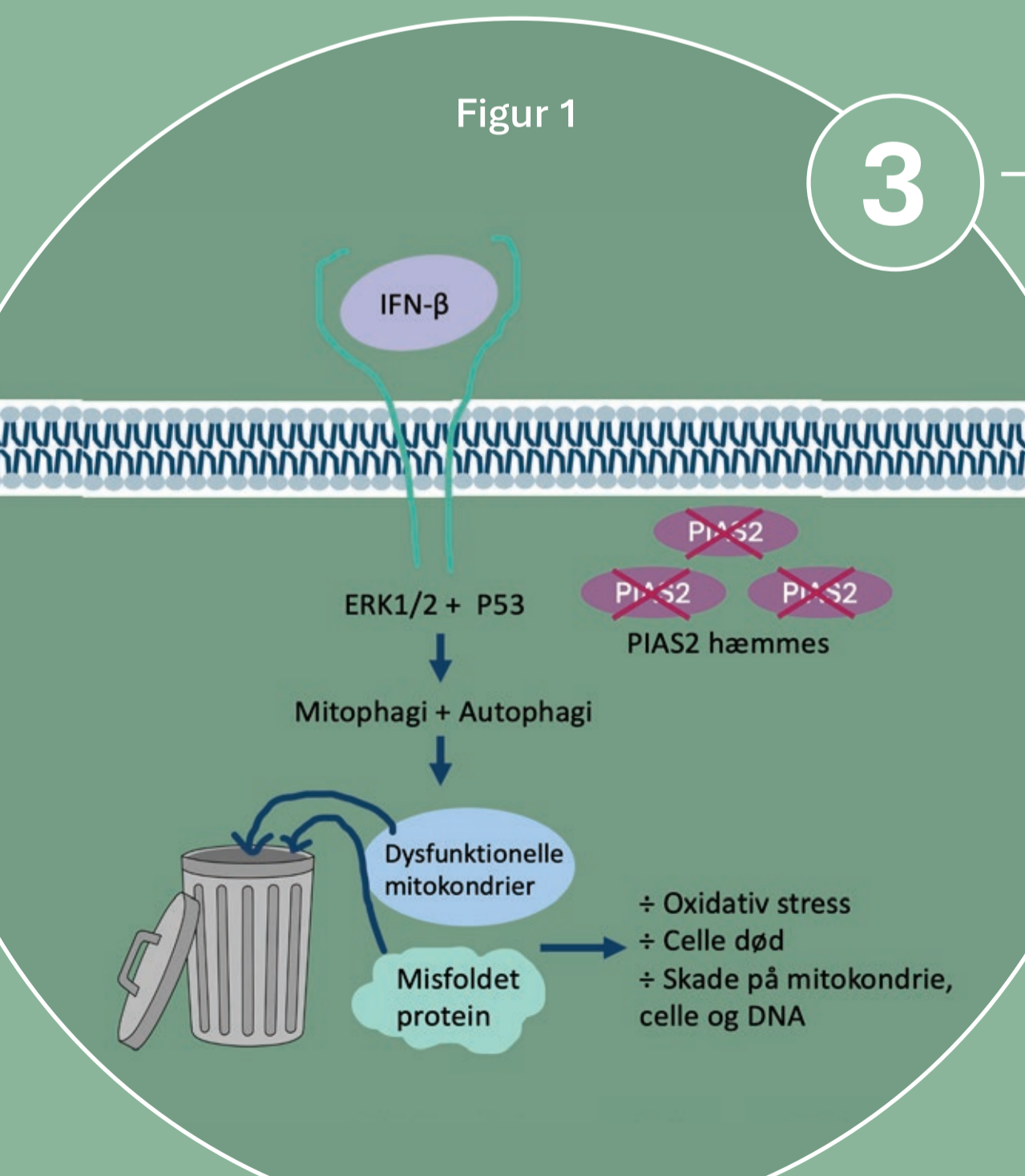
Der findes en række anvendte behandlingsmetoder som alle virker symptombehandler og kendetegnes ved i sidste ende at øge dopaminniveauet i hjernen. Derudover har alle behandlingerne en fælles udfordring i, at de skal passere blod-hjernebarrieren. Det mest populære medicin, ved navn Levodopa, øger dopaminen i hjernen ved at blive omdannet til dopamin ved decarboxylering i de præsynaptiske terminaler i de dopaminerge neuroner<sup>2</sup>.

