



Kan gamla oligodendrocyter

En ny studie från Karolinska Institutet visar att det sker en väldigt begränsad nybildning av oligodendrocyter i hjärnan hos patienter med multipel skleros (MS), till skillnad från vad man sett i studier på försöksdjur. Fynden stöder vikten av att behandla MS tidigt i sjukdomsförloppet eftersom gamla oligodendrocyter kan vara viktiga för reparationen av skadorna på myelinet. Resultaten beskrivs i denna artikel av **Embla Steiner, Maggie Yeung** och **Lou Brundin**.

Oligodendrocyter är en typ av gliacell som skapar isolerande myelinhöljen runt neuroners axon i centrala nervsystemet, vilket bidrar till snabb fortledning av nervimpulser. Vid MS attackeras myelinet av immunsystemet, vilket försämrar fortledningen, orsakar axonal död och slutligen neu-

rologisk dysfunktion. Karaktäristiskt för MS är en generell inflammation och demyelinisering i kombination med områden där inflammationen har orsakat lokala lesioner som ofta kan ses med MRI. Runt lesionerna finns till synes normal vit substans (normal appearing white matter, NAWM). Dock



"Det är stort fokus i forskningsvärlden på just remyeliniseringsprocessen vid MS, då detta är ett naturligt mål för framtida terapier."

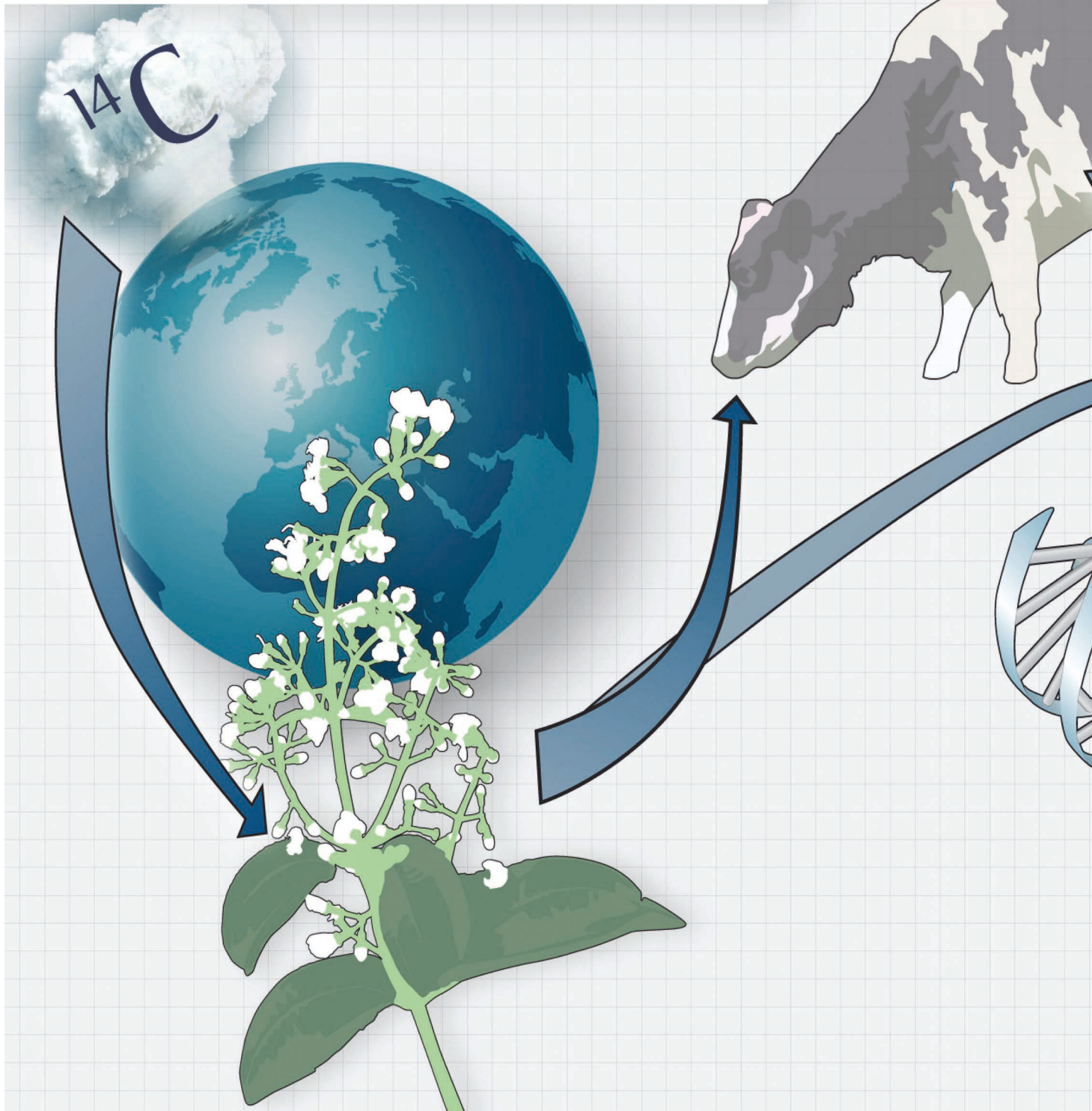
reparera hjärnskador vid multipel skleros?

