

# Transplanterade nervceller lever och fungerar i många år

**Omkring 250 patienter med Parkinsons sjukdom och 20–30 patienter med Huntingtons sjukdom har fått intracerebrala transplantat av neuron från människo- eller grisembryon. Resultaten visar att transplantaten kan överleva och fungera under många år, och att de kan ge betydande terapeutiska effekter. Här diskuteras hur långt forskningen nått och vilka problem som återstår att lösa för att celltransplantation ska bli en användbar behandlingsmetod.**

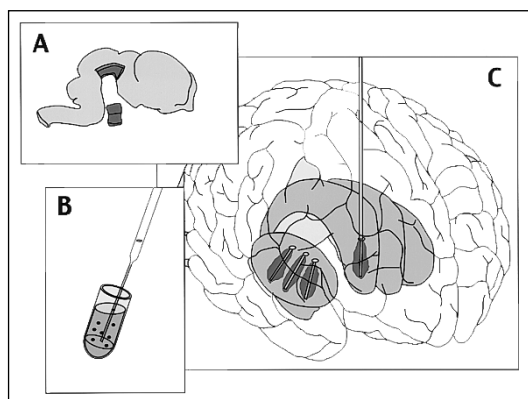
Intresset för celltransplantation som en metod att ersätta skadade neuron i hjärnan baserar sig på omfattande djurexperimentella försök i olika skademodeller. Dessa studier har visat att omogna nervceller kan överleva transplantation till hjärnan, utvecklas och etablera funktionella förbindelser. Detta förutsätter emellertid att de tas under den fas av hjärnans utveckling när nervcellerna just har bildats, och innan de utvecklat sina axonförbindelser.

I djurmodeller för Parkinsons och Huntingtons sjukdom, där nervkretsarna i hjärnans basala ganglier är skadade, är det möjligt att med implanterade nervceller återställa funktionella nervkretsar, och förbättra djurens motoriska beteende. Baserat på dessa resultat påbörjades i slutet av 1980-talet kliniska försök vid Universitetssjukhuset i Lund. Sedan 1987 har cirka 250 Parkinsonpatienter fått intracerebrala transplantat av embryonala celler vid olika centrum i Europa och USA. Under de

## Författare

ANDERS BJÖRKLUND  
professor i histologi

OLLE LINDVALL  
professor i neurologi; båda Wallenberg Neurocentrum, avdelningarna för neurobiologi och restorativ neurologi, Lunds Universitet.



**Figur 1.** De celler som används vid transplantation till hjärnan är omogna neuroblaster som tas från hjärnans substantia nigra-region på 6–8 veckor gamla, döda, aborterade foster (A). Vävnadsfragmenten sönderdelas till en grov cellsuspension (B), som injiceras med så kallad stereotaktisk teknik i det drabbade området, striatumområdet, på Parkinsonpatienterna (C).

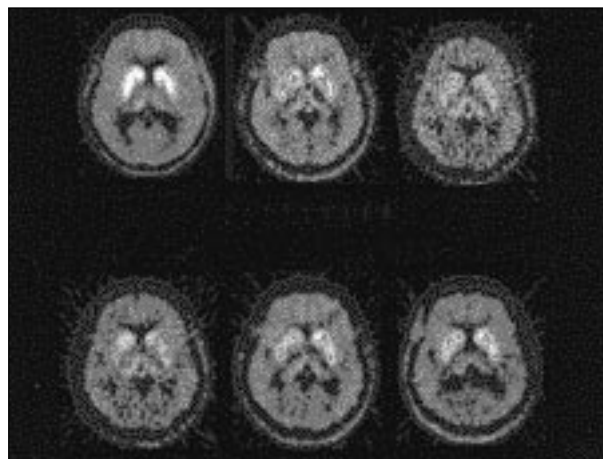
senaste åren har tekniken också börjat appliceras på patienter med Huntingtons sjukdom. Betydande framsteg har gjorts, men tekniken behöver utvecklas vidare. I denna artikel summerar vi resultaten av dessa pågående studier, och diskuterar några av de problem som måste lösas för att celltransplantations-tekniken skall kunna utvecklas till en kliniskt användbar terapeutisk metod.

## Parkinsons sjukdom

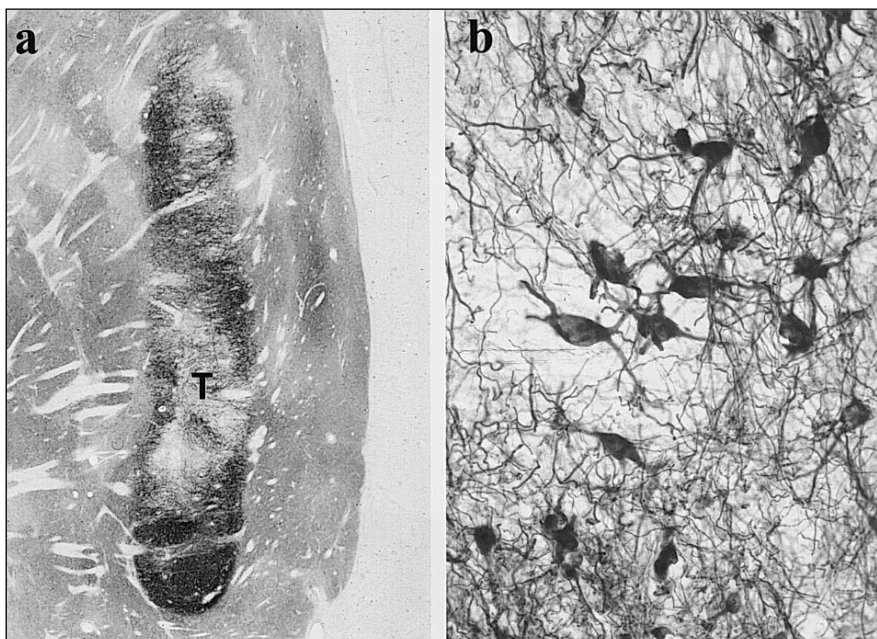
Parkinsons sjukdom är en kronisk neurodegenerativ sjukdom där framför allt de dopaminproducerande neuronerna i mellan hjärnans substantia nigra är drabbade. Detta resulterar i en progressiv degeneration av det nigrostriatala systemet, och en förlust av dopaminfunktion i hjärnans motoriska centrum,