En anden type behandling er MAO-B-hæmmere. Disse hæmmer enzymet monoamine oxidase B (MAO-B) som nedbryder dopamin i hjernen. Ved at gøre dette, bliver mere dopamin tilgængeligt i hjernen<sup>3</sup>.

En tredje type behandling, kaldet dopaminagonister, ligner naturlig dopamin, og virker direkte i hjernen hvor der mangler dopamin. Derudover kan dopaminagonister gives i kombination med Levodopa.

COMT-hæmmere (Catechol-O-metyltransferase-hæmmere) skal ligeledes bruges i kombination med Levodopa. Medicinen virker ved at hæmme enzymet COMT, og dermed forhindrer nedbrydning af Levodopa, så højere koncentrationer af medicinen kan passere blod-hjernebarrieren<sup>4</sup>.

Fordi der på nuværende tidspunkt kun findes symptombehandlerende metoder, er vores interesse at komme med et bud på en behandling der stopper udviklingen af sygdommen i et tidligere stadie.



Figur 1: På figuren ses en pathway i en neuron, der normalt aktiveres af proteinet IFN-B. Aktivering af denne pathway medfører ERK1/2-P53 signalering, som er ansvarlig for fjernelse af misfoldede proteiner (autofagi) og dysfunktionelle mitokondrier (mitofagi). Dette reducerer blandt andet oxidativ stress og celledød. Desuden viser figuren vores ide om at udvikle en PIAS2-hæmmende medicin, således at pathwayen ikke blokeres, og denne mekanisme kan fortsætte uhindret.

