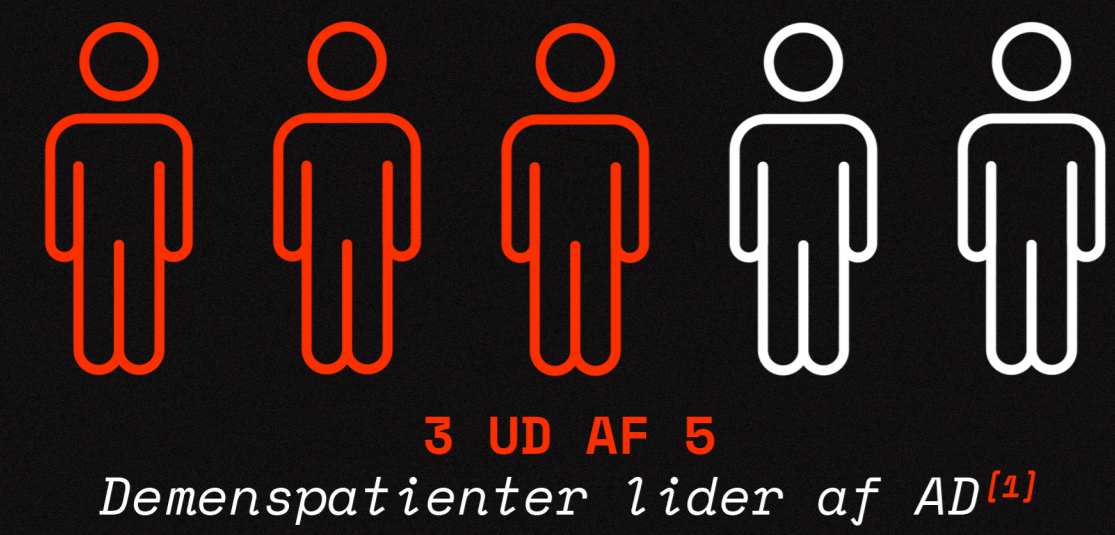


# 1. Den mest udbredte form for Demens

Alzheimers Sygdom (AD) er den hyppigst forekommende form for Demens (se **FIGUR 1** herunder).<sup>[1]</sup> Dog eksisterer der endnu ikke en pålidelig medicin til sygdommen, på trods af dens udbredelse. Dette skyldes AD's kompleksitet, og hvor svært det er, at identificere den, inden den påvirker patienten.<sup>[2]</sup>

Dermed er der også behov foren AD-medicin, der ikke blot bremser AD, men som har en neurorestorativ effekt.

FIGUR 1:



# 2. Dobbeltsidede Stamceller

Sygdomsbehandling vha. stamcelleterapi er en revolutionær ny teknik, som både kan have negative og positive effekter.

STYRKER	SVAGHEDER
Mulighed for personaliseret, mere effektiv og DNA-specifik stamcelle-medicin. <sup>[1]</sup>	Stamcellebehandlings kompleksitet gør det svært at kende til bivirkningerne, især på den lange bane. <sup>[4]</sup>
iPSC'er kan tilbageprogrammere celler, så flere sygdomsspecifikke cellyper kan fremstilles, f.eks. til hidtil uehelbredelige sygdomme. <sup>[5]</sup>	Risici ved indsprøjtning af stamcelle-deriverede celler er genmutationer og ondartede transformationer (cancer). <sup>[4]</sup>
Mulighed for hurtig 21 dages stamcellekulturvækst- og behandling. <sup>[6]</sup>	Indtil videre er det umuligt at vækste stamcellekultur i længere perioder. <sup>[7]</sup>
Stamcelle-deriverede celler kan fungere som det manglende led i mange forskellige sygdomsmodeller, da de ikke kun påvirker andre celler, men kan agere individuelt.	Stamcellebehandlinger er irrelevante, hvis ikke man forstår de forskellige sammenhænge i sygdomsmodeller.

FIGUR 2: Styrker og svagheder ved brugen af stamceller i lægemiddeldudvikling.

