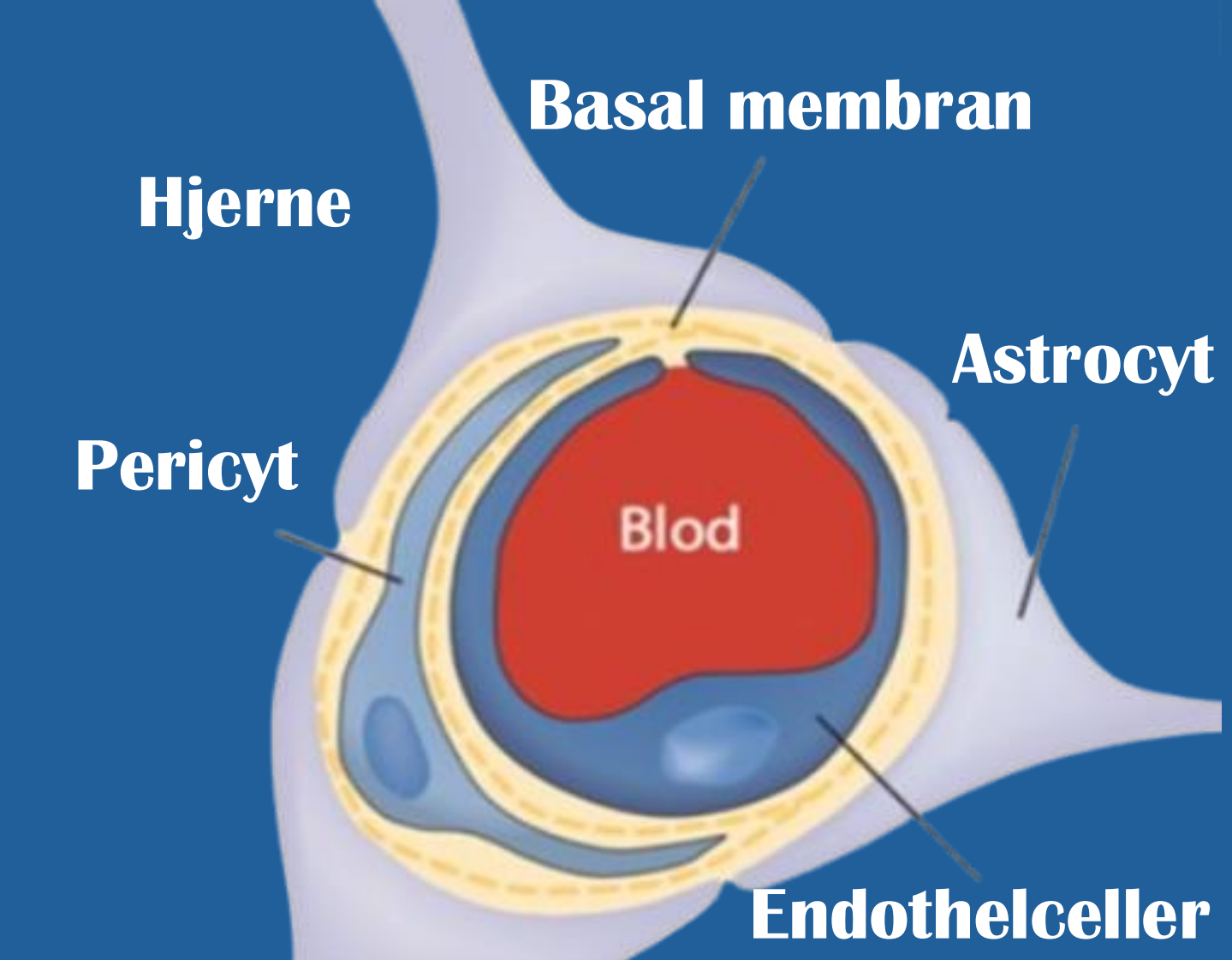


# Lewy Body Demens

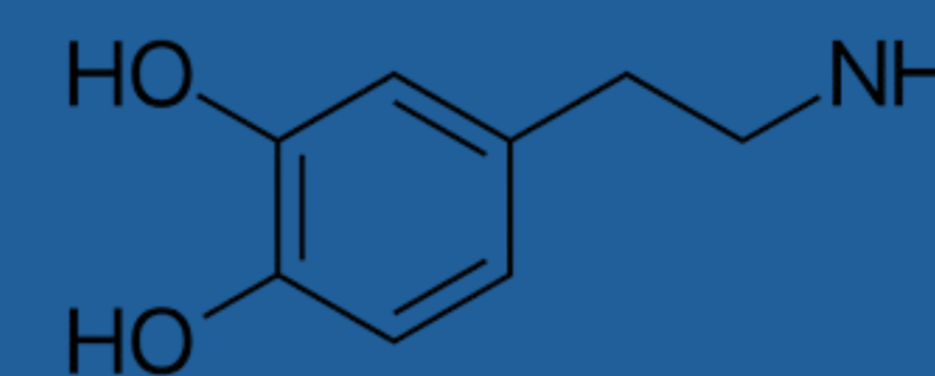


## 1. Lewy Body Demens

Lewy body demens, forkortet LBD, er en progressiv neurondegenerativ hjernesygdom forårsaget af ophobninger af proteinet alfa-synuclein i hjernen, som resulterer i neuronød. Disse ophobninger, kaldet Lewy bodies, forstyrrer kommunikationen mellem nerveceller og fører til kognitive, motoriske og adfærdsmæssige forstyrrelser. Patienter oplever demens, koncentrationsbesvær, visuelle hallucinationer, samt søvnforstyrrelser som REM-søvnforstyrrelse. Der er endnu ikke fundet nogle definitive biomarkører for Lewy bodies. Diagnosen LBD stilles derfor efter en vis kombination af symptomer og neurologiske undersøgelser. LBD er typisk en sporadisk sygdom og nedarves normalt ikke direkte fra en generation til den næste. Dog kan mutationer i visse gener øge risikoen for at udvikle LBD, f.eks. i SNCA-genet<sup>1</sup>. I dag er der ikke udviklet nogen kur for LBD. I stedet består den medicinske behandling af symptomlindring. Det er dog svært at beregne den rigtige dosering af medicin, da patienter med LBD er ekstra følsomme overfor antipsykotisk medicin. Der er altså et behov for en kur, men også individualiseret pleje og medicin, der kan regenerere de beskadigede neuroner.

