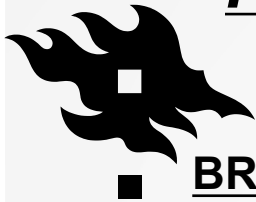


# Parkinsonin taudin kokeellinen tutkimustoiminta Suomessa



## BRAIN ✓ REPAIR - group



Mikko Airavaara



Jenni Montonen



Dr. Maryna Koskela



Dr. Vassilis Stratoulis



Dr. Helike Löhelaid



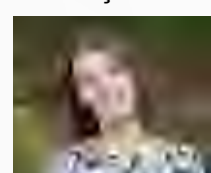
M.Sc. Şafak Er



M.Sc. Dmytro Gerasymchuk



Dr. Ilmari Parkkinen



M.Sc. Irena Hlushchuk

2022

- Professor pharmacology and drug development, Faculty of Pharmacy
- Group leader Neuroscience Center
- Director DPDR, vice dean for research
- **77** publications
- **7** PhDs
- **30** master theses
- **> 3900** citations
- Recent publications Molecular Therapy IF 11.5, Movement Disorders IF 10.4, Science Advances IF 16.4; Neuron IF 17.2, Cell Reports IF 9.4
- **Advocate for society driven journals**
- PhD students alumni (Rockefeller U, U. Cambridge, Charles River, U. Helsinki, Taiwan)



SIGRID JUSELIUS STIFTELSE



SUOMEN  
PARKINSON-  
SÄÄTIÖ



### Selected papers

- Mättik K, Anttila JE, Kuan-Yin T, et al. (2018) Post-stroke delivery of MANF promotes functional recovery in rats. Science Advances
- Chmielarz P, Er Ş, et al. (2020) GDNF/RET Signaling Pathway Activation Eliminates Lewy Body Pathology in Midbrain Dopamine Neurons. Movement Disorders
- Albert K, et al., (2021) Cerebral dopamine neurotrophic factor reduces  $\alpha$ -synuclein aggregation and propagation and alleviates behavioral alterations in vivo. Molecular Therapy
- Stratoulis V, et al., Arg1+ microglia are critical for shaping cognition in female mice, under revision Nature Neuroscience, bioRxiv

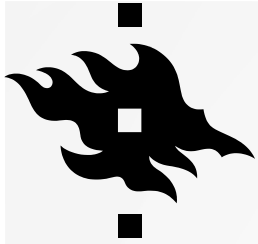
HELSINGIN YLIOPISTO

HELSINGFORS UNIVERSITET **Keywords: Stroke, Parkinson's disease, protein aggregation, neuroinflammation**  
UNIVERSITY OF HELSINKI

Mikko Airavaara; [mikko.airavaara@helsinki.fi](mailto:mikko.airavaara@helsinki.fi)  
[www.helsinki.fi/Airavaaralab](http://www.helsinki.fi/Airavaaralab)

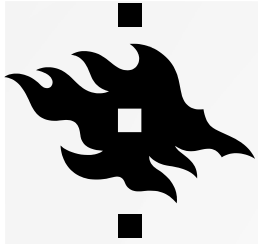
29/09/2022

1



# ILMOITUS - DISCLOSURE

- Esityksessä on minun mielipiteitä – muut tutkijat voivat/saavat olla eri mieltä
- Patentit – MANF, CDNF nenään annostelu, CDNF frakmentit



# Tutkijakoulutettava Helsinki 2001-2006

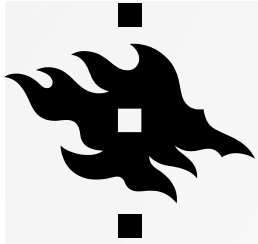


**GNDF/RET Signalling in Regulation of Brain  
Dopaminergic Systems:  
Significance for Drug Addiction**

**MIKKO AIRAVAARA**

Division of Pharmacology and Toxicology  
Faculty of Pharmacy and  
Institute of Biotechnology  
University of Helsinki





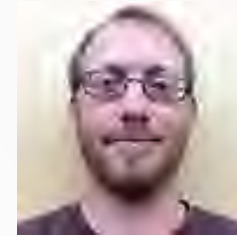
**NIDA**  
NATIONAL INSTITUTE  
ON DRUG ABUSE



Post doc -tutkija NIDA (National Institute on Drug Abuse), Baltimore, USA  
2007-2011



Barry Hoffer  
HY kunniaohjuri



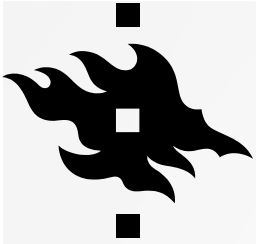
Brandon Harvey

Akatemiatutkija, Biotekniikan Instituutti, HY 2011->

Ryhmänjohtaja, Neurotieteen tutkimuskeskus 2019->

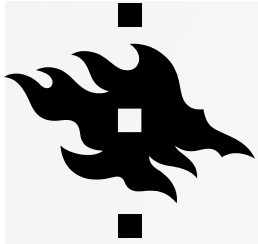
Farmakologian ja lääkekehityksen professori 2021->

Tutkimuksen ja innovaatioasioiden varadekaani 2022->

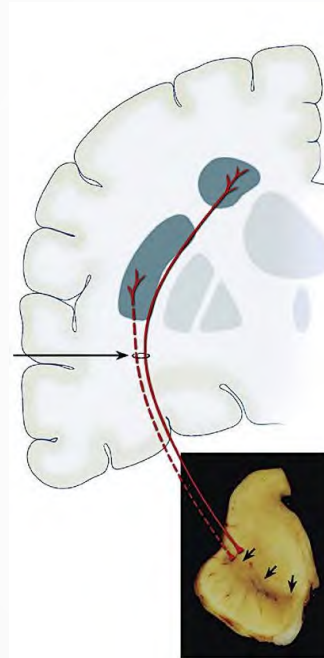
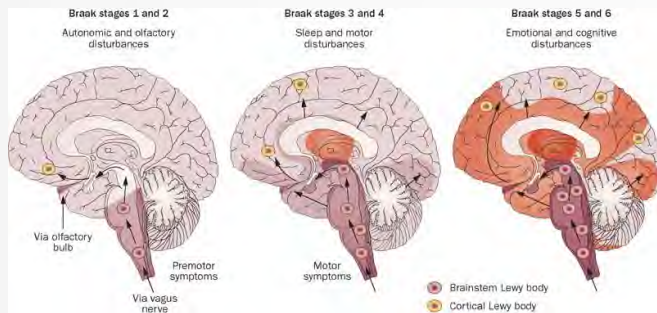


