



Hur kan stamceller bidra till att behandla Parkinsons sjukdom?

Oscar Cidon Sporrang

Populärvetenskaplig sammanfattning av självständigt arbete i biologi HT 2013

Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala Universitet

Parkinsons sjukdom (PS) är den mest förekommande neurologiska sjukdomen efter Alzheimers sjukdom. I dagsläget medicinerar man med Levodopa som är ett förstadium till dopamin för att behandla motoriska symtom hos patienter med PS. Symtomen består av rörelsehämningar, muskelstelhet och skakningar. En annan behandlingsmetod är eng. Deep Brain Stimulation (DBS). Behandlingen går ut på att man opererar in elektroder i hjärnan där man skickar ut elektriska impulser med hög frekvens för att frigöra hormonet dopamin. Dessa behandlingar fungerar väldigt bra under en kortare tid eftersom de reducerar många av de symtom som patienter med PS har. Men forskning har på senare tid försökt kombinera stamcellstransplantationer med att återställa patientens dopaminnivåer med medicinering i området striatum, en del av de basala ganglierna i storhjärnan. Stamceller definieras som celler som inte har en specialiserad funktion, dessa celler kan dela sig och ge upphov till inriktade, användbara och mogna stamceller. De stamceller som visar sig bäst lämpade är de pluripotenta stamcellerna eftersom de kan differentiera till nästan vilken celltyp som helst i kroppen.

Parkinsons sjukdom (PS)

Sannolikheten att få Parkinsons sjukdom ökar med stigande ålder. PS påverkar det centrala nervsystemet (CNS) som hos vertebrater består av hjärna och ryggmärg. Symtom som patienten upplever är motoriska som stelhet, långsamma kroppsrörelser, instabil kroppshållning, balanssvårigheter. Icke motoriska symtom är depression, nedstämdhet, blodtrycksfall. Sjukdomsförloppet uppstår genom en förlust av en klass dopaminerga neuroner, nervceller som använder dopamin som signalsubstans, som kallas A9 i området substantia nigra som har förbindelse med de basala ganglierna i storhjärnan. De basala ganglierna består av strukturerna putamen (yttre skalkärnan), caudate (svanskärnan) och nucleus accumbens (accumbenskärnan) och är en viktig del i reglering av de viljestyrda musklerna som bland annat styr pendlning av armar, muskelrörelser och den mimiska ansiktsmuskulaturen. Substantia nigra betyder den svarta substansen, på grund av att dessa nervcellskroppar innehåller ett melaninfärgat pigment och det är här hormonet dopamin skapas. En annan orsak till att man utvecklar PS är utvecklingen av Lewykroppar, uppkallade efter den tyska läkaren Friedrich Heinrich Lewy. Det är proteinansamlingar som finns närvarande vid degenerering av nervceller när man har Parkinsons sjukdom. Deras storlek och form varierar en del beroende på var de är lokaliserade i CNS.

Traditionell behandling

Levodopa, L-dopa behandling

I dagsläget kan man behandla sjukdomen med medicinering med Levodopa som reducerar patienternas karaktäristiska skakningssymtom. Hittills är L-dopa den mest effektiva medicinering vid behandling av motoriska symtom. L-dopa är ett förstadium till dopamin som tränger igenom hjärnans blod-hjärnbarriär. Dopamin kan inte

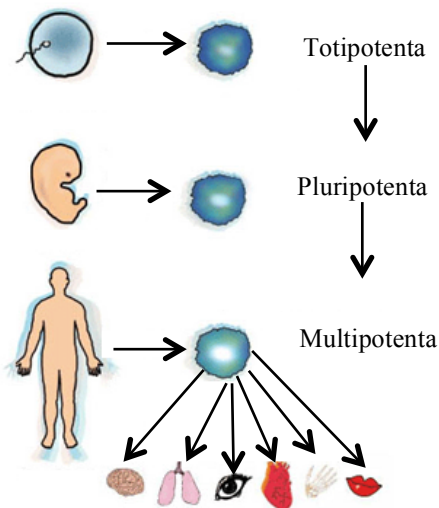
penetrera blod-hjärnbarriären. I början sker medicinering med låg dos för att efter ett tag ökas för att ge patienten bästa möjliga lindring av symtomen. Effekten av L-dopa medicinering brukar upplevas efter några veckors behandling och en maximal effekt kan dröja upp till flera månader.