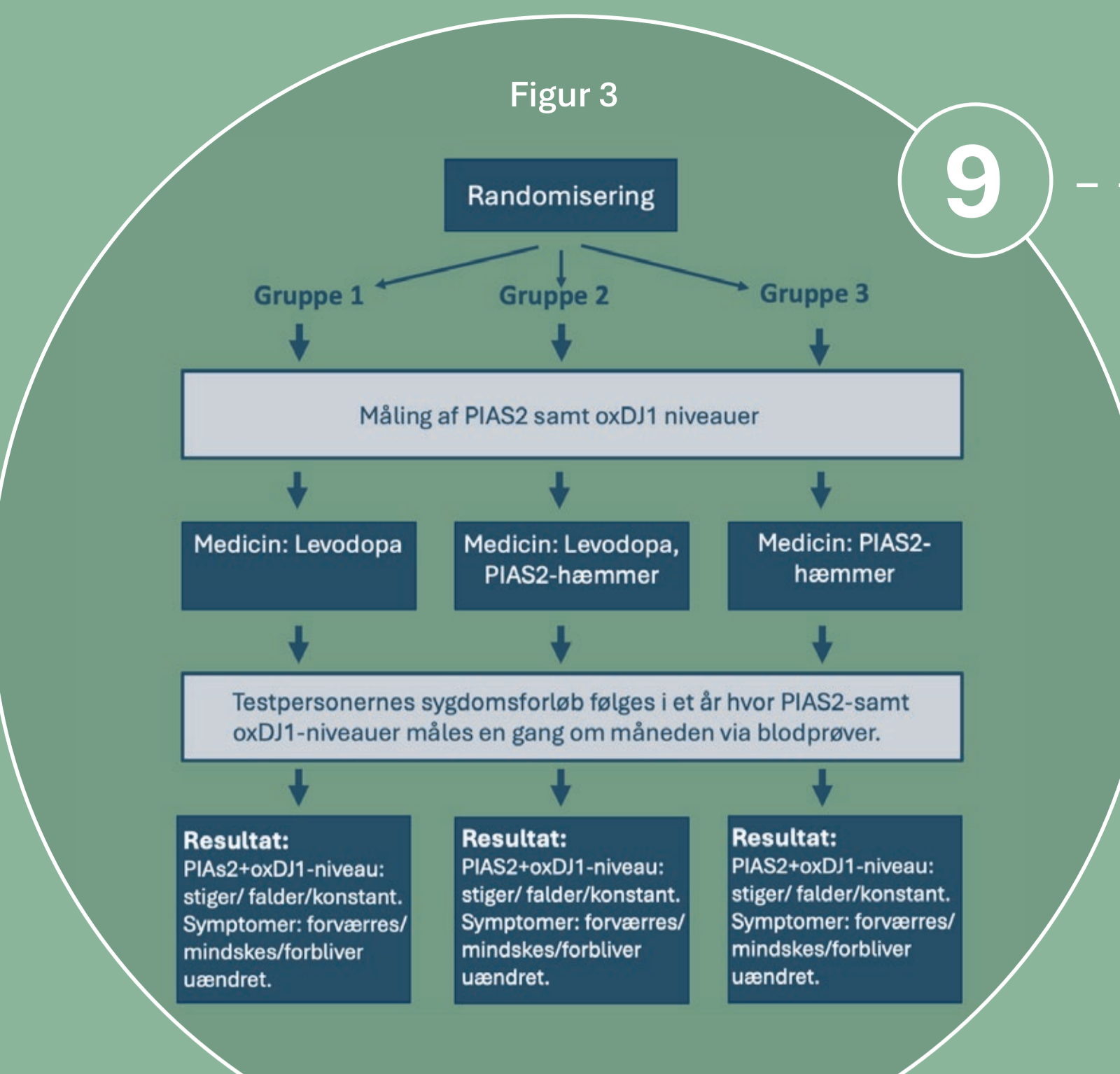
2

## Mekanisme

Parkinsons sygdom inddeles ofte i to varianter: en arvelig (familær) forårsaget af sjældne genmutationer og en sporadisk, hvor årsagen er ukendt. Ca. 90-95% af de diagnosticerede tilfælde af Parkinson er den sporadiske variant<sup>5</sup>. I hjernen findes der normalt en pathway der startes med proteinet IFN-B og som spiller en vigtig rolle i forbindelse med autofagi og mitofagi, som er processer, der er ansvarlige for fjernelse af beskadigede proteiner og mitokondrier (affald) i cellen. Som vist på figur 1 aktiverer IFN-beta en pathway i neuronerne, der blandt andet aktiverer ERK1/2-P53 signalering. Denne signalering initierer neuronets autofagi og mitofagi. Ved at fremme fjernelsen af beskadigede proteiner og forhindre opbygning af dysfunktionelle mitokondrier, mindskes blandt andet oxidativ stress og derved også cellulær degeneration (se figur 1). Oxidativ stress er en tilstand, hvor der er en ubalance mellem produktionen af reaktive oxygenarter (ROS) og neuronets evne til at fjerne dem. ROS kan forårsage mitokondrielle DNA-mutationer samt skade på proteiner, lipider, membraner og organeller, hvilket kan føre til celledød<sup>13</sup>. I Parkinsonpatienter har man fundet, at denne IFNβ-IFNAR-signalering er defekt. Man har i sammenhæng med dette fundet at parkinsonpatienter havde forhøjede niveauer af enzymet PIAS2 i dopaminproducerende neuroner<sup>6</sup>.