# ESITELMÄN RUNKO

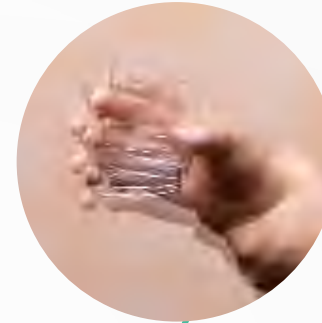
1. Johdanto
2. Yleiskatsaus Suomessa tehtävästä kokeellisesta tutkimuksesta
3. Parkinsonin taudin hermomyrkkymallit
4. Olemmeko tekemässä läpimurtoa Parkinsonin taudin mallintamisessa – etenevän Lewyn kappale (alfa-synukleiini) mallin avulla?
5. Suomen Biopankit ja EUPATI (Eurooppalainen potilasakatemia Suomi)



# Parkinsonin tauti



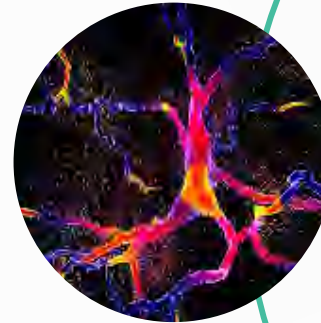
- Dopamiinihermosolut ovat herkkiä, solut kuolevat taudin edetessä



~5-10%

Geneettinen

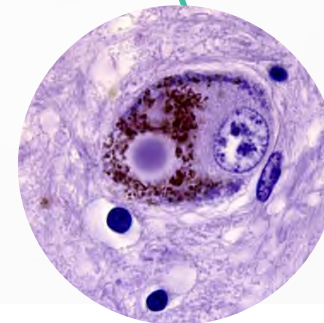
Paljon tutkittu

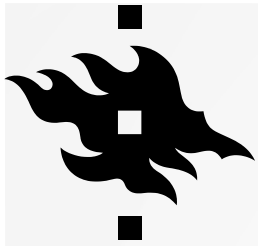


~90-95%

Yleinen

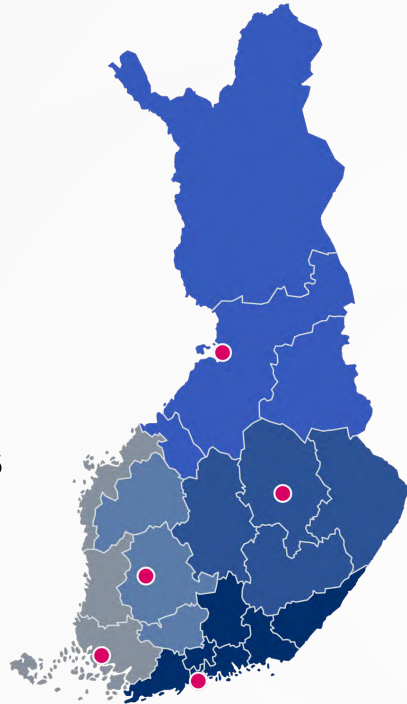
Tutkittu vähän





## Turku PET keskus

Francisco Lopez



## Kuopio

Timo Myöhänen, PREP ligandit  
ja tutkimus

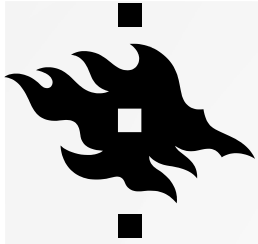


Markus Forsberg, PD  
farmakologia



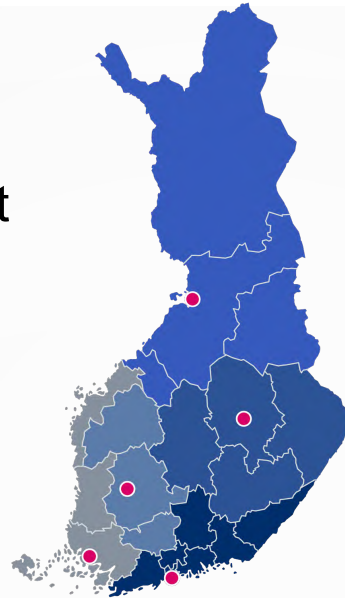
Sarka Lehtonen, tulehdus,  
LRRK2, ihmisen  
dopamiinihermosolut





## Helsinki

Mart Saarma, GDNF  
mimeetit, mRNA säätelijät



Jaan-Olle Andressoo, GDNF 3'UTR  
muokkaus, paremmat mallit



Merja Vuotilainen, CDNF,  
CDNF/MANF frakmentit



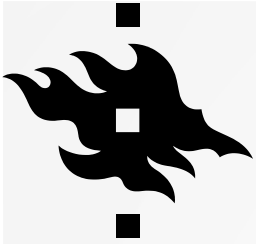
Petteri Piepponen, Päivi Tammela,  
levodopan metabolia