finns ofta även tecken på skada i NAWM i form av exempelvis mild inflammation, svullnad och glios.¹

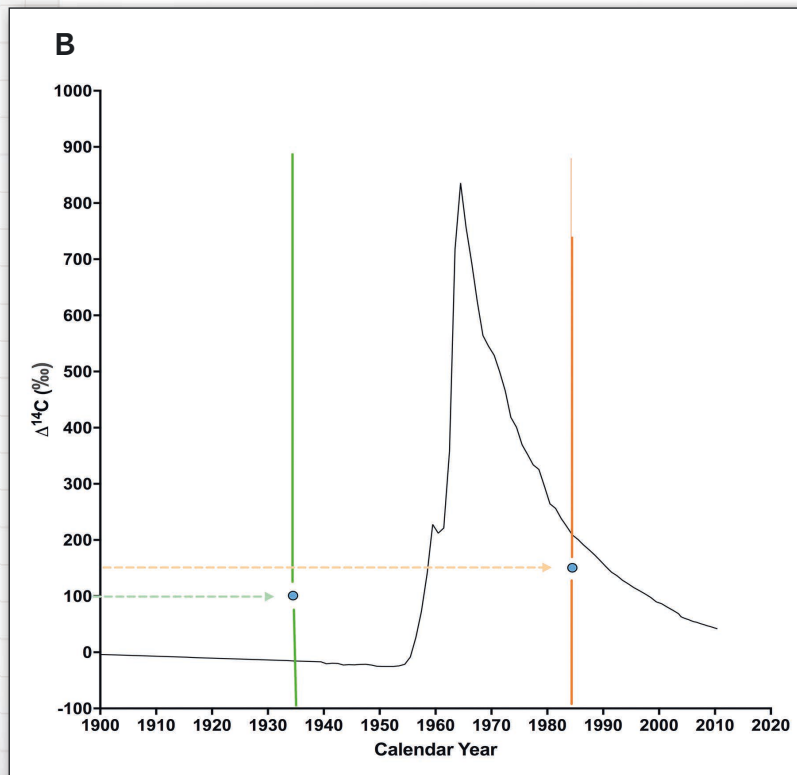
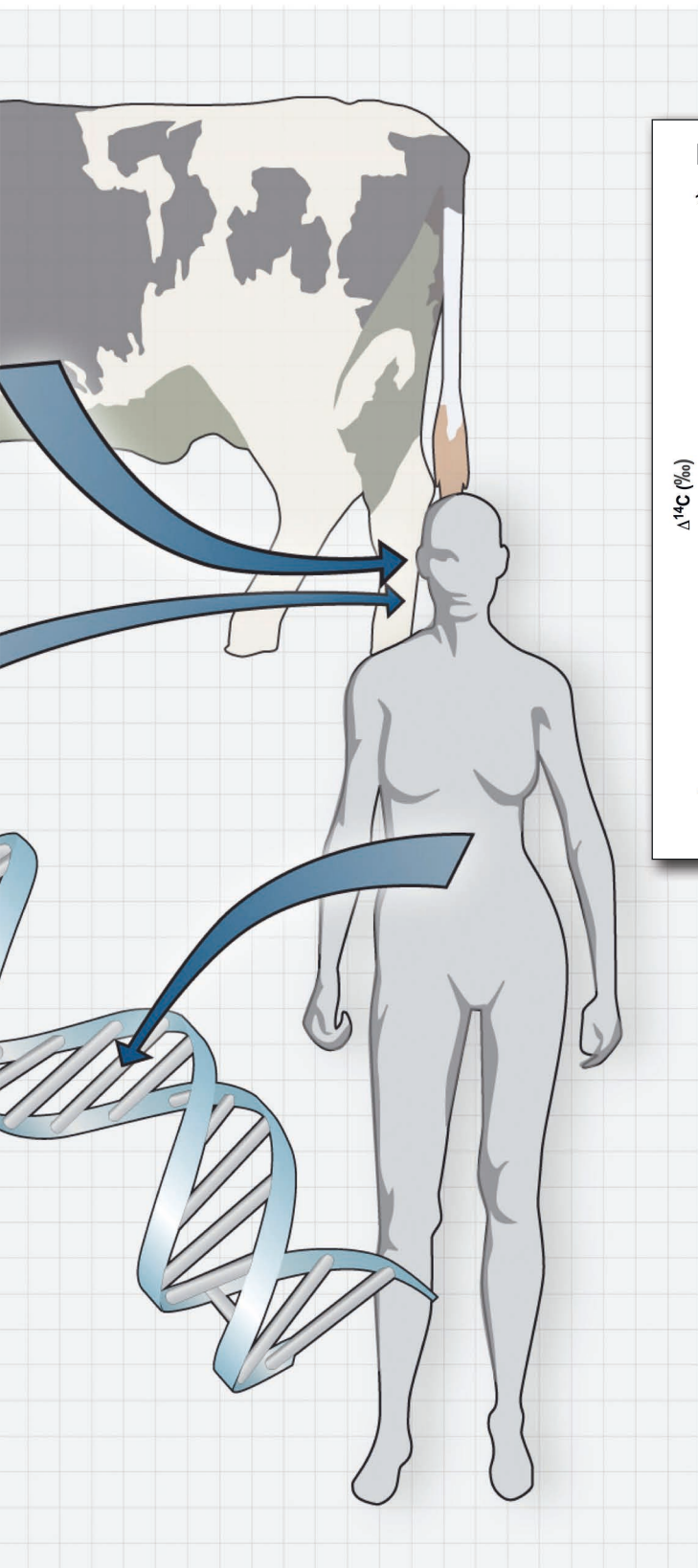
Studier där man använder djurmodeller av MS-sjukdomen visar på att demyelinisering följs av remyelinisering och att denna regenerativa process kan förbättra neurologisk funktion.² Flera studier har visat att oligodendrocytprogenitorceller genererar nya remyeliniserande oligodendrocyter, medan gamla oligodendrocyter inte bidrar till remyeliniseringen.^{3,4} Huruvida denna remyelinisering sker i människa och vilka celler som i så fall ansvarar för denna process är inte

klarat. Vissa lesioner, så kallade "shadow plaques", hos MS-patienter har tolkats som remyeliniserade då de uppvisar tunnare myelin med en annorlunda struktur än myelinet i normal vit substans. Det är stort fokus i forskningsvärlden på just remyeliniseringsprocessen vid MS, då detta är ett naturligt mål för framtida terapier. Majoriteten av studier av remyeliniseringsprocessen har gjorts i djur, där man har antagit att processen är densamma som hos människor. Det är därför mycket viktigt att studera hur dessa fynd translaterar till människohjärnan. Faktum är att man i den friska hjärnan

A



Figur 1A. Schematisk bild av retrospektiv åldersbestämning av celler med hjälp av radioaktivt ^{14}C . Under kalla kriget utfördes mängder av atmosfäriska atombombstester vilket ledde till en drastisk ökning av koncentrationen ^{14}C i atmosfären. Denna ^{14}C integreras i växter via fotosyntesen och sedan när vi äter växter och djur som lever på växter kommer denna ^{14}C in i våra kroppar och integreras i DNA under celldelningsprocessen. Copyright: Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015 Jul; 7(7): a018994 copyright to Cold Spring Harbor Laboratory Press.