striatum. De viktigaste symtomen, rörelsefattigdom (hypokinesi) och muskelrigiditet, kan under de första åren av sjukdomsförloppet hävas genom behandling med L-dopa. Allteftersom sjukdomen fortskrider minskar emellertid L-dopabehandlingens effektivitet, och efter 5–10 år uppvisar majoriteten av patienter kraftiga svängningar i motorisk funktion, »on-off-fluktuationer», och svårkontrollerade ofrivilliga rörelser, så kallade dyskinesier. För denna stora grupp patienter finns ett uppenbart behov av nya behandlingsmetoder.

Möjligheten att återställa förlorade funktioner med hjälp av celltransplantat ter sig speciellt gynnsam vid Parkinsons sjukdom (Figur 1). Dels är nervcellsdegenerationen relativt specifik och drabbbar i första hand det nigrostriatala do-



**Figur 2.** Med positronemissionstomografi (PET) kan man direkt mäta den dopaminerga funktionen i striatum på patienter med Parkinsons sjukdom, och följa transplantatens överlevnad och fiberutväxt. Den övre raden bilder (som visar hjärnan i ett horisontellt snitt genom striatum) visar upptaget av spårämnet <sup>18</sup>F-fluorodopa i striatum på en normal försöksperson (vänster), den progressiva förlusten av dopaminsyntes i en patient med tidig, presymtomatisk sjukdom (mitten) och fullt utvecklad sjukdom (höger). Den undre raden visar en transplanterad patient före och fem respektive tolv månader efter operationen. Transplantaten har återställt <sup>18</sup>F-fluorodopauptaget till en nivå som liknar den hos de tidiga presymtomatiska patienterna. (Bilder från P Piccini och D Brooks, Hammersmith Hospital, London.)



**Figur 3.** Mikroskopiska bilder av överlevande transplantat av embryonala dopaminneuron (färgade immunhistokemiskt för enzymet tyrosinhydroxylas) i striatum på en patient med Parkinsons sjukdom. Patienten avled 18 månader efter operationen av orsaker som ej var relaterade till transplantationen. Bild a visar transplantatet (T) som återinvererat omgivande putamen. Bild b illustrerar i högre förstoring utmognade dopaminneuron i själva transplantatet. (Bilder från J Kordower, Rush Presbyterian Hospital, Chicago.)

paminsystemet, det vill säga en mycket begränsad del av hjärnan. Dels finns goda djurmodeller som gör det möjligt att testa och utveckla tekniken under experimentellt välkontrollerade betingelser. Försök som gjorts på råttor och apa visar att celler som dissekeras från den tidiga embryonala substantia nigra-regionen efter transplantation kan utvecklas till fullt utmognade dopaminneuron, med de morfologiska och fysiologiska egenskaper som kännetecknar hjärnans egna dopaminneuron [1, 2]. De reinnerverar den denerverade striatum och bildar funktionella kontakter med värdhjärnans striatumneuron. Studier på råttor *in vivo*, utförda med bland annat mikrodialysteknik, visar att de transplanterade dopaminneuronen är spontant aktiva och kan återställa frisättningen av dopamin i striatum till normala fysiologiska nivåer. Förbättringen av rörelseförmågan är beroende av både antalet överlevande dopaminneuron och hur stor del av striatum som nås av de reinnerverande axonerna. Vilka symtom som förbättras beror också på vilken del av striatum som innerveras av de transplanterade cellerna.

De djurexperimentella studierna ger sålunda underlag för tre viktiga slutsatser: att transplantaten måste ha en viss minsta storlek för att ge signifikanta funktionella effekter; att en tillräckligt stor volym av striatum, inkluderande flera subregioner, måste nås av de utväxande axonerna; att en långvarig symtomlindrande effekt kräver att de