## Litteraturliste

[1] Ng, Tiffany. "10 Types of Dementia: Alzheimer's, Vascular, Lewy Body and More". <https://www.hongkiu.com/health/dementia-types/>

[2] Harris, Sari. AARP. "Why Is It So Hard to Treat Alzheimer's?". <https://www.aarp.org/health/dementia/2020/04/28/why-is-it-so-hard-to-treat-alzheimers/>

[3] Diverse Stem Cell Therapy. "Stem Cell Research Pros and Cons". <https://www.stemcellresearch.com/blog/stem-cell-research-pros-and-cons>

[4] Cook, Louisa. DUCSTR. "Managing Expectations: Understanding the Side Effects of Stem Cell Therapy". <https://www.ducstr.com/expectations-stem-cell-therapy-side-effects>

[5] Esobio, Lorne et al. "Biotechnology A, Blind?". <https://www.biotechnology.com/biotechnology-a-blind/>

[6] Lout, Aurélie et al. PubMed. "Differentiation of Human Induced Pluripotent Stem Cells into Mature and Myelinating Schwann Cells". <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30792924/>

[7] University of Nebraska Medical Center. "Pros and Cons". <https://www.unmc.edu/stemcell/educational-resources/articles/cons.htm#1>

[8] Agarwal, Mugdha et al. PubMed Central. "Alzheimer's Disease: An Overview of Major Hypotheses and Therapeutic Options in Nanotechnology". <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30182839/>

[9] National Institute on Aging (NIA). "What Happens to the Brain in Alzheimer's Disease?". <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-and-risk-factors/what-happens-to-brain-in-alzheimers-disease>

[10] Holok,裴. SMI Store Medicinske Encyklopædi (SMI). "Schwann cells". <https://smi.dk/ind/100/Schwann-celler>

[11] Parichha, Arpan. (Animated Biology with Arpan). Youtube. "Oligodendrocyte vs Schwann cells | Neurology USMLE". <https://youtu.be/w50-3XwM75Q>

[12] Zhaoqing, Guo et al. ScienceDirect. "A pilot study of clinical cell therapies in Alzheimer's disease". <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0969996120300544>

[13] Papou, Eva og Rejcek, Konrad. National Center for Biotechnology Information (NCBI). "The role of myelin damage in Alzheimer's disease pathology". <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30182839/>

[14] Goertzen, Pia B. og Helmig, Karen. GyfDenst. "Stemdog | Biotechnologi HTX 2". <https://www.stemdog.com/>

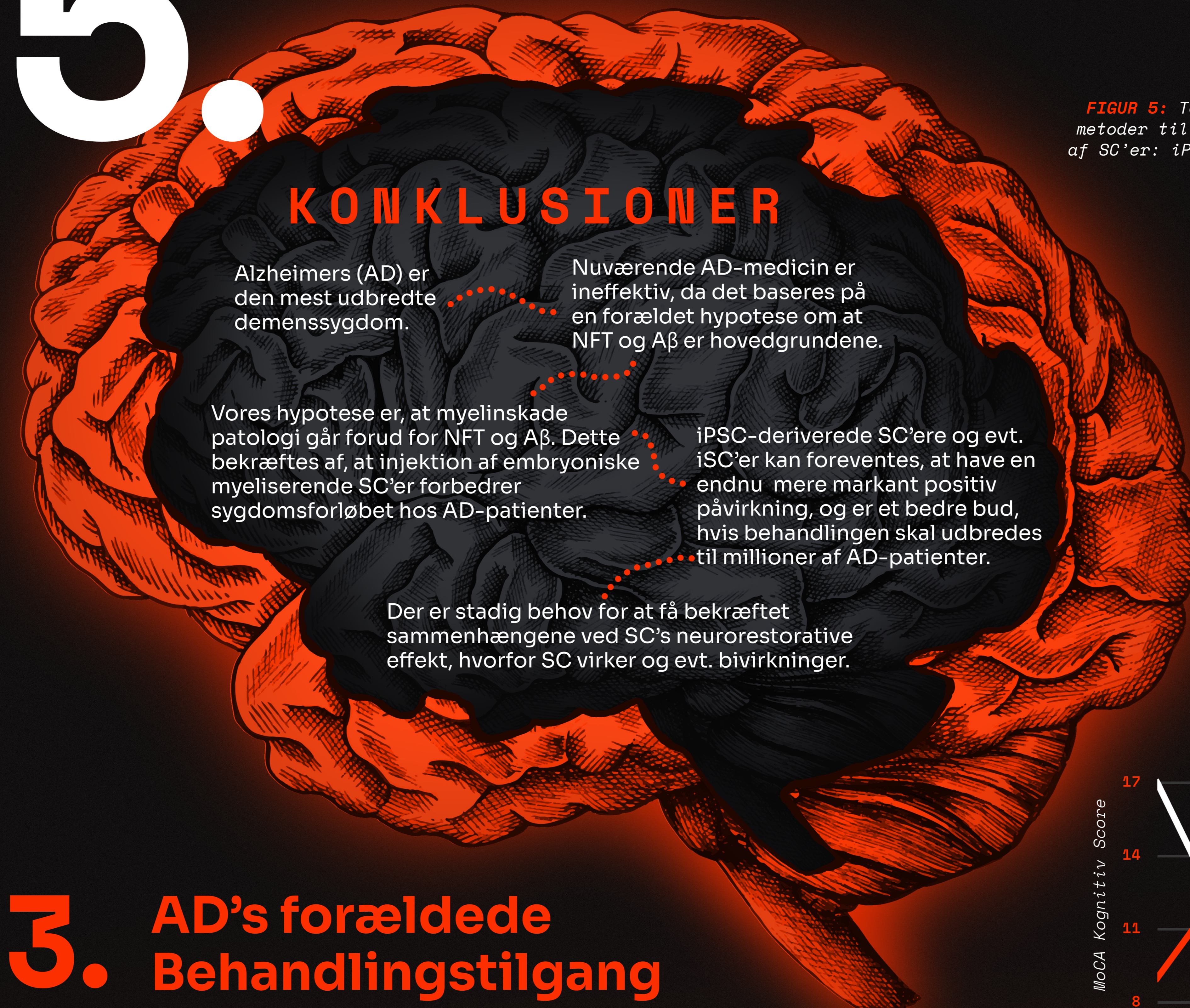
[15] Sawa, Yoshitiro et al. National Center for Biotechnology Information (NCBI). "Direct Conversion of Human Fibroblasts Into Schwann Cells that Facilitate Regeneration of Injured Peripheral Nerve In Vivo". <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5438562/>