## 2. Dopamins afgørende rolle

LBD rammer især dopaminerge neuroner, som er nerveceller, der producerer dopamin. Neurotransmitteren dopamin er et lykkestof, der er en monoamin. Det dannes af tyrosin i hjernen, heriblandt Substantia Nigra området. Stoffet påvirker bl.a. motorik og hukommelse, hvilket er faktorer, som LBD svækker.

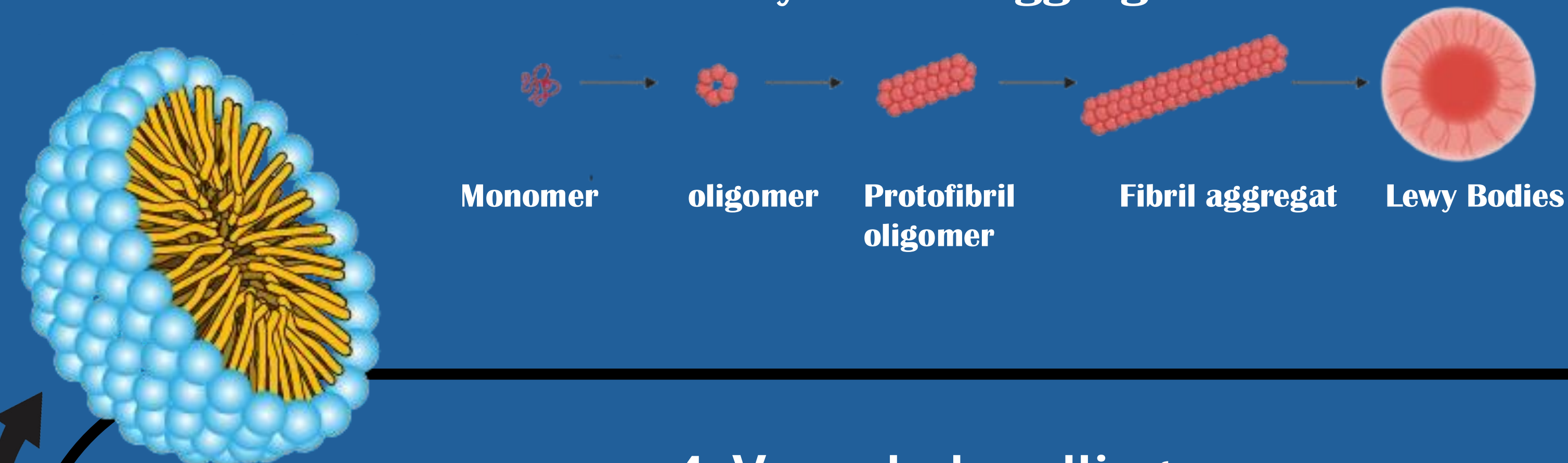


## 3. Blod-hjerne-barrieren

Blodhjernebarrieren, også kaldt BBB, er en semipermeabel membran der sidder i blodårerne i hjernen og beskytter mod udefrakommende bakterier, infektioner og andre farlige stoffer for hjernen. Det er kun små lipid-opløselige stoffer, der kan passere igennem barrieren. Blodhjernebarrieren er i blodkarrene, der forsyner hjernen med næringsstoffer. Dette skaber et nødvendigt miljø for neuronerne og deres funktion i nervesystemet. Hoveddelen af BBB's struktur består af endothelceller. Endothelcellerne er bundet stramt sammen, så der ikke er en åbning imellem dem, hvilket resulterer i en selektiv udvælgelse af stoffer, der kan passere BBB. Barrieren beskytter sig også med en kemisk tæthed skabt af transportproteiner og enzymer, som vil sende fremmede stoffer tilbage til blodet igen.