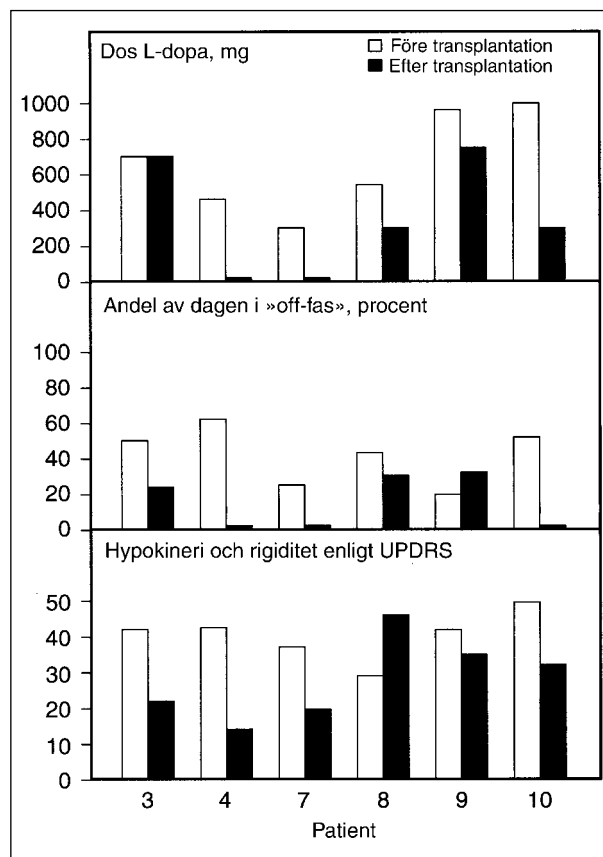
transplanterade cellerna överlever och fungerar under lång tid.

De försök som gjorts på patienter visar att humana embryonala dopaminneuron överlever och återställer dopaminproduktionen i den Parkinsonsjuka hjärnan. Med positronemissionsto-

mografi, PET, är det möjligt att, på de transplanterade patienterna, direkt mäta dopaminbildningen från  $^{18}\text{F}$ -märkt dopa i striatum (Figur 2). Hos patienter med fullt etablerad sjukdom är upptaget av fluorodopa sänkt med över 50 procent i putamenområdet.

Hos de 25 patienter som följts med PET, före och efter transplantation, har man kunnat visa en signifikant ökning av fluorodopauptaget i den transplanterade delen av striatum [3, 4]. Överlevande transplantat och dopaminerg reinnervation av den kringliggande striatum har direkt påvisats med immunohistokemisk teknik i två av dessa patienter, som avlidit cirka 1,5 år efter ingreppet av andra orsaker (Figur 3). Dessa transplantat, som gav signifikant symtomlindring, innehöll omkring 100 000–150 000 överlevande dopaminneuron, vilket motsvarar 25–30 procent av det antal dopaminneuron som normalt innerverar striatumregionen på människa [5, 6].

Terapeutiskt värdefull symtomlindring i kombination med överlevande transplantat (påvisat med PET) har hittills dokumenterats från tre olika forskningscentrum. I de mest lyckade fallen har patienterna kunnat upphöra med L-dopamedicinering. I Lundaserien har två patienter varit utan L-dopa i 3,5 år, och en i 1 år. Omkring två tredjedelar av de transplanterade patienterna har visat kliniskt värdefull förbättring (Figur 4).



**Figur 4.** Klinisk förbättring efter transplantation av embryonala dopaminneuron till striatum på en grupp av sex patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom. Data rörande L-dopados, procent av dagen i »off»-fas samt hypokinesi och rigiditet, enligt UPDRS (Unified Parkinson's disease rating scale), under »off»-fas, härrör från regelbundna undersökningar under andra året efter transplantationen på patient 3 och 7–10, och under fjärde året efter transplantationen på patient 4. Patient 8, som visade dålig transplantateffekt, har senare visats lida av MSA (multiple system atrophy), det vill säga en mer omfattande degenerationsprocess. Patienterna är alla opererade i Lund.

Detta har kunnat uppmätas dels som en förlängning av de så kallade on-perioderna under L-dopamedicinering, dels som en minskning av hypokinesin och rigiditeten under de så kallade off-perioderna. På de patienter som fått transplanterat endast i en av hjärnhemisfärerna har effekterna varit bilaterala, men mest uttalade kontralateralt mot transplantalet. Förbättringar av gång, balans och tal har setts i några fall, liksom en minskning av dyskinesierna. Överlag har dock effekterna på dessa symtom varit modesta och inkonsistenta.

De kliniska förbättringarna, liksom ökningen av fluordopapupptaget, utvecklas långsamt och når inte en plåta förrän 1–2 år efter transplantationen. Den långsamt insättande effekten kan förklaras av att det tar lång tid (många månader) för de transplanterade cellerna att mogna, och för axonerna att växa ut och etablera en ny funktionell innerivation. De kliniska effekterna och det ökade fluorodopapupptaget har kvarstått under mer än 10 år hos de tidigast opererade patienterna. Hos dessa patienter har fluorodopapupptaget på den kontralaterala, icke-opererade sidan minskat ytterligare, vilket talar för en fortsatt degenerering av patientens egna dopaminneuron [7, 8].

Patienterna får initialt immunsuppressiv behandling för att dämpa en eventuell avstöttningsreaktion. Inga tecken på avstötning har hittills observerats, inte ens flera år efter det att den immunsuppressiva behandlingen avslutats. I de transplanterat som kunnat studeras histopatologiskt har man dock funnit både lymfocyter och mikroglia i annars väl överlevande och funktionella transplanterat [9]. Risken för att immunsystemet kan mobiliseras i en avstöttningsreaktion kan därför inte uteslutas.

### Kvarstående problem

Dessa initiala resultat visar att celltransplantationstekniken i princip fungerar också i den mänskliga hjärnan, och att friska embryonala dopaminceller kan överleva och fungera under lång tid i striatum på patienter med Parkinsons sjukdom, det vill säga i en miljö med en pågående sjukdomsprocess. Flera nyckelproblem återstår dock att lösa för att denna teknik skall kunna utvecklas till en kliniskt användbar behandlingsmetod. I nästa steg är det viktigt att öka överlevnaden och växten hos de transplanterade cellerna, och att öka metodens reproducerbarhet för att uppnå mer konsistenta terapeutiska effekter. Vi måste också skaffa oss en bättre förståelse av vilken roll transplantalets placering och spridning i striatumkomplexet har för att bestämma omfatt-

ningen och karaktären av de transplanterade funktionella effekterna.