Mikko Airavaara, Andrii Domanskyi,  
etenevä Lewyn kappale malli







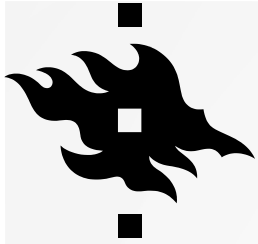
# PATOLOGIA JA IHMISEN PLAKIT

Laura Parkkinen, Oxfordin Yliopiston  
Parkinsonin taudin tutkimuskeskus



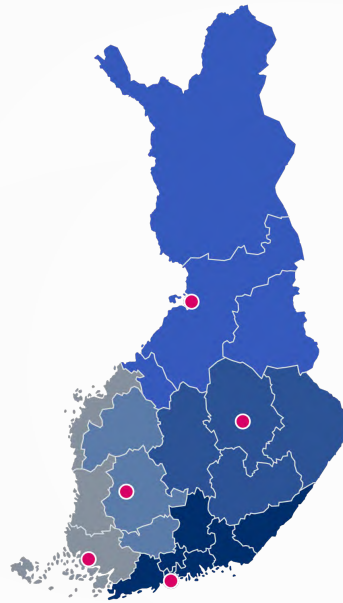
Liisa Myllykangas, HY, HUS





## Herantis Pharma

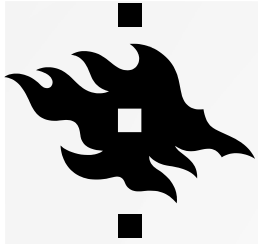
- CDNF, HER-096



## aiforia

- AI kuva-analyysit





# PARKINSONIN TAUDISSA DOPAMIINIHERMOSOLUJEN AKSONIEN MÄÄRÄ VÄHENEEE CAUDATE PUTAMENISSA

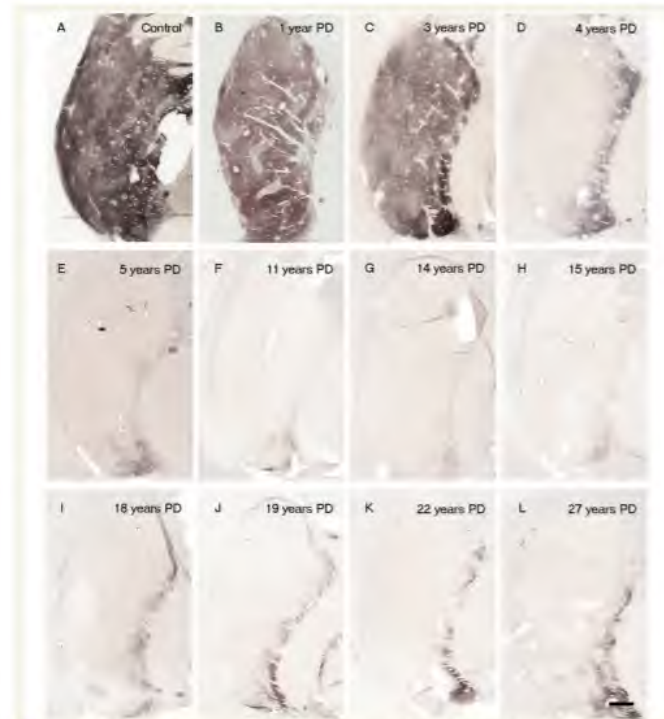
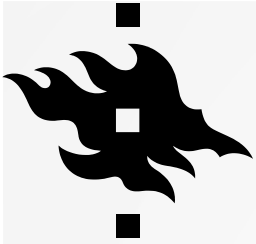
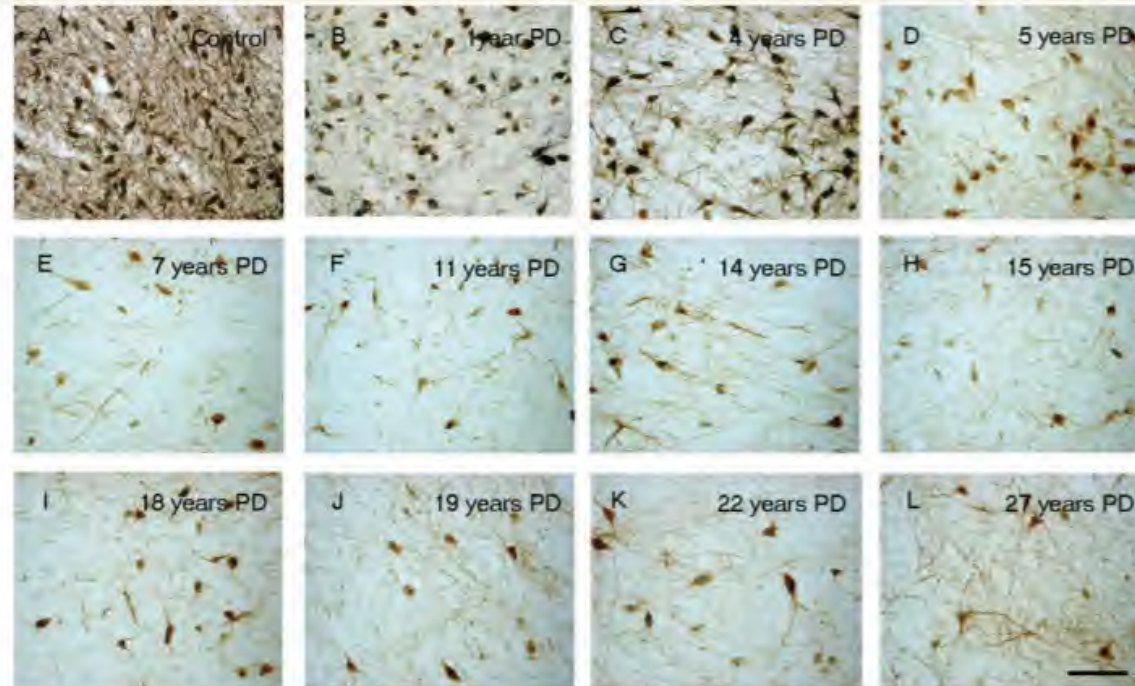


Figure 1 (A) Tyrosine hydroxylase immunoreactivity in putamen region in control subjects and patients with Parkinson's disease with varying disease duration from time of diagnosis ( $n = 28$ ). Representative tyrosine hydroxylase-stained post-commissural putamen sections from a control (A) and patients with Parkinson's disease, with 1 year (B), 3 years (C), 4 years (D), 5 years (E), 11 years (F), 14 years (G), 15 years (H), 18 years (I), 19 years (J), 22 years (K) and 27 years (L) disease duration. Note the distinct intact tyrosine hydroxylase stained fibre band pattern in the medial putamen. Scale bar in L = 500  $\mu$ m.