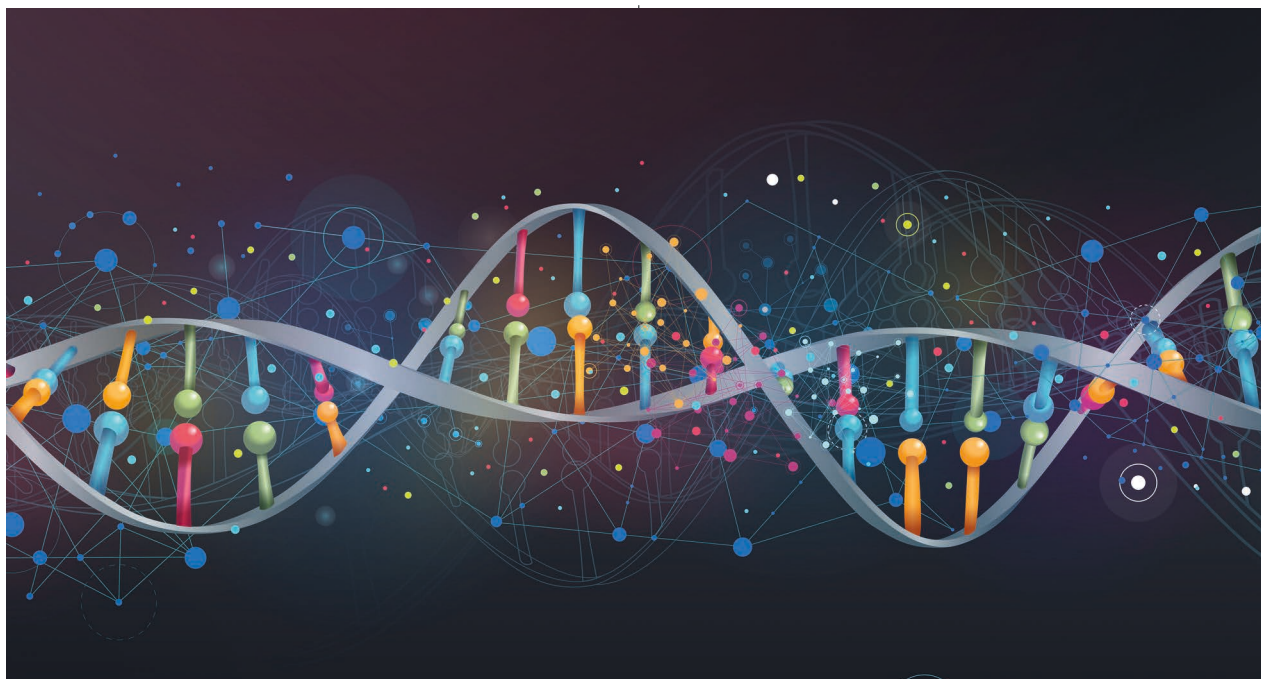


Figur 1B. Schematisk bild på tolkningen av koncentrationen ^{14}C i DNA. Den svarta kurvan är koncentrationen ^{14}C i atmosfären över tid. En individ som är född 1935 (grön linje), och därmed innan ökningen av ^{14}C -halten under 1950–1960-talet har ^{14}C -koncentrationer som är högre än atmosfäriska koncentration vid födseln. Detta indikerar att dessa celler har inkorporerat ^{14}C under celledelningar efter födseln. En individ född 1985 (orange linje) har ^{14}C -koncentrationer som är lägre än atmosfäriska koncentrationen under födseln, vilket talar för att cellerna har inkorporerat ^{14}C under en tid efter födseln.

har visat att nybildningen av oligodendrocyter och myelinisering hos människa är mycket olik den hos försöksdjur och att omsättningen av oligodendrocyter i människa är mycket låg.⁵