### Strategier för ökad cellöverlevnad

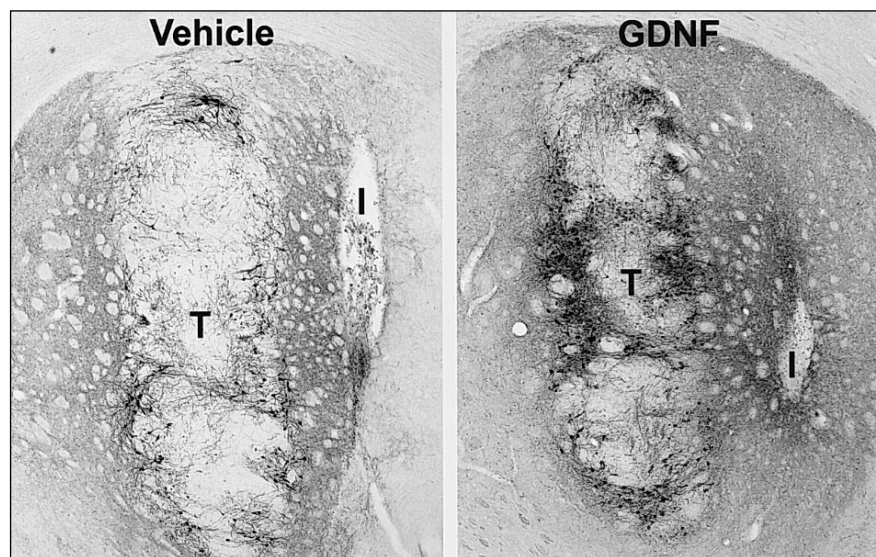
Med den transplantationsteknik som nu används är överlevnaden av de embryonala dopaminneuronen otillfredsställande låg, i storleksordningen 5–20 procent. För att uppnå det minimum av cirka 100 000–150 000 överlevande celler som sannolikt krävs för ett terapeutiskt välfungerande transplanterat behöver man använda vävnad från minst 3–4 embryon per sida, det vill säga vävnad från 6–8 embryon per patient. Farmaka som motverkar den akuta celldöden, till exempel genom att motverka oxidativ stress, eller neurotrofa substanser, som ökar cellöverlevnad och axonutväxt, kan erbjuda intressanta möjligheter att reducera behovet av embryonal vävnad. Både så kallade lazaroider (som hämmar fria radikaler) och kaspashämmare (som blockerar kritiska steg i celldödsprocessen), liksom behandling med den neurotrofa faktorn GDNF, har i djurförsök gett 2–4-faldig ökning av cellöverlevnaden [10–12]. På bas av dessa resultat har lazaroider nu börjat användas också i de kliniska försöken.

Den närmaste målsättningen är att öka cellöverlevnaden 5–10 gånger (det vill säga till mer än 50 procent) för att göra det möjligt att använda vävnad från enstaka embryon för bilateral transplantation i en patient. För att uppnå detta krävs det eventuellt att förstadier till dopaminneuron, så kallade prekursorer, odlas upp i större antal i cellkultur före transplantation. Lovande re-

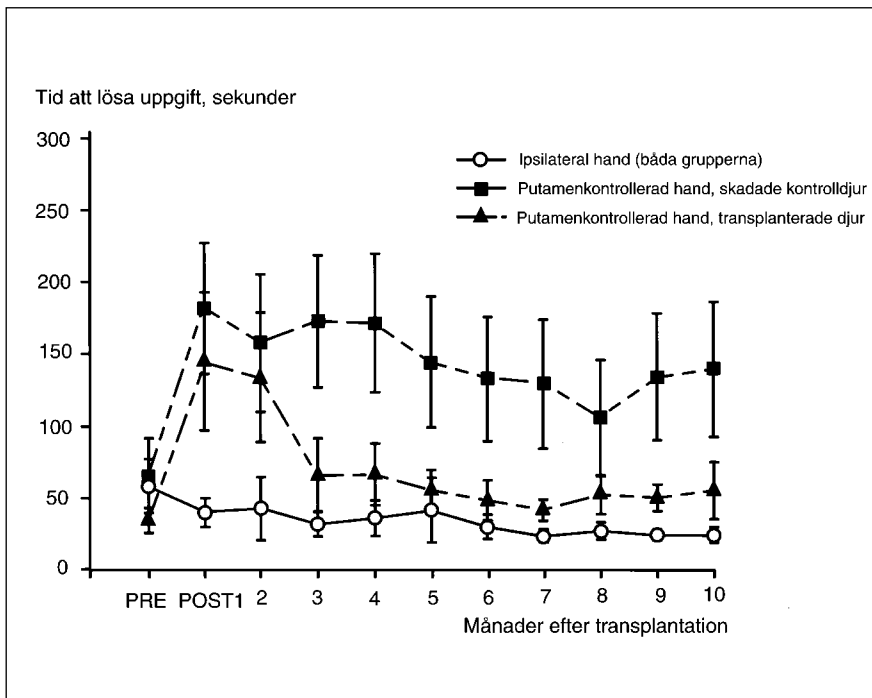
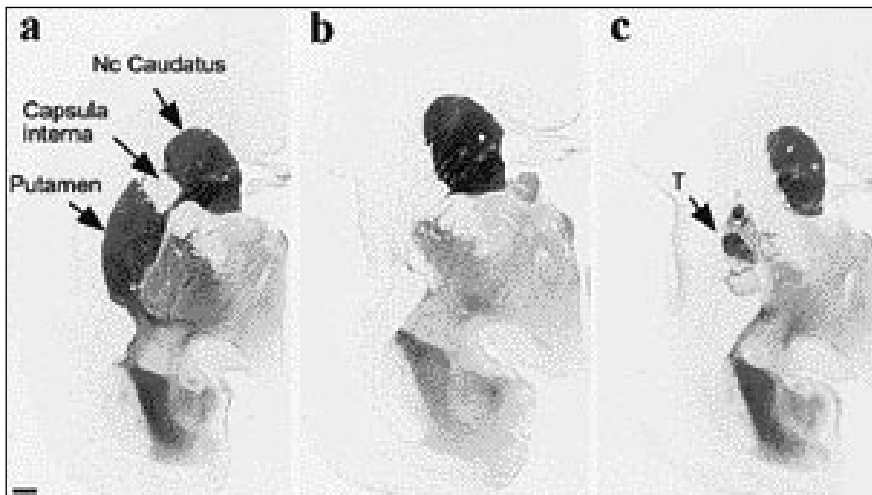
sultat i denna riktning har nyligen rapporterats av Studer och medarbetare [13], men tekniken har ännu inte applicerats på humana celler. Ett viktigt problem som kvarstår att lösa är att förhindra att de celler som vinnns genom expansion under tillväxtfaktorstimulering förloras när cellerna lossas från odlingssubstratet och prepareras för transplantation.