Kurdower et al 2013 Brain

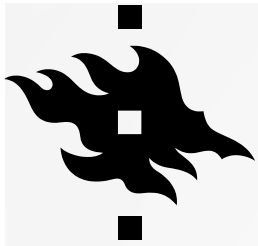


# DOPAMIINIHERMOSOLUJEN MÄÄRÄ VÄHENEÉ HITAAMMIN



**Figure 7** Tyrosine hydroxylase immunoreactivity (TH-ir) decreases in SN region with the progression of disease. Representative nigra sections from a control (A) and patients with Parkinson's disease, with a disease duration of 1 year (B), 4 years (C), 5 years (D), 7 years (E), 11 years (F), 14 years (G), 15 years (H), 18 years (I), 19 years (J), 22 years (K) and 27 years (L). Scale bar in L = 100  $\mu$ m.

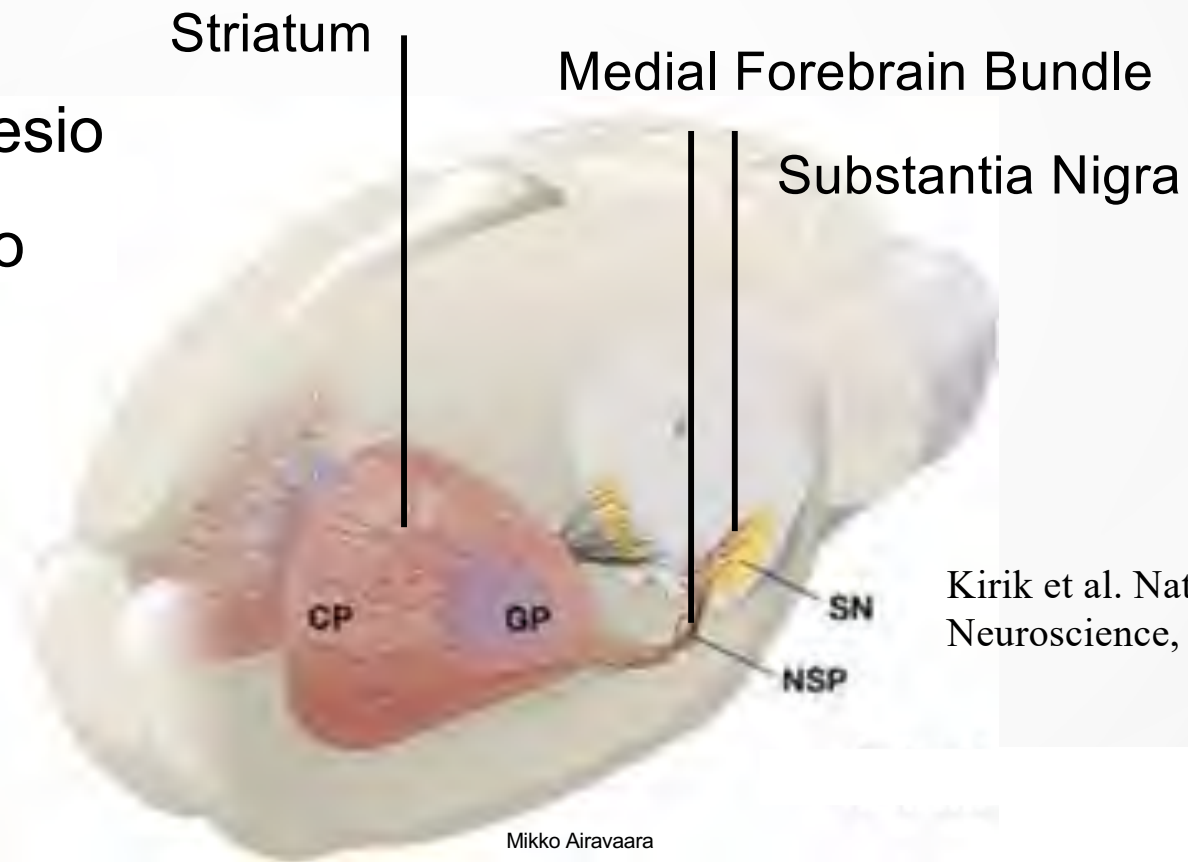
Kurdower et al 2013 Brain

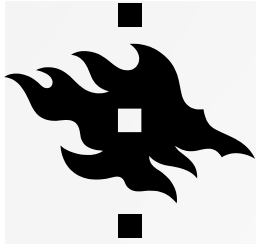


# 6-HYDROKSIDOPAMIINI INFUUSIO ROTAN STRIATUMIIN (MFB, SN)

Striatum: osittainen-lesio

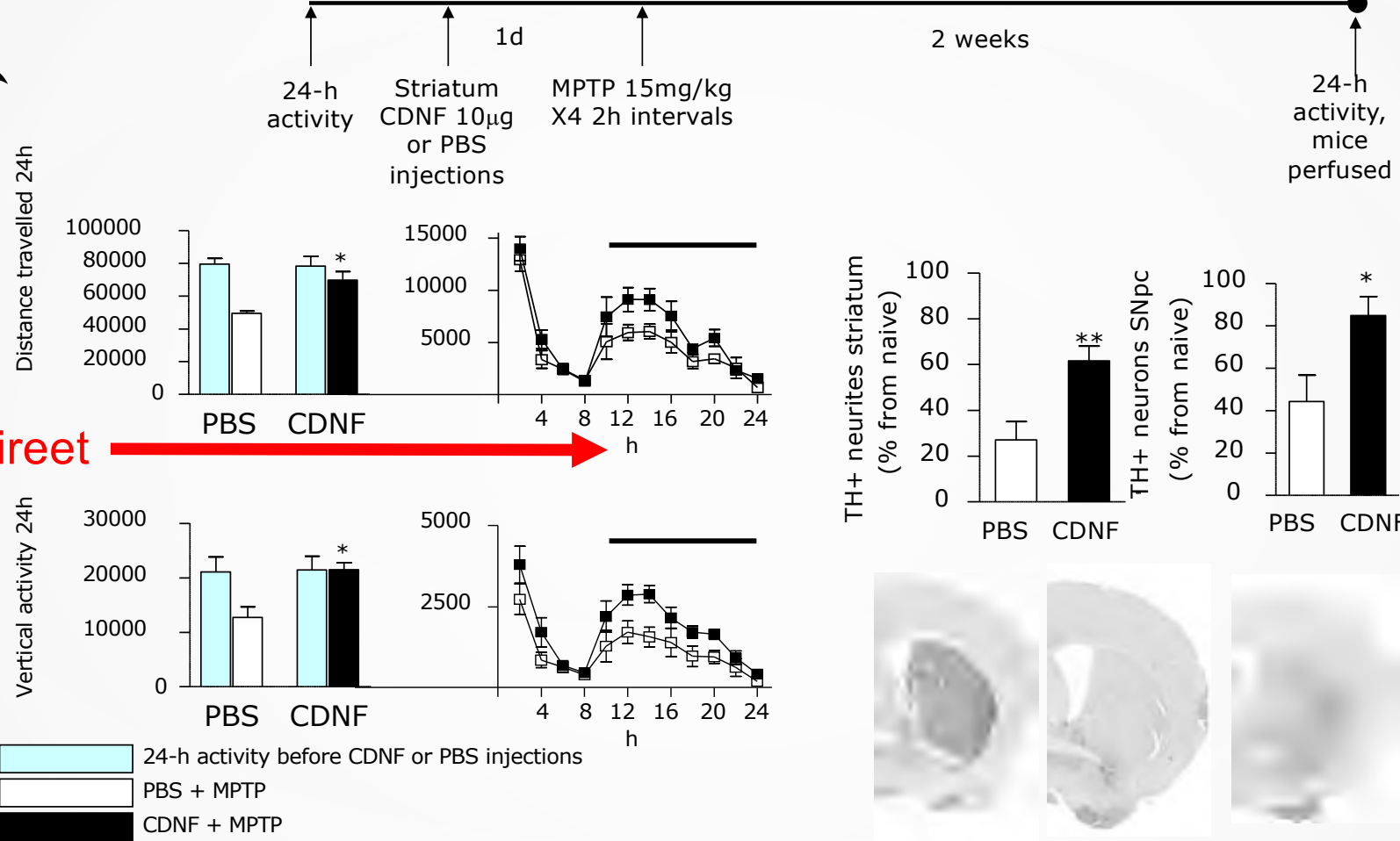
SN & MFB: täysi-lesio





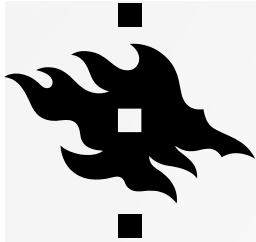
# MPTP-MALLI – TOINEN YLEISIMMIN KÄYTETYISTÄ MYRKYISTÄ

Motoriset oireet



Dopamiini





# CDNF-HERMOKASVUTEKIJÄÄ ON JO TUTKITTU MYÖS POTILAILLA

HERANTIS  
PHARMA

ABOUT US

RESEARCH & DEVELOPMENT

INVESTORS

NEWS & EVENTS

CONTACT



## Herantis Pharma Plc Announces CDFN Phase I-II Study Met Primary Endpoints of Safety and Tolerability at 12 months

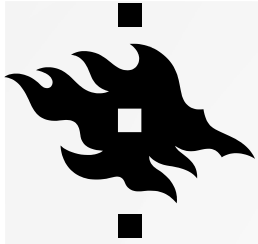
Data on exploratory efficacy endpoints continue to show a promising biological signal in some patients

Herantis Pharma Plc