[16] Kim, Han-Seop et al. BMC Stem Cell Research & Therapy. "Directly induced human Schwann cell precursors as a valuable source of Schwann cells". <https://stemcellres.biomedcentral.com/article/10.1186/s13287-020-01772-x>

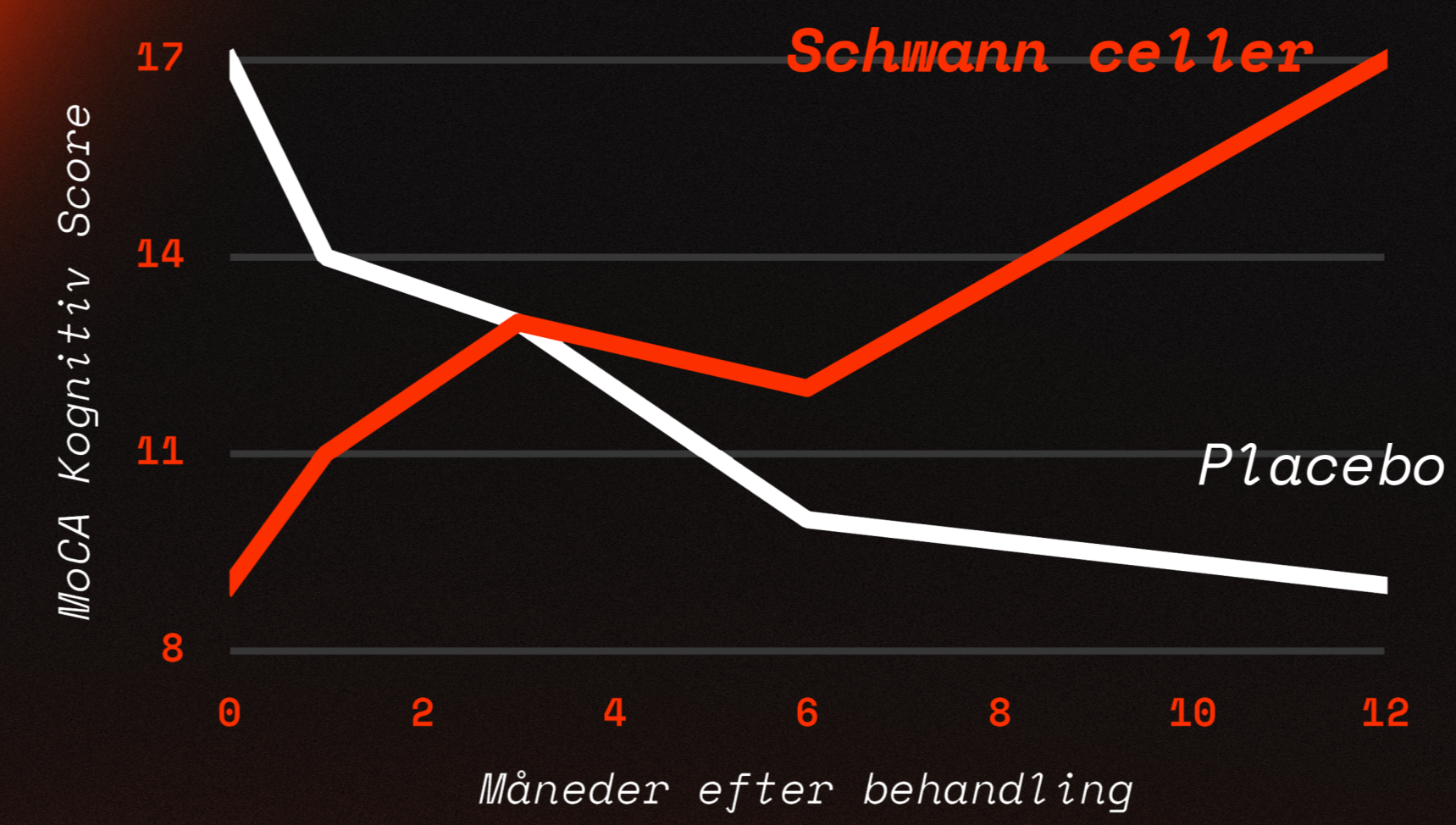
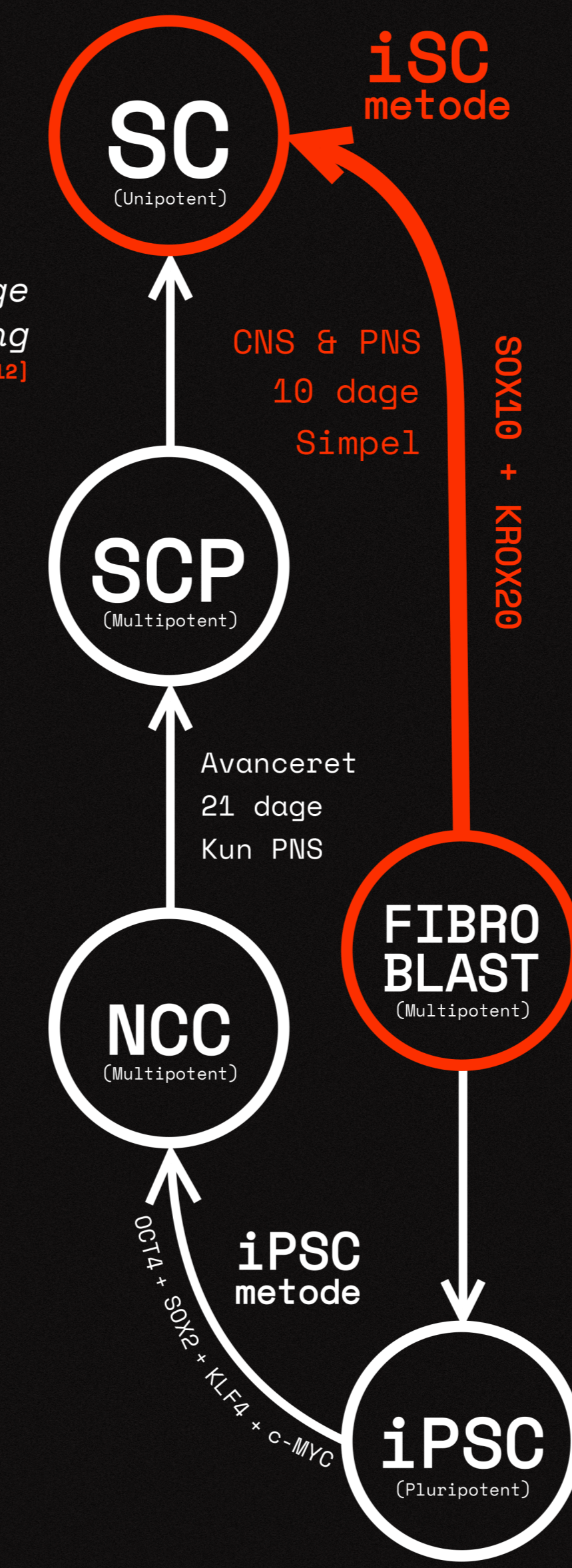
# V I N K F A R V E L T I L ALZHEIMERS

Sådan kan vores iPSC-stamcellebehandling vende den negative udvikling i Alzheimers-patienters sygdomsforløb.