### Alternativ till humana fosterceller

Användningen av vävnad från aborterade humana foster är ett etiskt problem, och därför är det angeläget att finna alternativa typer av dopaminproducerande celler för transplantation. Flera alternativ är tänkbara. En möjlighet är att utnyttja celler från djur (så kallade xenotransplanterat), i första hand sannolikt celler från gris (porcina celler). Detta har redan prövats i en serie med Parkinsonpatienter i USA. Cellöverlevnaden i dessa försök har emellertid varit mycket dålig, och resultaten därför svårtolkade [14]. Även om man bortser från eventuella risker associerade med xenotransplantation (framför allt risken för avstötning och den nu mycket diskuterade möjligheten för överföring av porcina retrovirus) så är det oklart om porcina celler är lika effektiva som humana celler. Eftersom kapaciteten för axonutväxt från porcina dopaminneuron är mindre kan man, med nuvarande överlevnadsprocent (5–20 procent), uppskatta att det för varje patient kommer att behövas ett mycket stort antal donatorembryon (20–80 per sida) och implantationsställen för att uppnå till-



**Figur 5.** Injektion av den neurotrofa faktorn GDNF under de första veckorna efter transplantationen har visats kunna ge en ökad överlevnad av och fiberutväxt från de embryonala dopamintransplanterat. Detta försök på råttor, som utförts av C Rosenblad och medarbetare i Lund [12], visade en 2–3 gånger bättre överlevnad och fiberutväxt för de transplanterade dopaminneuronerna hos djur som fått GDNF (till höger) jämfört med vehikelbehandlad kontroll (till vänster). I visar injektionsställe, och T transplanterat.



**Figur 6.** I försök på marmosetapor har L Kendall och medarbetare [17] kunnat visa att transplantat av embryonala striatumneuron kan återställa nästan normalt motoriskt beteende hos apor som fått en Huntingtonliknande skada i striatums putamenområde. Bild a visar ett mikroskopiskt snitt i den intakta putamen hos en normal apa; bild b den skadade putamen på ett lesionerat kontrolldjur; bild c det nya, mycket mindre, striatumliknande transplantatet (T) på en transplanterad, tidigare skadad, apa. Diagrammet visar förändringarna i handmotorik över tid före och vid olika tidpunkter efter transplantationen. En månad efter striatumskadan (POST1) var motoriken kraftigt försämrad. Två månader efter transplantationen var motoriken nästan helt återställd på de transplanterade djuren (fyllda trianglar), jämfört med de lesionerade kontrolldjuren (fyllda kvadrater). Denna effekt kvarstod under lång tid (åtminstone nio månader) efter transplantationen.

räcklig reinnervation av striatum.

Andra alternativ har också testats, framför allt i djurförsök. Dels andra typer av katekolaminproducerande celler, till exempel binjuremargceller och glomus caroticum-celler, som kan erhållas från patienten själv. Dels celler som modifieras genetiskt så att de tillverkar dopamin. Transplantation av binjuremargceller har testats kliniskt på ett stort antal Parkinsonpatienter. Effekterna av dessa transplantat har dock varit måttliga och har inte kvarstått under längre tid, sannolikt beroende på att

binjuremargcellerna överlever mycket dåligt i hjärnan och producerar alltför små mängder dopamin.

Genetiskt modifierade celler som tillförts genen för det dopaminsyntetiserande enzymet tyrosinhydroxylas har ännu inte kunnat testas kliniskt. Ett centralt problem är att få cellerna att upprätthålla tillräckligt hög dopa- eller dopaminproduktion under lång tid in vivo, och att förhindra att den insatta genen stängs av, eller nedregleras, efter transplantationen. Det är dessutom fortfarande oklart om dopaminproduktion

från icke-nervceller, i avsaknad av nervförbindelser och synaptiska kontakter, kan utöva samma funktionella effekter i striatum som dopaminneuron.