Som vist på figur 2 vil et overudtryk af PIAS2 blokere IFN-beta signalering og dermed ERK1/2-P53 signalering. Blokeringen vil forårsage, at proteiner som ERK1/2 og P53 ikke kan mediere fjernelsen af skadelige forbindelser fra cellen<sup>7</sup>. Når PIAS2 blokerer denne pathway hæmmes cellens autofagi og mitofagi. Som vist på figur 2 kan dette medføre at misfoldede alphasynuclein-proteiner akkumulerer og danner såkaldte Lewy-legemer. Lewy-legemer, er karakteristiske for Parkinsons sygdom og kan forårsage skade på neuroner. De er toksiske for neuronet, og kan blandt andet provokere inflammation, der forstærker neurodegenerative processer samt påvirke neurotransmitter og signaloverførsel<sup>14</sup>. Derudover kan alphasynuclein interagere med mitokondrierne og dermed øge mængden af ROS, hvilket kan føre til energimangel og celledød. På samme måde som alphasynuclein kan bidrage til en øget mængde ROS, kan øgede mængder ROS bidrage til proteinmisfoldning, som f.eks. alphasynuclein<sup>8</sup>. Som vist på figur 2 medfører blokeringen af pathwayen også en stigning reaktive oxygenarter (ROS), da disse ikke bliver fjernet. De reaktive oxygenforbindelser kan interagere med cellens biomolekyler (lipider, proteiner, DNA), og dermed forårsage celledød og forstyrrelse i neuronet (15). En øget mængde af ROS, kan som nævnt resultere i at cellen oplever oxidativ stress, som har konsekvenser for neuronet (6). Som resultat af oxidativ stress oxideres et protein ved navn DJ-1 (oxDJ-1). Dette oxideret protein (oxDJ-1) bliver derfor en markør for at cellen oplever oxidativ stress<sup>16</sup>.

9



Figur 2: På figuren ses, hvordan vi vil opstille et klinisk forsøg. En gruppe Parkinson-patienter vil blive delt tilfældigt i tre grupper. Gruppe 1 vil modtage Levodopa som medicin, gruppe 2 modtager både Levodopa og PIAS2-hæmmende medicin og gruppe 3 vil kun modtage PIAS2-hæmmende medicin. Forsøget vil forløbe over et år, hvor testpersonernes sygdomsforløb vil blive fulgt. PIAS2- og oxDJ1-niveauer vil blive målt en gang om måneden. Ved forsøgets ende vil de målte data blive analyseret for at vurdere, om den PIAS2-hæmmende medicin har haft en positiv effekt på testpersonerne.

8

## Klinisk forsøg

Når vores nye PIAS2 hæmmer skal testes, vil vi opstille et klinisk forsøg hvor vi vil bruge PIAS2 og oxDJ1, som potentielle biomarkør for Parkinson. Forsøget kan designes som et observationelt tværsnitstudie, hvor blodprøver eller vævsprøver indsamles fra testpersoner for at måle på de nævnte biomarkører. For at muliggøre fremtidig diagnose af Parkinsons sygdom baseret på PIAS2- samt oxDJ1-niveauer er det nemlig nødvendigt at etablere en database, hvor både normale og unormale niveauer er kendt. Derudover kan en behandlingsdel inkluderes, hvor en gruppe af Parkinsonpatienter modtager en PIAS2-hæmmende medicin som en mulig behandling (se figur 3). En gruppe personer diagnosticeret med Parkinson vil blive tilfældigt fordelt i tre behandlingsgrupper. Den første gruppe vil modtage Levodopa som medicin, den anden gruppe vil modtage både Levodopa og en PIAS2-hæmmende medicin, mens den tredje gruppe udelukkende vil få den PIAS2-hæmmende medicin. Over et år vil sygdomsforløbet hos deltagerne blive fulgt, samtidig med at PIAS2- og oxDJ1-niveauer måles månedligt. Efter forsøgets afslutning vil de indsamlede data blive analyseret for at evaluere effekten af den PIAS2-hæmmende medicin på deltagerne.

Resultaterne forventes at bidrage til en bedre forståelse af både PIAS2 samt oxDJ1 som biomarkør og potentiale af PIAS2-hæmmende medicin som en behandlingsmulighed for Parkinsons sygdom.

I forbindelse med det kliniske forsøg er det vigtigt at gøre sig nogle etiske overvejelser da alle eventuelle konsekvenser vil gå ud over menneskeliv. I det kliniske forsøg indgår der f.eks. ikke en kontrolgruppe som ikke får udleveret nogen form for medicin, da dette ville være etisk uforvarsligt. Derudover er det vigtigt, at alle deltagere i forsøget er oplyste om hele forløbet samt mulige risici, og derefter giver samtykke. Inden forsøget påbegyndes, er det vigtigt at sikre, at den potentielle gevinst opnået fra forsøget opvejer eventuelle bivirkninger og risici. Endelig er det en vigtig faktor at udvælgelse af grupper ikke påvirkes af personlige relationer, med mere, men i stedet udvælges tilfældigt.