Company release August 27, 2020 at 9:00 AM Eastern European Summer Time

Herantis Pharma Plc (“Herantis” or “Company”) announced today that its novel drug candidate, Cerebral Dopamine Neurotrophic Factor (CDNF) for the treatment of Parkinson’s disease (PD), has successfully achieved its primary endpoint of safety and tolerability in a 12 month Phase I-II study in patients with moderate disease. CDNF is a multi-modal, natural protein that has shown potential to slow or even reverse loss of dopaminergic neurons, the main catalyst in PD.

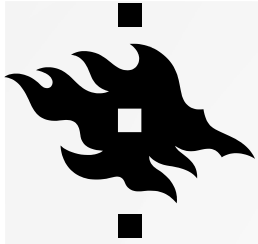
The two-part study in 17 patients comprised of an initial 6-month period in which all patients were assigned to either placebo or CDNF at one of two dose levels, followed by a 6-month extension period, in which all patients received one of the two dose levels of CDNF on a monthly basis, including the previous placebo group patients. Treatment was administered via a dose delivery system provided by Renishaw Neuro Solutions Ltd, that was implanted into the brain at the beginning of the study. Topline data from the initial 6-month period was reported in February 2020.



# OLEMMEKO TEKEMÄSSÄ LÄPIMURTOA PARKINSONIN TAUDIN MALLINTAMISESSA?

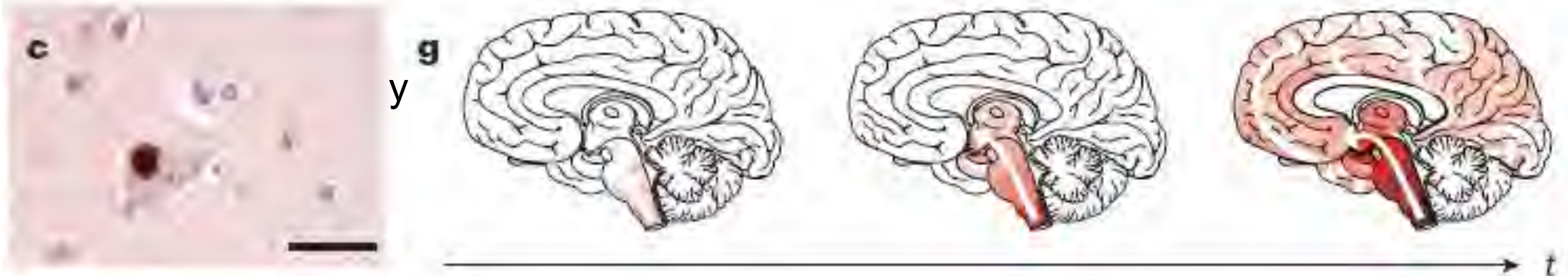
Jos haluamme mallintaa Parkinsonin tautia, patologisten prosessien mallissa ja potilaissa pitäisi olla samanlaisia