### Förbättring av transplantatens terapeutiska effekter

Det är viktigt att komma ihåg att de transplanterade dopaminneuronen placeras ektopiskt i hjärnan, det vill säga inte på den plats – substantia nigra – där de normalt är lokaliserade utan i dopaminneuronens innervationsområde, striatum, som ligger 3–4 cm längre fram i hjärnan. Den ektopiska lokaliseringsen gör att de implanterade cellerna sannolikt saknar vissa funktionella egenskaper som normalt finns hos nigra-neuronen, till exempel vissa väsentliga regulatoriska afferenter. Detta är en begränsning som bara låter sig lösas genom att implantera cellerna i substantia nigra och få deras utväxande axoner att rekonstruera den nigrostriatala banan. Försök av denna typ görs nu på djur, men det kommer sannolikt att dröja innan detta kan testas kliniskt.

En annan begränsning för de transplanterade som gjorts hittills är att de inte når alla denerverade områden i framhjärnan. I de kliniska försöken har transplantatets effekt på motorfunktionen varit ganska väl korrelerad till omfattningen av dopaminreinnervationen i putamenområdet. Reinnervationen i putamen har dock varit inkomplett med nuvarande transplantationsprocedur. Till exempel har man i patienter med 6–8 injektionsställen i den bakre delen av putamen endast uppnått en 30–80-procentig reinnervation av denna del, medan den främre delen, liksom nucleus caudatus-delen, har förblivit denerverad.

Studier på försöksdjur har visat att transplantat som placeras i olika delar av striatumkomplexet påverkar olika aspekter av det motoriska beteendet. Vi vet ännu alldeles för lite om var transplantaten skall placeras i patientens hjärna för att lindra olika typer av symptom och om vilka subregioner i striatumområdet som måste nås av de transplanterade cellerna. För optimala funktionella effekter är det troligt att man både måste öka antalet implantationsställen, för att sprida cellerna över större områden, och stimulera axonutväxten. Lovande experiment på råttor har visat att injektion av den neurotrofa faktorn GDNF, eller implantation av kapslar som innehåller GDNF-producerande celler, kan stimulera både cellöverlevnad och fiberutväxt från de transplanterade dopaminneuronen (Figur 5) [12, 15].

### Huntingtons sjukdom

Huntingtons sjukdom är en genetisk

neurodegenerativ sjukdom som framför allt drabbar striatum och hjärnbarken. Sjukdomen karakteriseras av ofrivilliga rörelser (chorea) och demens. Symtomen utvecklas långsamt, i takt med att nervcellerna degenererar, och börjar visa sig först i 30–40-årsåldern. Upp-täckten av den defekta Huntingtongen (som innehåller en abnormt expanderad repeterad CAG-sekvens) kan på sikt ge insikter som kan ligga till grund för en preventiv behandling. Celltransplantation, å andra sidan, kan ge möjligheter att ersätta de sjukdomsdrabbade cellerna med friska striatumneuron för att bromsa symtomutvecklingen eller återställa normal striatumfunktion.

Försök i djurmodeller för Huntingtons sjukdom har visat att celler som tas från det embryonala striatummanlaget och implanteras i den degenererade striatum kan återställa kritiska nervförbindelser samt förbättra både motoriska och kognitiva funktioner [16]. Helt nyligen har liknande effekter kunnat påvisas också hos apa, vilket talar för att tekniken kan fås att fungera i den större och mer komplext organiserade primathjärnan (Figur 6) [17, 18]. Det råder enighet bland forskare om att dessa djurexperimentella resultat ger tillräckligt vetenskapligt stöd för att testa tekniken kliniskt. Huruvida vi vet tillräckligt för att inleda sådana försök redan nu har emellertid debatterats livligt. Denna oenighet beror dels på bristen hos de djurmodeller som finns idag, dels på en osäkerhet om exakt vilken vävnad som skall transplanteras och om hur man säkert kan identifiera det embryonala striatummanlaget.

Tillgängliga djurmodeller bygger på injektion av toxiner som inducerar en selektiv degeneration av neuronerna i striatum. Dessa lesioner reproducerar många av de patologiska, neurokemiska och beteendemässiga defekter som ses vid Huntingtons sjukdom. En viktig skillnad är dock att den toxininducerade skadan är begränsad till en kort tidsperiod (dagar eller veckor), medan den kliniska sjukdomen är progressiv över många år. Detta innebär att celler som transplanteras till striatum på Huntingtonpatienter kommer att utsättas för en pågående sjukdomsprocess, som man ännu vet mycket litet om.

Denna mycket speciella situation har inte kunnat reproduceras i djurförsök, och det är därför oklart om de transplanterade neuronerna kommer att drabbas. Den patologiska processen är sannolikt också mer omfattande, framför allt i kortikala regioner, än den som induceras i djurmodeller. Det är därför tänkbart att den fortskridande degenerationen i områden utanför striatum kan motverka eller eliminera eventuella terapeutiska effekter av välfungerande

striatumtransplantat.

