



Fakta om Parkinson's-studiet

- **Hvad er Parkinson's syge?**
 - ◊ Rystelser, træghed i bevægelser og stivhed er de hyppigste symptomer for Parkinson's syge. Symptomerne skyldes, at hjernen gradvist mister sin evne til at kontrollere bevægelser, fordi de dopamin-producerende nerveceller degenererer. Celledøden skyldes et komplekst sammenspil mellem bl.a. protein misfoldning samt oxidativt og proteolytisk stress.

- **Hvad er de store udfordringer med Parkinson's syge i dag?**
 - Den medicin der gives i forbindelse med Parkinson's syge (typisk L-DOPA) dæmper symptomerne, men desværre er der uheldige bivirkninger. Desuden gør pillerne ingenting for at standse den egentlige død af dopamin-producerende nerveceller, og derfor forværres sygdommen år for år.
 - For at udvikle terapeutika, der kan helbrede eller bremse Parkinson's syge, skal der sættes ind tidligt med stoffer, der kan beskytte nervecellerne ved eksempelvis at fjerne toksiske stoffer eller opregulere beskyttelsesmekanismer mod oxidativt og proteolytisk stress.
 - Der har været udført flere kliniske studier med lægemiddelkandidater, der har udvist lovende effekt i præ-kliniske forsøg, men desværre har disse stoffer ikke udvist den ønskede, signifikante effekt i fuldskala kliniske trials. Dette skyldes sandsynligvis, at medicinen er blevet givet til patienter der allerede har fremskreden Parkinson's med tydelige kliniske symptomer, hvor op mod 80 procent af de dopaminproducerende nerveceller allerede er døde. Derfor skal der sættes tidligere ind for at opnå nervebeskyttende effekt. Dette forudsætter, at man kan spore sygdommen tidligt, nemlig før de kliniske symptomer fremkommer.
 - I et samarbejde mellem Teknologisk Institut, Bispebjerg Hospital, Aarhus Universitet og University of California er et studie blevet udført, der netop skulle identificere tidlige biomarkører for Parkinson's syge. Studiet fokuserede på et af de tidlige celle-stress fænomer i dopaminproducerende nerveceller, nemlig proteolytisk stress. Proteolytisk stress skyldes, at der opstår en lang række uhensigtsmæssige proteinaggregater, og cellernes kapacitet til at nedbryde dem er overskredet. Cellernes genbrugspladser for proteiner (proteasomer) fungerer ikke, som de skal, og der dannes en række, uhensigtsmæssige aggregater. Disse ses bl.a. i form af særlige klumper, Lewy legemer, inden i nervecellerne.

- **Hvad er det specielle ved vores studie?**
 - Første gang man har kigget efter proteolytiske signaturer for Parkinson's syge
 - Vi konstaterede, at Parkinson's syge er associeret med atypiske proteolytiske signaturer i forhold til raske kontroller og også i forhold til en særlig atypisk parkinsonisme, Multipel System Atrofi (MSA), der ofte er meget svær at skelne fra Parkinson's syge i de tidlige faser af sygdommen.

Teknologisk Institut er et innovativt forsknings- og rådgivningsinstitut, der udvikler nye teknologier og omsætter viden til produkter, der har reel værdi for virksomheder og samfund. Læs mere på <http://www.teknologisk.dk>.

Har du brug for yderligere oplysninger, fotos, udtalelser eller andet, er du meget velkommen til at kontakte kommunikationsafdelingen på tlf. 72 20 10 66 – eller kommunikation@teknologisk.dk

- Typisk har man tidligere målt koncentrationen af intakte proteiner, men med den metode, undersøgelsen/studiet har udviklet har, man nu mulighed for at kigge på trunkeringer/protease-klip, som kan specificeres ned til de enkelte aminosyrer i proteinsekvensen.
 - Metoden består af to faser. I første del foretages en screening på poolede prøver, der viser om der er forskellige proteolytiske signaturer i cerebrospinalvæsker fra Parkinson's patienter i forhold til spinalvæsker fra raske kontroller. Metoden, N-terminomics, fisker alle enderne af proteinerne ud ved hjælp af et meget specielt enzym, subtiligase, der kan klistre affinitets-tags (mærker) på proteinerne. Efterfølgende udnyttes tag'et til at fiske enderne ud, og der foretages massespektrometrisk analyse, for at identificere og kvantificere protein-stumperne. I anden fase foretages en højsensitiv, særligt specifik metode, selected reaction monitoring (SRM), som kan kvantificere protein-stumperne i individuelle, komplekse cerebrospinalvæsker
- **Impact: En ny måde at kigge på biomarkører**
 - Resultaterne er fremkommet ved analyse af cerebrospinalvæsker fra 51 patienter og kontroller og skal valideres i en større undersøgelse. Kan de lovende resultater eftervises, vil det have stor betydning for udvikling af lægemidler for Parkinson's syge fordi individer med Parkinson's syge kan spores inden symptomerne opstår og rekrutteres til de kliniske studier. Håbet er, at dette kan føre til udvikling og godkendelse af flere lægemidler, der har en helbredende eller bremsende effekt på udviklingen af Parkinson's syge.
 - Studiet giver indikationer om at man også kan identificere en lang række andre sygdomme, hvor der også er problemer med proteolysen. Fx slidgigt, sårheling, kræft, neurodegenerative sygdomme. Ved at analysere stumper af proteiner kan vi med høj sandsynlighed finde tidligere markører med høj evne til at differentiere sygdomme, så lægerne tidligere kan sætte ind med rettidig behandling og så fremtidige kliniske trials kan opnå bedre og tidligere identifikation af patienterne.
 - Traditionelt har man udnyttet antistof-baserede målinger til at måle koncentrationen af de hele, intakte proteiner. Vores studie og flere andre studier publiceret for nylig viser, at der kan opnås ny viden og højere specificitet og sensitivitet ved at kigge på stumper i stedet for intakte proteiner
 - SRM er en højselektiv og meget robust metode, hvor man kan kvantificere mange proteiner og proteinstumper på samme tid. Det kliniske potentiale er stort, men massespektrometri-baserede analyser kræver stor ekspertise, og der er derfor en række hurdles, der skal overvindes for at tilpasse disse assays til klinikken. Teknologisk Institut ønsker gennem de kliniske projekter at være en stærk drivkraft for denne tilpasning og udvikling.

Undersøgelsen er lavet i samarbejde mellem Teknologisk Institut, Bispebjerg Hospital, Aarhus Universitet og University of California med støtte fra The Michael J. Fox Foundation.

Yderligere oplysninger: Specialist Peter Lüttge Jordal, Teknologisk Institut, mobil 7220 2892, mail: plj@teknologisk.dk

Teknologisk Institut er et innovativt forsknings- og rådgivningsinstitut, der udvikler nye teknologier og omsætter viden til produkter, der har reel værdi for virksomheder og samfund. Læs mere på <http://www.teknologisk.dk>.

Har du brug for yderligere oplysninger, fotos, udtalelser eller andet, er du meget velkommen til at kontakte kommunikationsafdelingen på tlf. 72 20 10 66 – eller kommunikation@teknologisk.dk