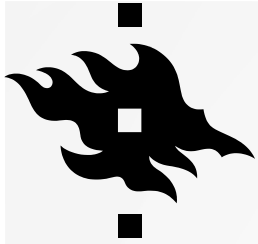


# BRAAKIN HYPOTEESI

Lewyn kappale ja neuriitti patologia etenee aivoissa taudin edetessä

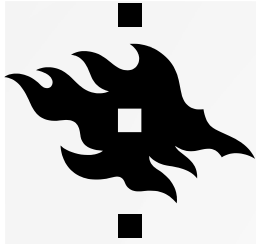


Jucker & Walker Nature 2013



# ALFA-SYNUKLEIINI PARKINSONIN TAUDISSA

- Duplikaatio ja triplikaatio mutaatiot aiheuttavat taudin, korreloi geenin annokseen
- Perimänlaajuinen geenikartoitus (GWAS) osoittanut useita alfa-synukleiini geenin mutaatioita
- Alfa-synukleiinia on paljon Lewyn kappaleissa
- Lewyn kappaleet voivat olla aluksi suojaavia mutta isoja kappaleita ei juuri havaita post mortem aivoista
  - Roskakori?
- Alfa-synukleiinin määrä on aivoissa erittäin suuri 1-20% kokonaisproteiinimäärästä (Moors et al., Acta Neuropathol Comm 2022)



# ALFA-SYNUKLEIININ SÄIKEISIIN PERUSTUVA MALLI



## Pathological $\alpha$ -Synuclein Transmission Initiates Parkinson-like Neurodegeneration in Nontransgenic Mice

Kelvin C. Luk *et al.*  
*Science* 338, 949 (2012);  
DOI: 10.1126/science.1227157

[www.rndsystems.com/pathways](http://www.rndsystems.com/pathways)



Virginia Lee, University of Pennsylvania, USA

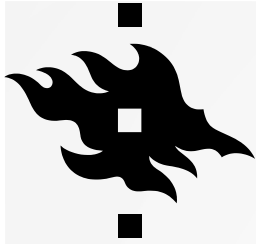
## Pathological $\alpha$ -Synuclein Transmission Initiates Parkinson-like Neurodegeneration in Nontransgenic Mice

Kelvin C. Luk, Victoria Kehm, Jenna Carroll, Bin Zhang, Patrick O'Brien, John Q. Trojanowski, Virginia M.-Y. Lee\*

Parkinson's disease is characterized by abundant  $\alpha$ -synuclein ( $\alpha$ -Syn) neuronal inclusions, known as Lewy bodies and Lewy neurites, and the massive loss of midbrain dopamine neurons. However, a cause-and-effect relationship between Lewy inclusion formation and neurodegeneration remains unclear. Here, we found that in wild-type nontransgenic mice, a single intrastriatal inoculation of synthetic  $\alpha$ -Syn fibrils led to the cell-to-cell transmission of pathologic  $\alpha$ -Syn and Parkinson's-like Lewy pathology in anatomically interconnected regions. Lewy pathology accumulation resulted in progressive loss of dopamine neurons in the substantia nigra pars compacta, but not in the adjacent ventral tegmental area, and was accompanied by reduced dopamine levels culminating in motor deficits. This recapitulation of a neurodegenerative cascade thus establishes a mechanistic link between transmission of pathologic  $\alpha$ -Syn and the cardinal features of Parkinson's disease.



Kelvin Luk, University of Pennsylvania, USA



- Alusta Lewyn kappaleiden leviämistä estävien molekyylien tutkimiseen
- Ensimmäinen dopamiinihermosoluilla

#### RESEARCH ARTICLE

### GDNF/RET Signaling Pathway Activation Eliminates Lewy Body Pathology in Midbrain Dopamine Neurons

Piotr Chmielarz, PhD,<sup>1,2</sup> Şafak Er, MSc,<sup>1</sup> Julia Konovalova, MSc,<sup>1</sup> Laura Bandres, MSc,<sup>1</sup> Irena Hlushchuk, MSc,<sup>1</sup> Katrina Albert, PhD,<sup>1</sup> Anne Panhelainen, PhD,<sup>1</sup> Kelvin Luk, PhD,<sup>3</sup> Mikko Airavaara, PhD,<sup>1,4</sup> and Andrii Domanskyi, PhD<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Institute of Biotechnology, HiLIFE, University of Helsinki, Helsinki, Finland

<sup>2</sup>Department of Brain Biochemistry, Maj Institute of Pharmacology, Polish Academy of Sciences, Kraków, Smętna, Poland

<sup>3</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine, Center for Neurodegenerative Disease Research, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA

<sup>4</sup>Neuroscience Center, HiLIFE, University of Helsinki, Helsinki, Finland

- Movement disorders 2020
- BioRxiv 2019

- Huoleellinen vertaileva tutkimus Lewyn kappaleista mallissa jossa käytettiin alfa-synukleiini-säikeitä (performed alpha-synuclein fibrils)
- Plakit hyvin samanlaisia kuin mitä Parkinsonia tautia sairastaneen aivoissa

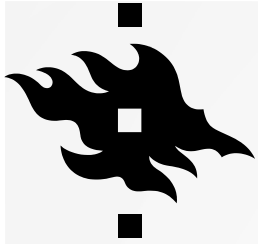
### The process of Lewy body formation, rather than simply $\alpha$ -synuclein fibrillization, is one of the major drivers of neurodegeneration

Anne-Laure Mahul-Mellier<sup>a</sup>, Johannes Bartscher<sup>a</sup>, Niran Maharjan<sup>a</sup>, Laura Weerens<sup>a</sup>, Marie Croisier<sup>b</sup>, Fabien Kuttler<sup>c</sup>, Marion Leleu<sup>d,e</sup>, Graham W. Knott<sup>b</sup>, and Hilal A. Lashuel<sup>a,1</sup>