Den korrekta identifikationen av striatummanlaget hos humana embryon har också diskuterats. Man vet att huvuddelen av striatums »GABAerga» projektionsneuron (som utgör mer än 90 procent av alla striatumneuron) utvecklas från den laterala delen av den så kallade ganglieeminensen i det ventrala framhjärnanlaget (LGE), och att interneuronerna utvecklas från både den laterala och den mediala delen (MGE). Råttförsök har talat för att striatumtransplantaten måste innehålla minst 25–50 procent projektionsneuron för att ge klar symtomlindrande effekt. I initiala försök med humana transplantat har denna siffra som regel legat under 25 procent. Kendall och medarbetare har emellertid nyligen i en intressant studie på apa rapporterat goda beteendeeffekter av striatala transplantat med endast 19–38 procent projektionsneuron [17]. Sammantaget talar dessa resultat för att det finns en kritisk miniminivå med avseende på innehållet av striatala projektionsneuron i funktionella transplantat, men att den sannolikt inte är så hög som man tidigare har trott.

### Dags för kliniska försök?

Flera skäl talar för att det nu är dags att testa celltransplantationsmetoden också på Huntingtonpatienter. För det första så finns det idag ingen effektiv behandling för denna svåra, dödliga sjukdom, och vi vet från de omfattande kliniska försök som pågår vid Parkinsons sjukdom att celltransplantation kan ge terapeutiskt värdefulla effekter utan påtagliga risker för patienten. För det andra har djurförsöken, både på råttor och apa i de bästa modeller vi nu har tillgång till, gett goda evidens för att striatala transplantat kan ge signifikant förbättring av både motorik och kognition. Slutligen har det under de senaste åren arbetats fram ett gemensamt utvärderingsprogram, Core assessment program for intracerebral transplantation in Huntington's disease (CAPIT-HD), som ger goda förutsättningar för att de transplantationsförsök som utförs vid olika centrum skall kunna utvärderas vetenskapligt och jämföras med varandra på ett kritiskt sätt [19]. De misslag som gjordes under 80-talet när flera hundra Parkinsonpatienter fick transplantat av binjurevävnad, utan användning av standardiserade selektionskriterier eller noggrann utvärdering, borde därför kunna undvikas.

De första transplantationerna på Huntingtonpatienter genomfördes redan 1990, men med en teknik som vi nu vet var suboptimal, och utan stringent utvärdering. Resultaten av dessa tidiga försök är därför oklara. Under de senaste

tre åren har nya och bättre planerade program initierats vid fyra olika centrum. Initiala observationer har konstaterat positiva symtomatiska förbättringar i vissa motoriska och kognitiva parametrar [20]. Det är dock viktigt att betona att de förändringar som ses tidigt efter transplantationen inte nödvändigtvis måste vara transplantatinducerade, utan kan lika gärna bero på placeboeffekter eller ospecifika effekter av det kirurgiska ingreppet.

Den viktigaste målsättningen för de transplantationsförsök som nu görs är att säkerställa att de embryonala striatumtransplantaten överlever och utvecklas under lång tid, och att de kan inducera otvetydiga funktionella effekter, även om dessa inte är av den magnituden att de ger terapeutiskt värdefull symtomlindring för patienterna.

### Parkinson och Huntington i fokus för utvecklingen

De kliniska försök som gjorts på patienter med Parkinsons sjukdom visar för första gången att restorativ celltransplantation kan fungera i den äldre, sjukdomsdrabbade mänskliga hjärnan. Celltransplantation är bara en av flera experimentella terapeutiska procedurer för Parkinsons sjukdom som nu är under utveckling och utvärdering. Dit hör till exempel också pallidotomi och lokal elektrisk stimulering via implanterade elektroder, som gett mycket lovande resultat.

De placebokontrollerade kliniska studier som nu pågår i USA kommer att ge oss en bättre bild av effektiviteten av den transplantationsprocedur som vi har tillgång till idag. Celltransplantationstekniken är dock fortfarande i en tidig fas av sin utveckling, och fortsatta vetenskapliga framsteg kommer sannolikt att öka metodens effektivitet och göra den säkrare, mer reproducerbar, mer tillgänglig och praktiskt användbar. Utvecklingen av nya metoder för att generera, expandera och isolera stamceller och neuronprekursorer i cellkultur kan också ge helt nya möjligheter att reducera behovet av human embryonal hjärnvävnad.

Intracerebral celltransplantation öppnar nya möjligheter för restorativ och protektiv terapi vid neurodegenerativa sjukdomar. Parkinsons och Huntingtons sjukdomar kommer under de närmaste åren att stå i fokus för denna intressanta nya utveckling.

### Referenser

1. Björklund A. Dopaminergic transplants in experimental parkinsonism: cellular mechanisms of graft-induced functional recovery. *Curr Opin Neurobiol* 1992; 2: 683-9.
2. Annett LE. Functional studies of neural grafts in Parkinsonian primates. In: Dunnett