Deep Brain Stimulation (DBS) behandling

En annan behandlingsmetod är eng. deep brain stimulation, djup stimulering i hjärnan, där man använder sig av implantation av elektroder djupt in i vissa delar av hjärnan för att frigöra dopamin. För att genomgå en DBS behandling krävs fyra komponenter: en elektrod, en tunn ledning som man för in i en small öppning i huvudet, den opereras in i den specifika delen av hjärnan som ska stimuleras, en förlängning som kopplas via en ledning till elektroden som går under huden vid skallområdet via nacken till ryggen. Den fjärde komponenten är neurostimuleraren, pulsgeneratoren, som man opererar in under huden vid nyckelbenet. Den kopplas till elektroden och förlängningen.

Cellterapiens historik inom Parkinsons sjukdom

Cellterapiforskningen tog fart år 1987 när man genomförde den första lyckade stamcellstransplantation på en patient genom att använda embryonal vävnad från mellan hjärnan av ett embryo. Efter det här genombrottet lyckades man genomföra den här behandlingen på mer än 400 patienter. Metoden har goda förutsättningar för att i framtiden användas i stamcellstransplantationer för att utveckla dopaminerga neuroner som ersätter skadade i hjärnan.



Stamceller

Vad är en stamcell?

Stamceller kan delas in i tre klasser: totipotenta, pluripotenta och multipotenta. De totipotenta kan skapa alla möjliga stamceller i kroppen och i moderkakan. Pluripotenta stamceller eller embryonala stamceller som kommer från den inre cellmassan från blastocyster, ett utvecklingsstadium hos ett embryo efter en fas som kallas morula. Dessa celler kan nästan ge upphov till alla celltyper i kroppen förutom i moderkakan. Multipotenta stamceller är den tredje klassen, de är mer begränsade än pluripotenta stamceller genom att de endast kan ge upphov till differentierade stamceller från organ och vävnader i kroppen, till exempel hjärtceller från hjärtvävnad, blodceller, dopaminerga nervceller från nervvävnad.

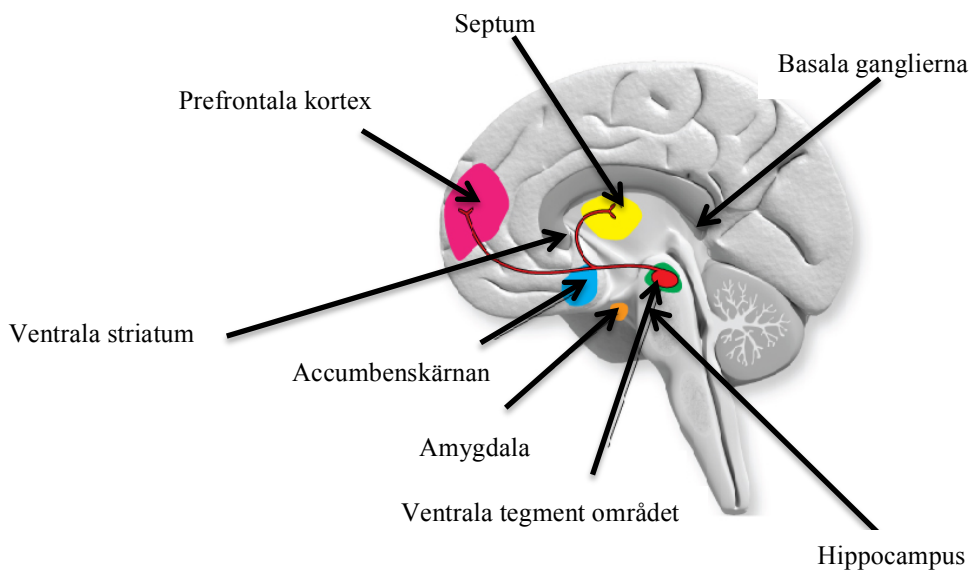
Dopaminerga neuroner

Dopamin tillhör gruppen katekolaminer, ett hormon som utsöndras av binjuremärgen när man drabbas av psykisk stress och vid låga blodsockernivåer. Hormonet är kopplat till hjärnans belöningssystem som bland annat reglerar vårt välbefinnande. Vid PS sker en förlust av dopaminerga neuroner i området substantia nigra i hjärnan. Den efterföljande konsekvensen är reduktion av hormonet dopamin i området corpus striatum, en sammansatt struktur som