Lægemidler har svært ved at passere BBB, men der findes måder hvorpå man kan påvirke deres optagelse. De ikke-invasive leveringsformer er bl.a. gennem næsen, de orale slimhinder, ved inhalation og gennem transdermale veje. Disse tilgange eliminerer behovet for invasive kirurgiske indgreb, hvilket forbedrer patientens oplevelse af behandlingen. Samtidig undgår de first-pass metabolisme og medicinens nedbrydning i mave-tarmkanalen, hvilket resulterer i en øget effekt af lægemidlet.

## α-Synuclein-aggregation

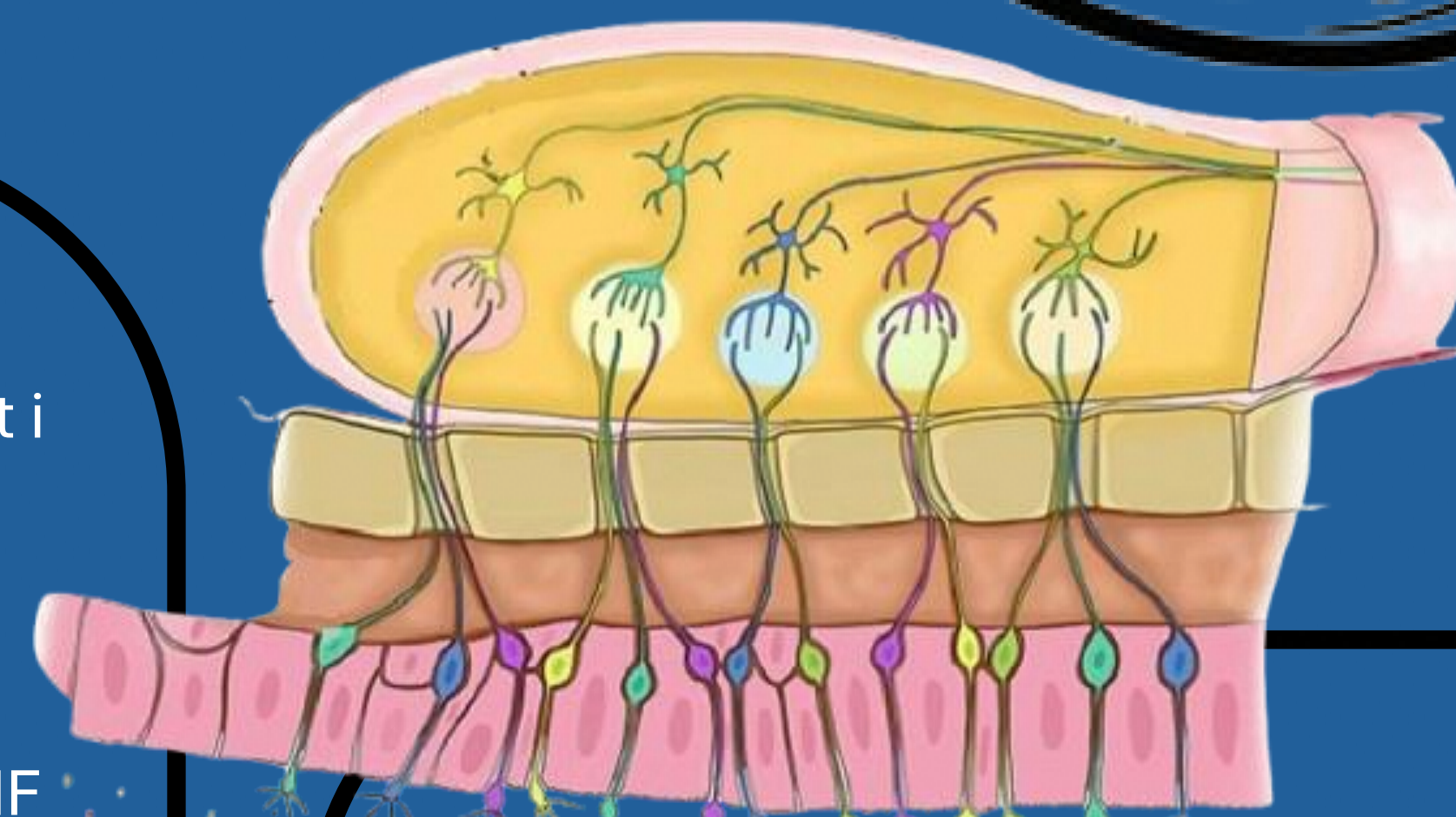


## 4. Vores behandling

GDNF (Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor) er et protein, der allerede findes naturligt i hjernen. Proteinets funktion er at beskytte og genoprette beskadigede dopaminerge neuroner. Det binder sig til receptorerne GFRa1 og RET i hjernen. Dette vil aktivere nervesignaler, der producerer dopamin til hjernen. Ved at tilføje GDNF til hjernen øges dopaminneuronernes aktivitet. GDNF er et stort protein, hvilket gør det vanskeligt at passere gennem blodhjernebarrieren gennem passiv diffusion. Det er dog muligt at benytte nanoteknologi og nasal administration til at få proteinet igennem blodhjernebarrieren. Ved nanoteknologi pakkes proteinet ind i en micelle der består af lipider med upolære haler og polære hoveder. Miceller har den funktion, at deres struktur kan ændre sig afhængigt af deres omkringliggende medie. For at GDNF kan transporteres op igennem næsen vil micellen vende med de polære hoveder udad. Derimod kommer GDNF gennem blodhjernebarrieren ved at micellen ændrer sin struktur, så de upolære haler vender udad og dermed bliver til en omvendt micelle.

Vores behandlingsmetode ved intranasal indtagelse af GDNF gør det lettere for patienter at tage deres medicin eftersom det er et ikke-invasivt indgreb. Den tilføjede mængde GDNF øger neuronaktiviteten i hjernen og skaber nye forbindelser, hvilket resulterer i en forbedret hukommelse hos patienterne. Studier har allerede testet GDNF på mennesker men med en invasiv metode, hvor det indsprøjtes direkte i hjernen.