- SB, Björklund A, eds. Functional neural transplantation. New York: Raven Press, 1994: 71-102.
3. Lindvall O. Neural transplantation: a hope for patients with Parkinson's disease. *NeuroReport* 1997; 8: iii-x.
  4. Olanow CW, Freeman TB, Kordower JH. Neural transplantation as a therapy for Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1997; 74: 249-69.
  5. Kordower JH, Freeman TB, Snow BJ, Vingerhoets FJG, Mufson EJ, Sanberg PR et al. Neuropathological evidence of graft survival and striatal reinnervation after the transplantation of fetal mesencephalic tissue in a patient with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 1118-24.
  6. Kordower JH, Freeman TB, Chen EY, Mufson EJ, Sanberg PR, Hauser RA et al. Fetal nigral grafts survive and mediate clinical benefit in a patient with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998; 13: 383-93.
  7. Lindvall O, Sawle G, Widner H, Rothwell JC, Björklund A, Brooks D et al. Evidence for long-term survival and function of dopaminergic grafts in progressive Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1994; 35: 172-80.
  8. Wenning GK, Odin P, Morrish P, Rehnrona S, Widner H, Brundin P et al. Short- and long-term survival and function of unilateral intrastriatal dopaminergic grafts in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1997; 42: 95-107.
  9. Kordower JH, Styren S, Clarke M, DeKosky T, Olanow CW, Freeman TB. Fetal grafting for Parkinson's disease: Expression of immune markers in two patients with functional fetal nigral implants. *Cell Transplant* 1997; 6: 213-9.
  10. Othberg A, Keep M, Brundin P, Lindvall O. Tirilazad mesylate improves survival of rat and human embryonic mesencephalic neurons in vitro. *Exp Neurol* 1997; 147: 498-502.
  11. Schierle GD, Hansson O, Leist M, Nicotera P, Widner H, Brundin P. Caspase inhibition reduces apoptosis and increases survival of nigral transplants. *Nat Med* 1999; 5: 97-100.
  12. Rosenblad C, Martinez-Serrano A, Björklund A. Glial cell line-derived neurotrophic factor increases survival, growth and function of intrastriatal fetal nigral dopaminergic grafts. *Neuroscience* 1996; 75: 979-85.
  13. Studer L, Tabar V, McKay RDG. Transplantation of expanded mesencephalic precursors leads to recovery in parkinsonian rats. *Nature Neuroscience* 1998; 1: 290-5.
  14. Deacon T, Schumacher J, Dinsmore J, Thomas C, Palmer P, Kott S et al. Histological evidence of fetal pig neural cell survival after transplantation into a patient with Parkinson's disease. *Nat Med* 1997; 3: 350-3.
  15. Sautter J, Tseng JL, Bragaglia D, Sprenger C, Seiler RW, Widmer HR et al. Implants of polymer-encapsulated genetically modified cells releasing glial cell line-derived neurotrophic factor improve survival, growth and function of fetal dopaminergic grafts. *Exp Neurol* 1998; 149: 230-6.
  16. Björklund A, Campbell K, Sirinathsinghji DJ, Fricker RA, Dunnett SB. Functional capacity of striatal transplants in the rat Huntington model. In: Dunnett SB, Björklund A, eds. *Functional Neural Transplantation*. New York: Raven Press, 1994: 157-95.
  17. Kendall AL, Rayment FD, Torres EM, Baker HF, Ridley RM, Dunnett SB. Functional integration of striatal allografts in a primate model of Huntington's disease. *Nat Med* 1998; 4: 727-9.
  18. Palfi S, Condé F, Riche D, Brouillet E, Dautry C, Mittoux V et al. Fetal striatal allografts reverse cognitive deficits in a primate model of Huntington disease. *Nat Med* 1998; 4: 963-6.
  19. Quinn N, Brown R, Craufurd D, Goldman S, Hodges J, Kieburz K et al. Core assessment program for intracerebral transplantation in Huntington's disease (CAPIT-HD). *Mov Disord* 1996; 11: 143-50.
  20. Kopyov OV, Jacques S, Lieberman A, Duma CM, Eagle KS. Safety of intrastriatal neurotransplantation for Huntington's disease patients. *Exp Neurol* 1998; 149: 97-108

## Summary

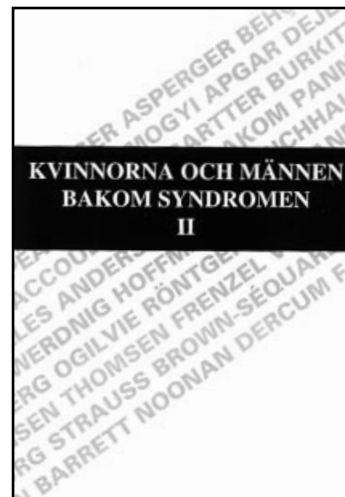
### Neuronal grafts survive and are functional for many years in the brain

Anders Björklund, Olle Lindvall

*Läkertidningen* 1999; 96: 3407-12

During the past decade neuronal grafting has been explored as a novel approach to the treatment of neurodegenerative disease. About 250 patients with advanced Parkinson's disease and 20-30 patients with Huntington's disease have received embryonic neuronal grafts. The results have shown such grafts to survive and function for many years in the diseased brain, and to induce significant and lasting therapeutic effects. The article gives a review of experience in current trials, discussed in the light of the practical and ethical problems that need to be solved in order to develop the neuronal graft technique as a useful and generally acceptable form of therapy.

*Correspondence:* Professor Anders Björklund, Wallenberg Neuroscience Center, Lund University, Sölvegatan 17, SE-223 62 Lund, Sweden.



## Ännu en syndrombok!

• Boken "Männen bakom syndromet" har fått en efterföljare: "Kvinnorna och männen bakom syndromen" med 70 artiklar som publicerats i *Läkertidningen* under perioden 1990-1996. Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fanconi och Waldenström. Här finns också män "bakom metoden", exempelvis Doppler och Röntgen.

• Denna bok omfattar 248 sidor och är rikt illustrerad, även med färgbilder. Därtill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien. Priset är 190 kronor + porto (60 kronor).

Beställ här:

..... ex "Kvinnorna och männen bakom syndromen" à 190 kronor + porto.

BESTÄLLARE.....

ADRESS.....

POSTNUMMER/POSTADRESS

Insändes till *Läkertidningen*,  
Box 5603, 114 86 Stockholm.  
Telefax 08-20 76 19