består av striatum och globus pallidus. Typiska motoriska symtom under sjukdomsförloppet är stelhet, rörelsehämningar och muskelskakningar som förvärras med tiden. I hjärnan förekommer tre olika typer av dopaminerga neuroner som är lokaliserade i bland annat smamlökarna, hypotalamus och näthinnan. Det område där man hittar flest dopaminerga neuroner är i mellanhjärnan. Dopamin bildas huvudsakligen av nervceller som finns i substantia nigra, på svenska kallat den svarta substansen eftersom nervcellerna har ett färgpigment som innehåller melanin. En del av de dopaminerga nervcellerna fördelas till en del av hjärnan som kallas basala ganglierna som har förbindelse med storhjärnan. I de basala ganglierna kontrolleras bland annat pendling av armrörelser, gångrörelsen och reglering av den mimiska ansiktsmuskulaturen.

Indelning av dopaminerga neuroner

I hjärnan finns det tre klasser av dopaminerga neuroner: A8, A9 och A10 dopaminerga neuroner. A8 dopaminerga neuroner finns i ett område som kallas retrorubrala fältet som är involverade i känslöhantering och i hjärnans belöningssystem. A9 dopaminerga neuroner är lokaliserade i substantia nigra och är involverade i det motoriska systemet, kroppshållning och initiering av rörelse. Den sistnämnda klassen är A10 dopaminerga neuroner som är involverade i hur anpassningsbar hjärnan är när saker i din omgivning förändras. Dessa neuroner är lokaliserade i ventrala striatum och i vissa delar av limbiska systemet som bland annat består av amygdala, gyrus cinguli och hippocampus.



Figur 2.

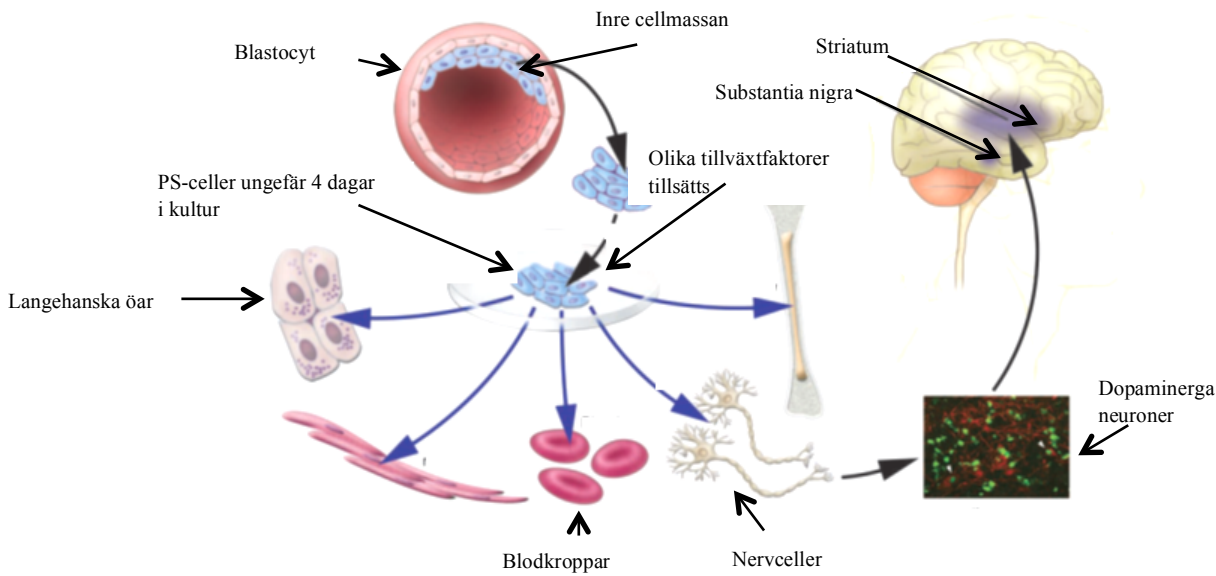
Bilden visar en översikt av de olika hjärnstrukturerna som är kopplat till hjärnans belöningssystem.

Cellterapi med hjälp av stamceller

Det finns två tillvägagångssätt att använda stamceller för transplantation i PS.