RETROSPEKTIV ÅLDERSBESTÄMNING AV CELLER MED HJÄLP AV RADIOAKTIVT ^{14}C

I en studie, nyligen publicerad i Nature undersökte vi nybildningen av oligodendrocyter i post mortem-vävnad från totalt 40 MS-patienter med en unik ^{14}C -metod.⁶ Denna metod utnyttjar inkorporeringen av den naturligt förekommande men sällsynta isotopen ^{14}C i DNA. Isotopen ^{14}C är den minst förekommande av kolisotoperna i atmosfären och generas naturligt genom kosmisk strålning. Under kalla kriget orsakade dock atmosfäriska atombombstester förändringar i koncentrationen av denna isotop. Vid dessa atombombs-



”Då DNA är en mycket stabil molekyl, bibehåller postmitotiska celler ^{14}C -koncentrationen som inkorporerats vid celledelningen.”

sprängningar skapades stora mängder av ^{14}C och en drastisk ökning av ^{14}C i atmosfären kunde uppmätas. Sedan bannlysningsavtalet av atmosfäriska atombombstester skrevs under 1963 har koncentrationen av ^{14}C i atmosfären minskat då isotopen har diffunderat ut i världshaven samt tagits upp i biotopen av växter via fotosyntes. När människor och djur äter växter, tas ^{14}C upp av kroppen och inlagras i DNA under celledelningsprocessen. ^{14}C inlagras i samma förhållande som dess andel i atmosfären under tidpunkten för celledelningen. Då DNA är en mycket stabil molekyl, bibehåller postmitotiska celler ^{14}C -koncentrationen som inkorporerats vid celledelningen. Således kan ^{14}C fungera som en naturlig åldersbestämningsmarkör genom att man jämför koncentrationen ^{14}C i DNA i cellkärnor med den atmosfäriska koncentrationen [Figur 1A och 1B]. Med matematisk modellering kan man dessutom undersöka en cellpopulations celledelningsdynamik och testa olika biologiska scenarier.^{7,8}

ÖKAD NYBILDNING AV OLIGODENDROCYTER I NAWM HOS INDIVIDER MED AGGRESSIV MS

^{14}C -metoden användes för att undersöka nybildningen av oligodendrocyter i NAWM hos MS-patienter i hjärnans vita substans jämfört med friska individer. Nybildningshastigheten var 3 gånger så hög i 7 av 20 individer och hög nybildningshastighet korrelerade med kort sjukdomstid, det vill

