

**Inhibition of prolyl oligopeptidase restores spontaneous motor behavior in alpha-synuclein virus vector based Parkinson's disease mouse model by decreasing alpha-synuclein oligomeric species in mouse brain**

Reinis Svarcbahs<sup>1</sup>, Ulrika Julku<sup>1</sup>, Timo Myöhänen<sup>1</sup>

J Neurosci, julkaistu verkossa 7.12.2016

## Prolyylioligopeptidaasin estäjällä Parkinsonin tautia vastaan?

**Parkinsonin taudin** hiirimallin liikehäiriö on kyetty korjaamaan prolyylioligopeptidaasin (PREP) pienimolekyylisellä estäjällä.

Parkinsonin taudin taustalla olevan hermosoluhonon syyt ovat pääosin tuntemattomat, mutta alfasynukleiini-proteiinin osuus on noussut keskeiseksi tutkimuskohteeksi. Taudissa tavattavat Lewyn kappaleet koostuvat suurelta osin aggregoituneesta alfasynukleiinista, ja aggregoitumisen aikana muodostuvat oligomeerit vaurioittavat solua usein eri tavoin, myös levittämällä vauriota solusta soluun. PREP kiihdyttää alfasynukleiinin aggregoitumista, joka voidaan estää käyttämällä PREP:n estäjiä. Sama tutkimusryhmä on aiemmin havainnut PREP:n estäjien lisäävän alfasynukleinioligomeerien pilkkoutumista kiihdyttämällä solujen autofagiaa.

Tutkimuksessa hiiren mustatumakkeeseen ruiskutettiin alfasynukleiniivirusvektoria, jolloin saatiin aikaan toispuolinen alfasynukleinin yli-ilmentyminen. Hiirten liikkumista seurattiin toispuolista vauriota mittaavin kokein, ja hoito PREP:n estäjällä aloitettiin vasta, kun liikehäiriö oli selvästi havaittavissa. Näin pyrittiin mallintamaan todellista Parkinsonin tautia, jonka diagnoosi perustuu käytännössä kliinisten oireiden toteamiseen.

PREP:n estäjä saaneiden eläinten liikehäiriö normalisoitui kahden viikon kuluessa hoidon aloituksesta ja myös pysyi normaalina kokeen loppuun saakka. Vastaavasti verrokki-

eläinten liikehäiriö paheni neljän viikon hoitajakson aikana. PREP:n estäjä pienensi alfasynukleinioligomeerien määrää mustatumakkeessa noin puoleen, mikä puolestaan hidasti hermosoluvauriota tai pysäytti sen. Tämä vaikutti positiivisesti dopamiinin vapautumiseen, joka oli verrokkiryhmässä selkeästi vähentynyt. Tämä korjaantuminen todennäköisesti selittää eläinten parantuneen suoriutumisen käytöskeksessä.

Tutkimus vahvisti ryhmän aiempia tuloksia siitä, että PREP:n estämisellä on kaksi myönteistä vaikutusta alfasynukleiniin aggregaatioon – se pysähtyy ja jo syntyneet oligomeerit pilkkoutuvat kiihtyneen autofagian kautta. Prekliinisistä kokeista on vielä pitkä matka lääkkeeksi, mutta tämä oli ilmeisesti ensimmäinen kerta, kun liikehäiriö on saatu oireiden alkamisen jälkeen parannetuksi alfasynukleiniivirusvektoriin perustuvassa eläinmallissa. Suomalaisittain mielenkiintoa lisää se, että PREP:n estäjiä patentointiin ja tutkittiin melko pitkälle 1990-luvun lopulta 2000-luvun puoliväliin asti Kuopion yliopistossa ja OrionPharmalla, joten mahdollisuudet niiden jatkokehitykselle ovat olemassa. ■

<sup>1</sup>Helsingin yliopisto, farmakologian ja lääkehoidon osasto, farmasian tiedekunta