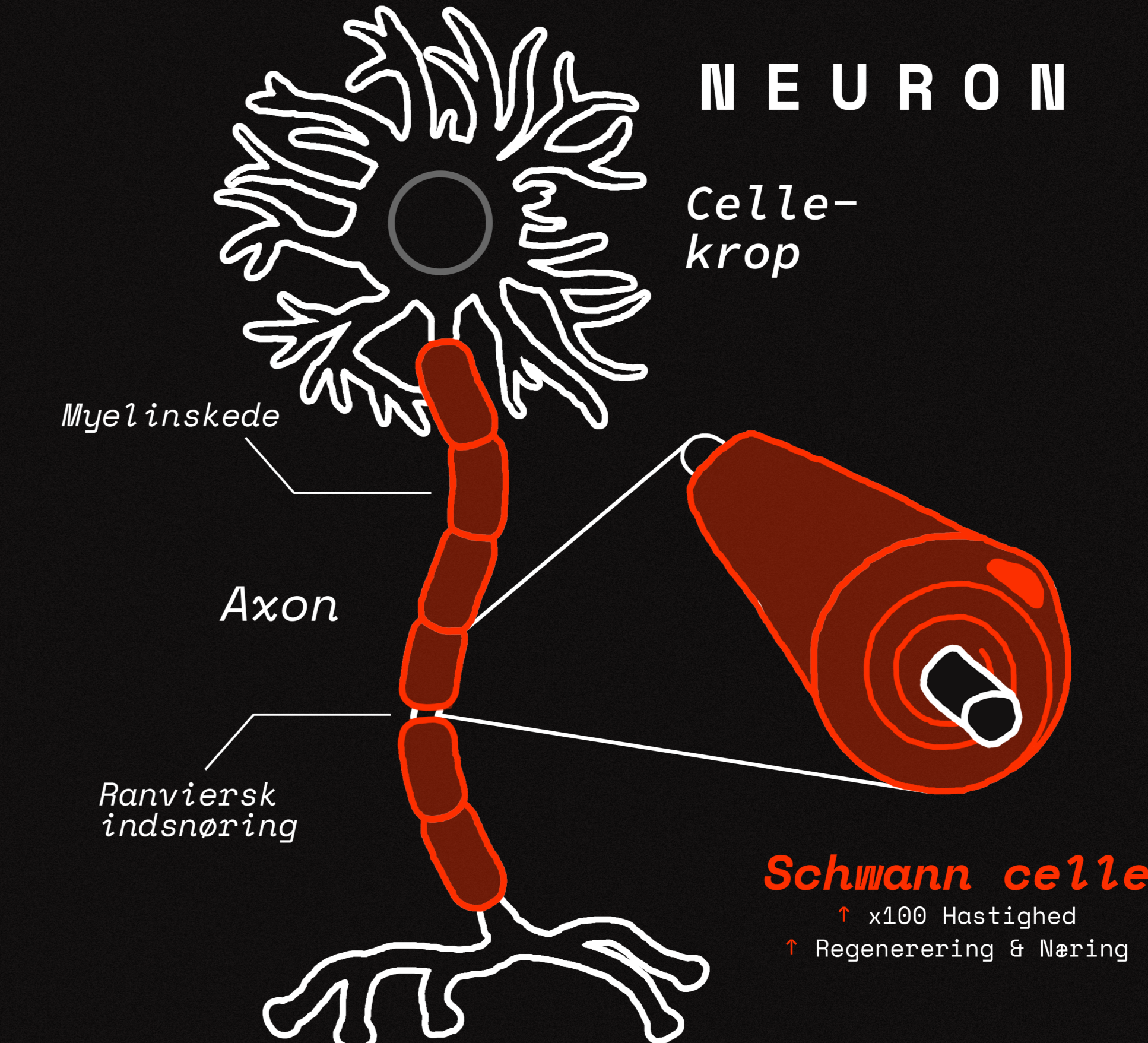
# 5.