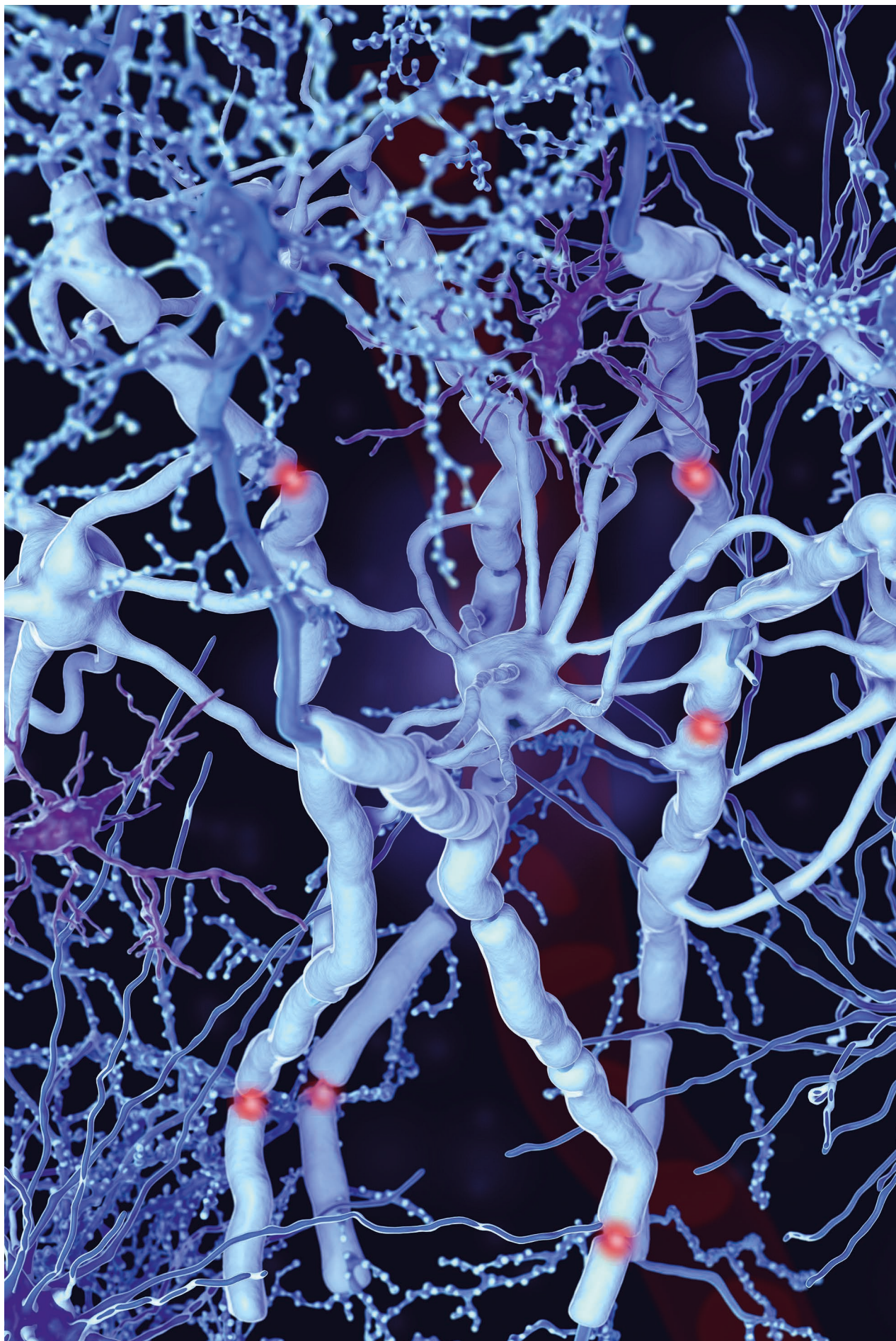
säga tiden från diagnos till död. Detta talar för att patienter med aggressiv MS-sjukdom har ökad nybildning av oligodendrocyter. Majoriteten av MS-patienterna, inkluderande några patienter med snabbt sjukdomsförlopp, hade dock jämförbar nybildningshastighet med vit substans hos friska, talande för att antingen sjukdomen eller svaret på sjukdomen är heterogent.

GAMLA OLIGODENDROCYTER I MS-LESIONER

Oligodendrocyterna i ”shadow plaque” MS-lesioner daterades och visade signifikant lägre ^{14}C -koncentration i jämförelse med vit substans hos friska individer och NAWM i MS-patienter, vilket tyder på reducerad nybildning. Med matematisk modellering testades ett scenario med en nybildningsomfattning som hos friska individer fram till sjukdomsdebut och sedan avsaknad av nybildning efter sjukdomsdebuten. Detta modellerade scenario stämde väl med den uppmätta ^{14}C -koncentrationen, vilket talar för att en eventuell regeneration av myelin (remyelinisering) i dessa lesioner utförs av gamla oligodendrocyter och inte av nya. Dock är remyelinisering inte direkt påvisad och en alternativ tolkning är att shadow plaques faktiskt inte är remyeliniserade utan att endast partiell demyelinisering skett i dessa lesioner.

OLIGODENDROCYTPROGENITORCELLER BIDRAR TROLIGEN INTE TILL REMYELINISERING AV MS-LESIONERNA

I djurmodeller av MS har oligodendrocytprogenitorceller kapacitet att generera nya remyeliniserande oligodendrocyter genom celledelning men också genom direktdifferentiering,⁹ det vill säga utan celledelning. Vid direktdifferentiering skulle oligodendrocyterna därmed kunna se gamla ut vid ^{14}C -analys. Oligodendrocytprogenitorcellerna daterades i NAWM och hade signifikant högre ^{14}C -koncentrationer än de mogna oligodendrocyterna i MS-lesionerna, vilket talar för att progenitorpopulationen är yngre. Man kan därför ute-



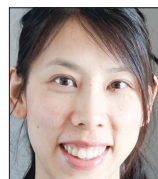
sluta att nya remyeliniserande oligodendrocyter genererats av oligodendrocytprogenitorceller, då dessa hade sett yngre ut även om direktdifferentiering hade skett. Dessutom är progenitorcellerna cirka 20 gånger mindre i antalet än de mogna oligodendrocyterna. Det skulle därför krävas minst 4 celldelningar av alla progenitorceller för att generera och ersätta antalet mogna oligodendrocyter i lesionerna. Samt systematisk modellering av scenarier där oligodendrocytprogenitorceller bidrar till nya oligodendrocyter var inte förenliga med den uppmätta ^{14}C -koncentrationen i lesionerna.