<sup>a</sup>Laboratory of Molecular and Chemical Biology of Neurodegeneration, Brain Mind Institute, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, 1015 Lausanne, Switzerland; <sup>b</sup>BioEM Core Facility and Technology Platform, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, 1015 Lausanne, Switzerland; <sup>c</sup>Biomolecular Screening Core Facility and Technology Platform, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, 1015 Lausanne, Switzerland; <sup>d</sup>Gene Expression Core Facility and Technology Platform, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, 1015 Lausanne, Switzerland; and <sup>e</sup>Swiss Institute of Bioinformatics, Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, 1015 Lausanne, Switzerland

Edited by Pietro De Camilli, Yale University, New Haven, CT, and approved December 31, 2019 (received for review August 27, 2019)

- PNAS 2020



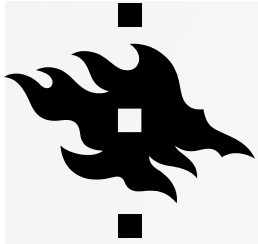
# LEWYN KAPPALEEN KEHITTYMINEN LÄÄKEVAIKUTUKSEN KOHTEENA

The process of Lewy body formation, rather than simply  $\alpha$ -synuclein fibrillization, is one of the major drivers of neurodegeneration

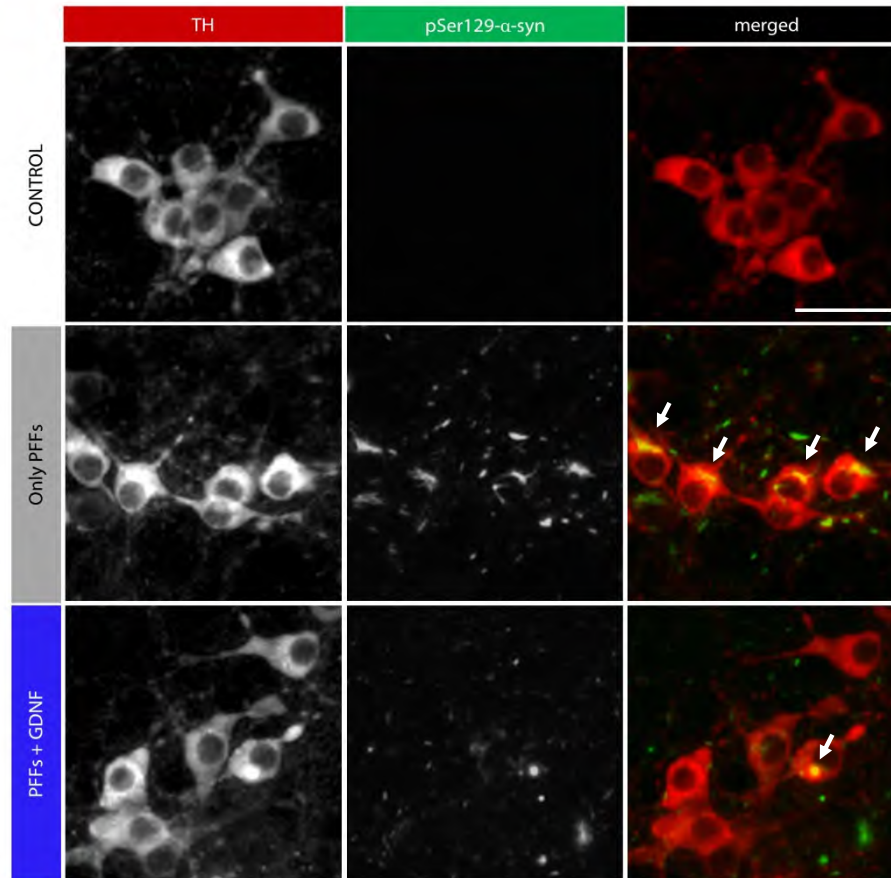
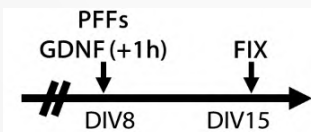
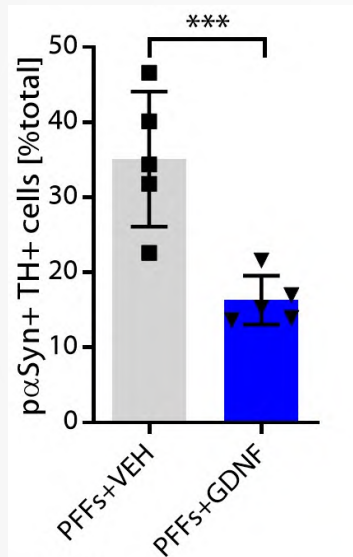
Anne-Laure Mahul-Mellier<sup>a</sup>, Johannes Bartscher<sup>a</sup>, Niran Maharjan<sup>a</sup>, Laura Weerens<sup>a</sup>, Marie Croisier<sup>b</sup>, Fabien Kuttler<sup>c</sup>, Marion Leleu<sup>d,e</sup>, Graham W. Knott<sup>b</sup>, and Hilal A. Lashuel<sup>a,1</sup>