FIGUR 5: To forskellige metoder til fremstilling af SC'er: iPSC vs. iSC.<sup>[12]</sup>



FIGUR 4: SC-patient ift. placebo-patient.<sup>[12]</sup>



FIGUR 3: Schwann celler og deres rolle ved neuron.<sup>[10][11]</sup>

# 4. Schwann celler: Vores behandlingsidé

Neuroners støtteceller er **gliaceller**. En af de vigtigste gliaceller er **Schwann celler** (SC'er). SC'er sørger for næringstransport, regeneration og **myelinisering** af neuroner i PNS. Især **myelinisering** er vigtig, da myelinsker beskytter axonen og forøger ledningshastigheden ca. 100 gange vha. **Ranvierske indsnøringer** (se **FIGUR 3**).<sup>[10][11]</sup>

Et pilotstudie har vist, at injiceringen af embryoniske SC'er i en AD-patient på blot ét år havde en væsentlig neurorestorativ effekt. Dette blev målt ud fra MoCA-testen, hvor den bedste score er 30 / 30 (se **FIGUR 4**).<sup>[12]</sup> Teoretisk kan dette forklares ved at myelin patologi går forud for NFT og Aβ patologi.<sup>[13]</sup>

SC-terapi fungerer altså til behandling af AD — men hvordan fremstilles de? Et bud er vha. **inducerede Pluripotente Stamceller** (iPSC'er). iPSC'er opnås ved, at voksne stamceller (f.eks. multipotente fibroblaster) fra patienten udtages og "tilbageprogrammeres" til pluripotente stamceller. Disse iPSC'er differentieres herefter til den ønskede celle-type, f.eks. SC'er. Dette gøres vha. transkriptionsfaktorer (TF'er).<sup>[5][14]</sup> Immunohistokemi kan benyttes til at bekræfte de iPSC-deriverede SC'ers renhed.<sup>[15]</sup> Den resulterende SC-opløsning kan indsprøjtes i Olfactory Mucosa'en.<sup>[12]</sup> Processen er dog tidskrævende og kompliceret.<sup>[16]</sup>

Som en alternativ fremstillingsmetode kan SC'er induceres direkte fra de multipotente fibroblaster. Dette er en hurtigere, mere simpel proces. SC'erne fra denne proces kaldes **inducerede Schwann Celler** (iSC'er). Her anvendes TF'erne **SOX10** og **KROX20**. Denne tilgængelige øgede effektivitet er vital, hvis behandlingen skal kunne benyttes alment.<sup>[14][15]</sup> Se **FIGUR 5** til venstre, der sammenligner de to forskellige tilgange mht. TF'er, tid m.m.

Mere research på området er nødvendigt for at bekræfte de teoretiske sammenhænge og SC's generelle virkning på AD. Dette kunne f.eks. være i form af "Definitive Intervention"-studier og senere fase II studier. Etisk skal man også sikre sig, at patienten kender til risici ved donation og injektion af egne stamceller, især mht. den øgede cancer-risiko og evt. fremtidige ukendte bivirkninger.<sup>[1][14]</sup> Selvom dette sandsynligvis er mindre relevant for oftest ældre AD-patienter, er det stadig en (især etisk) nødvendig diskussion at have, hvis celleterapien skal udbredes.

# 3. AD's forældede Behandlingstilgang

Alzheimers er en neurodegenerativ sygdom, hvis patologi er traditionelt karakteriseret ved **neurofibrillære sammenfiltninger** (NFT'er) og **amyloide plaques** bestående af abnormale ophobninger af hhv. tau-proteiner og amyloid-beta peptider (Aβ). Dette medfører vidtrækkende neuronskade- og død.<sup>[8]</sup>

Hidtil er AD-medicin blevet udviklet på baggrund af en hypotese om, at førnævnte patologiske træk er skyld i AD. Dette forklares ofte ved, at Aβ-plaques blokerer for ioner og neurotransmittere i synapsekløften, hvilket efterfølges af NFT'er, der yderligere svækker neuronene og dens synaptiske kommunikation.<sup>[9]</sup> Dog har FDA-godkendt medicin med denne patologiske tilgang (som f.eks. Memantine) haft en utilstrækkelig effekt.<sup>[8]</sup>

## DRUGHUNTERS PLANCHE SKABT AF 22HTXVX

Aske Christiansen Sai Akshay Datta AARHUS GYMNASIUM, Viby