Tillvägagångssätt nummer ett är att stamcellerna är klassificerade *in vitro* som dopaminerga neuroner före transplantation, som sedan kan standardiseras och kvalitetskontrolleras med avseende på användbarhet och renhet innan transplantation. Det andra sättet är när man har introducerat de differentierade stamcellerna *in vivo* kan de senare utvecklas till att bli dopaminerga neuroner i substantia nigra eller striatum. Målet med cellterapi är att återställa

patientens funktionella förmåga genom ökad dopaminnivå i de delar av hjärnan som är drabbade.



Figur 3.

En förenklad schematisk översikt av hur en stamcellstransplantation går till. ES-celler tas från den inre cellmassan från utvecklingsstadiet hos blastocyster, ett utvecklingsstadium efter en fas som kallas morula. Cellerna kultiveras i ungefär 4 dagar där differentiering av stamcellerna börjar, stamcellerna differentierar från organ och vävnader till att bli specialiserade celler. Dopaminerga neuroner utvecklas från stamceller i hjärnan i områdena striatum och substantia nigra.

Stamcellsbehandling med försöksorganismer

Forskare har visat att man kan använda embryonala stamceller för att behandla försöksorganismer som bland annat apor och råttor för att minska motoriska symtom liknande de som PS patienter lider av. Stamcellsbehandlingen går ut på att man odlar pluripotenta stamceller (ES-celler) *in vitro* till att utvecklas för att bli dopaminerga neuroner som kan transplanteras in i hjärnan hos försöksdjur. I en studie på råttor användes pluripotenta stamceller för att göra nya dopaminerga stamceller. För att underlätta studien ville man tvinga fram liknande symtom som patienter med PS drabbas av. Råttorna behandlades med ett gift kallat 6-OHDA som förstör de dopaminerga nervcellerna i de basala ganglierna. Fem månader efter transplantationen kunde man se att de motoriska symtomen hos råttorna hade minskat. I ett annat experiment behandlade man apor med ett liknande gift kallat 1-metyl-4fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) som ger liknande effekt som 6-OHDA för att ge upphov till Parkinsonliknande symtom. I den här studien tog man fram multipotenta stamceller från pluripotenta stamceller och transplanterade in dem i apornas hjärna. Forskare kunde efter några månader observera att symtomen hos de behandlade individerna minskat.

Framtidsutsikter för cellterapi

Cellterapi innebär att man använder nya friska stamceller för att behandla en sjukdom. I framtiden vill man att den här metoden ska användas för att bland annat bota Parkinsons sjukdom, cancer, diabetes. *In vitro* differentierade dopaminerga neuroner i hjärnan kan

utvecklas från pluripotenta, totipotenta och multipotenta stamceller. Dessa neuroner kan transplanteras *in vivo* i hjärnan hos individer vilka lider av symtom orsakade av brist på dopaminerga neuroner. En aspekt man bör tänka på är att cellterapi skulle bli effektivare och fördelaktigare om man förstod sjukdomens bakgrund och sjukdomens förlopp bättre. De kliniska aspekterna är också av enorm betydelse vid stamcellstransplantationer.

Kliniska problem gällande cellterapi

Det finns några problem som man måste ta itu med när det gäller stamcellsbehandling i cellterapi. Ett av problemen är bildandet av tumörer, så kallade teratomer, hos nya stamceller som man transplanterar in i hjärnan. Sannolikheten är störst med ES-celler som inte är differentierade, det vill säga inte specialiserade. Risken är betydligt högre att teratomer bildas i dessa celler i jämförelse med *in vitro* pre-differentierade ES-celler som utvecklas till dopaminerga neuroner. I de pre-differentierade ES-cellerna har man lyckats ta bort tumörbildningen innan cellerna transplanteras in i hjärnan hos patienterna. Kostnadsfrågan är ett annat problem, för att genomgå en stamcellstransplantation i Lund ligger kostnaden på omkring 150 000 – 200 000 kronor om man gör en bilateral operation, bilateral betyder från båda sidor. Ytterligare forskning kommer dock göra att kostnaderna kan reduceras.

För mer information

Sporrong O. 2013. Stamceller som behandlingsmetod i cellterapi vid Parkinsons sjukdom – fördelar och nackdelar. Självständigt arbete i biologi. Uppsala Universitet