7

## oxDJ1 og PIAS2

Forskeren Yoshiro Saito (2024) har undersøgt potentialet af hjerneprotein, oxDJ1 som biomarkør for Parkinson. Protein DJ1 bliver oxideret til oxDJ1, idet cellen er under oxidativ stress<sup>16</sup>. Gennem blodprøver har det vist sig at niveauet af proteinet er forhøjet hos Parkinsonpatienter<sup>11</sup>. Ligeledes kan proteinet PIAS2 også være en mulig biomarkør for Parkinson, da studier påviser at PIAS2-niveauet hos Parkinsonpatienter også kan være forhøjet<sup>9</sup>. En undersøgelse af Yan Li (2022) bekræfter at det er muligt at måle niveauer af proteiner fra hjernen, gennem blodet<sup>12</sup>. Da begge proteiner befinder sig i hjernen, vil blodprøver formentlig være den optimale metode at anvende til måling af hhv. oxDJ1- og PIAS2-niveauer. Derved kan der tages prøver som ikke involverer hjernen i sig selv, eller prøver af eksempelvis rygmarvsvæsk.

6

## Biomarkører

Når medicinen skal testes er det en fordel at kende de mulige biomarkører. En biomarkør er en indikator eller et parameter i kroppen, som der kan måles på. Ved forskellige sygdomme er bestemte biomarkører anderledes reguleret, end under raske omstændigheder. Derfor kan biomarkører anvendes til at afgøre kroppens tilstand eller følge et sygdomsforløb. I tabel 1 ses en oversigt over forskellige biomarkører:

Biomarkør	Forklaring	Eksempler	Metoder til undersøgelse	Relevans
Molekylære	Undersøgelse af de molekyler vi har i kroppen.	Proteiner, kultdyrter, DNA.	PCR, DNA-sækventering, blod-, urin- og vævsprøver.	Måling af protein (PIAS2) eller produkter af oxidativ stress, for at teste for forhøjet niveau.
Radiografiske	Biomarkører man kan se på billeddata.	Scanninger og røntgenbilleder af fx indre organer.	MR-scanning, CT-scanning.	MR-scanning af aktivitet i substantia nigra eller dopamin niveau med PET.
Histologiske	Undersøgelse af celler og væv på mindre skala.	Celle-ændringer, vævs-ændringer, mikroskop.	Vævsprøver, celleprøver, mikroskopi.	Undersøgelse af fx oxidativ stress eller forhøjet PIAS2 niveau via celleprøve.
Fysiologiske	Indikatorer for basale funktioner/systemer i kroppen.	Blodtryk, kropstemperatur, lungekapacitet, spirometer.	Tarmometer, blodtryksmåler, spirometer.	Undersøgelse af symptomer (fx rystelser eller muskelstivhed)

Tabel 1: I tabellen ses en oversigt over forskellige typer biomarkører samt en række metoder til måling af den enkelte type biomarkør<sup>17</sup>. Endelig er der givet forslag til hvilken relevans biomarkørerne kan have for diagnosticering af Parkinson.

5

## Vores ide

Som nævnt er størstedelen af i dags behandlingsmuligheder symptombehandlerende. Derfor er det aktuelt, at finde en behandlingsmulighed, der kan stoppe udviklingen af sygdommen. Professor Shohreh Issazadeh-Navikas udførte i 2021 et studie på mus, for at undersøge en årsag bag Parkinson. Her blev PIAS2 overudtrykt i musenes hjerne hvilket resulterede i en blokering af IPN-β-pathwayen samt akkumulering af affaldsstoffer. Musene udviklede dermed Parkinson lignende symptomer. Yderligere lavede man et PIAS2 "knockdown" på musene og kunne dermed vise at den mitokondrielle homeostase blev genoprettet, og musene blev kureret<sup>9</sup>. PIAS2 "knockdown" vil også være en mulig kurering for mennesker, da Parkinson her ligeledes kan skyldes overudtrykt PIAS2. Ved at indsende en PIAS2-hæmmer der kan krydse blod-hjernebarrieren vil blokering af pathway ikke ske.