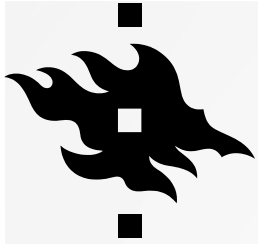
Hilal Lashuel, EPFL,  
Sveitsi



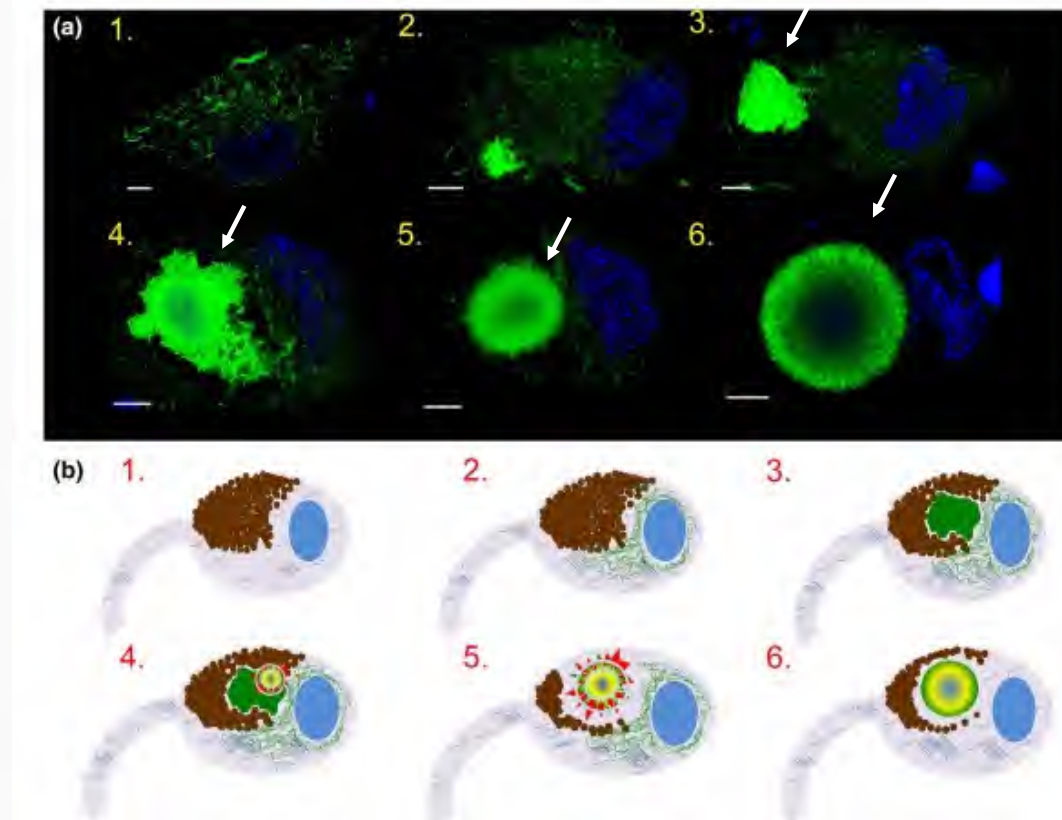
# GDNF VÄHENTÄÄ LEWYN KAPPALEIDEN MUODOSTUSTA DOPAMIINIHERMOSOLUISSA

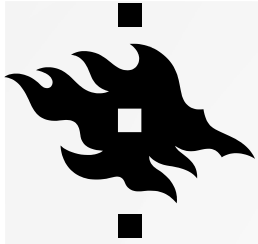


- Alusta Lewyn kappaleiden leviämistä estävien molekyylien tutkimiseen dopamiinihermosoluilla
- Positiivinen kontrolli, GDNF, 8 julkaisua jossa mallia käytetty
- Kehitetään mallia ihmisen ja potilaan dopamiinihermosoluille



# PARKINSONIN TAUDIN POTILAIKIDEN AIVOISSA SAMANKALTAINEK ILMIÖ

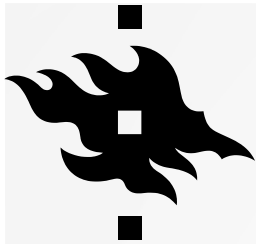




# JOHTOPÄÄTÖKSET

- Alfa-synukleiini-säiemalli aiheuttaa hermosoluissa samanlaisen prosessin kuin mitä havaitaan Parkinsonin potilaan aivoissa
- Tautimallit pitäisi olla fysiologisia (hermosoluja, proteiinien pitäisi sijaita siellä missä ne normaalistikin sijaitsee, ei mitään ylimääräistä merkkiproteiinia)
- 6-OHDA ja MPTP mallit mullistivat Parkinsonin taudin lääkekehityksen (Levodopa, karbidopa, entakaponi). Mullistaako alfa-synukleiini-säiemalli taudin kulkuun vaikuttavien hoitojen kehittämisen?





# SUOMEN BIOPANKKIT

Suomen Biopankit

Etusivu | Biopankit | Esittely | Suomen biopankit | Ajankohtaista | Biopankit |

## Biopankki lähiklinikkoissa

Biopankit in koostaan näytteitä ja tietoja prosessointiin ja analysointiin toimittavista laboratorioista, kliinikosta ja vätekelätyksistä.

Antamalla saatavuus on ollut korkeatasoinen, ja on ollut laakeita ja erikoisrohoja kehittää. Se näytteenotosta muodot hoollisesti.

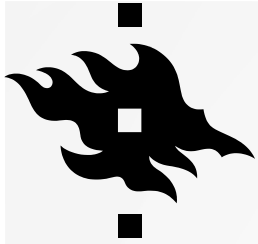
### Tutustu myös:

- Miksi "Lapselaki"?
- Geenituumien
- Oppi - koulutus

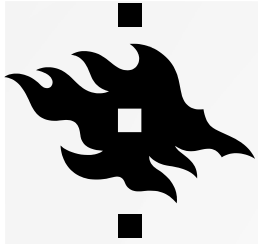
#### Biopankkien esittely

## Biopankkien esittely

Biopankit luovuttavat näytteitä ja tietoja kansainvälisessä tutkimus- ja tuotekehityshankkeilla. Joiden tavoitteena on selvittää sairauksien syitä ja edistää lääketieteellistä tutkimusta Suomessa. Niitä yksittäisiä biopankkia varten on luotettu yli 1000:een eri laboratorioon ja hoivapaikalle ja tutkimuskeskukseen. Vuoden 2020 alusta lähtien toimien kehittäminen on ollut ja tulee biopankkitoimintaa sekä ylläpitää valtakunnallista biopankkia (Pätkästä, jota ennen väitehoito) (Yhteisiä tehtäviä).



# ONKO PARKINSONIN TAUTI USEIDEN GEENIMUTAATIOIDEN SUMMA?



# HTTPS://FI.EUPATI.EU/ EUPATI FACEBOOK SIVUT

**Eurooppalainen potilasakatemia EUPATI Suomi**

EUPATI Suomi valitsee tietoa kliinisistä tutkimuksista, lääkkeiden kehityksestä ja terveydenhuollon menetelmien arvioinnista sekä järjestää siihen liittyviä erityisesti potilaille ja potilasjärjestöille suunnattuja koulutuksia.

[LUE LISÄÄ](#)

# KIITOS