## Substantia Nigra



## 5. Intranasal administration

Når GDNF optages i næsen, vil det binde sig til receptoren GFRa1 i den olfaktoriske epithel. Her stimulerer GDNF cilierne på de olfaktoriske sensoriske neuroner hvorefter der sker endocytose. I endocytosen optager neuronen proteinet og transporterer det op gennem sine aksoner. Det passerer cribriform-pladen, som er grænsen mellem næsen og den olfaktoriske pære, der er en del af hjernen. Den olfaktoriske pære er ikke tæt beskyttet af BBB og igennem disse små åbninger i cribriform-pladen har GDNF direkte passage gennem BBB. Herefter kommer GDNF op til den olfaktoriske pære og der sker exocytose, hvor proteinet bliver udsendt igen. Her kan det transporteres videre via den olfaktoriske tragt og videre til dele af hjernen, hvor det bl.a. kan diffundere ind i Substantia Nigra. Her vil GDNF interagere med de dopaminerge neuroner og beskytte, regenerere og opretholde dem, hvilket bremser neurondegenerationen fra LBD.

I forskning er der blevet udført et in vivo forsøg ved intranasal administration af GDNF på rotter. Resultaterne viste, at GDNF-indtagelsen medførte et øget antal af dopaminerge neuroner og viste en neurobeskyttende effekt hvor neuronerne i Substantia Nigra havde overlevet. Dette forsøg bekræfter vores behandlingsmetode, som dog kræver yderligere undersøgelse.

## 6. Undersøgelse af GDNF's effekt på dopaminerge neuroner

For at evaluere, hvordan vores behandlingsmetode optages og når frem til det ønskede område i hjernen hos patienter med Lewy body demens, udfører vi både in vivo og in vitro eksperimenter.

- In-vivo**
  - Vi tester GDNF's udbredelse i hjernen ved vores behandlingsmetode gennem et in vivo forsøg på rotter. Vi radiomærker GDNF med den radioaktive isotop fluor-18, som udsender positroner og derfor kan måles i en PET-Scanning. Det giver os mulighed for at spore GDNF's bevægelse gennem hjernen og vurdere, om stoffet når Substantia Nigra. Herudover observerer vi også rotternes motoriske funktion for at identificere eventuelle bivirkninger eller forbedringer.
- In-vitro**
  - Vi tester GDNF's generelle effekt på dopaminerge neuroner. Vi anvender en kultur af humane stamceller, f.eks. embryonale stamceller, der udvikles til dopaminerge neuroner. Forsøget udføres ved at tilsætte et GDNF-medicin til både sunde og beskadigede dopaminerge neuroner. Derefter anvendes fluorescensmikroskopi, hvor fluoroforernes evne til at udsende og optage lys i forskellige bølgelængder gør det muligt at visualisere neuronernes strukturer. Derfra kan vi analysere GDNF's påvirkning på neuronerne ud fra forskelle i neuronernes strukturelle udvikling og apoptose, altså neuronød.



Dopaminerg neuron