KUNSKAP OM MÄNNISKOHJÄRNANS CELLNYBILDNING ÄR VIKTIGT FÖR FRAMTIDA TERAPIER

Dessa data talar för en principiell skillnad i hur människor och gnagare nybildar oligodendrocyter i respons till demyeliniserande patologi och att djurmodellerna för multipel skleros kanske inte helt speglar den patologiska processen i människor. Gamla oligodendrocyter kan ha en viktig roll i remyeliniseringsprocessen i människa, alternativt sker det inte någon remyelinisering alls i dessa typer av lesioner. Detta kan vara en orsak till varför tidig diagnos och behandling är viktig för att undvika permanenta neurologiska skador. Dock ses en kapacitet till ökad generering av nya oligodendrocyter i NAWM hos vissa MS-patienter, men dess funktion är oklar. Vidare studier på den remyeliniserande förmågan samt oligodendrocytprogenitorcellernas och de gamla oligodendrocyternas roll i människohjärnan behövs för att få en komplett bild av den regenerativa förmågan vid MS.



EMBLA STEINER
Forskarstuderande, Institutionen för cell- och molekyllärbologi, Karolinska Institutet
embla.steiner@ki.se



MAGGIE YEUNG
Postdoktor/Postdoctoral fellow, Department of Neurology, University of California San Francisco
maggie.yeungwong@ucsf.edu



LOU BRUNDIN
Professor/överläkare, Institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska Institutet
lou.brundin@ki.se

"Dessa data talar för en principiell skillnad i hur människor och gnagare nybildar oligodendrocyter i respons till demyeliniserande patologi och att djurmodellerna för multipel skleros kanske inte helt speglar den patologiska processen i människa."

REFERENSER

1. Moll NM, et al. Multiple sclerosis normal-appearing white matter: pathology-imaging correlations. *Ann Neurol* 2011; 70:764-773, doi:10.1002/ana.22521.
2. Nave KA & Werner HB. Myelination of the nervous system: mechanisms and functions. *Ann Rev Cell Dev Biol* 2014; 30:503-533, doi:10.1146/annurev-cellbio-100913-013101.
3. Tripathi RB, Rivers LE, Young KM, Jamen F & Richardson WD. NG2 glia generate new oligodendrocytes but few astrocytes in a murine experimental autoimmune encephalomyelitis model of demyelinating disease. *J Neurosci* 2010; 30:16383-16390, doi:10.1523/jneurosci.3411-10.2010.
4. Crawford AH, et al. Pre-Existing Mature Oligodendrocytes Do Not Contribute to Remyelination following Toxin-Induced Spinal Cord Demyelination. *Am J Pathol* 2016; 186:511-516, doi:10.1016/j.ajpath.2015.11.005.
5. Yeung MS, et al. Dynamics of oligodendrocyte generation and myelination in the human brain. *Cell* 2014; 159:766-774, doi:10.1016/j.cell.2014.10.011.
6. Yeung MSY, et al. Dynamics of oligodendrocyte generation in multiple sclerosis. *Nature* 2019; 566, 538-542, doi:10.1038/s41586-018-0842-3.
7. Spalding KL, Bhardwaj RD, Buchholz BA, Druid H & Frisen J. Retrospective birth dating of cells in humans. *Cell* 2005; 122:133-143, doi:10.1016/j.cell.2005.04.028.
8. Bernard S, Frisen J & Spalding K. A mathematical model for the interpretation of nuclear bomb test derived ^{14}C incorporation in biological systems. *Nucl Instrum Methods Phys Res Section B* 2010; 268:1295-1298.
9. Hughes EG, Kang SH, Fukaya M & Bergles DE. Oligodendrocyte progenitors balance growth with self-repulsion to achieve homeostasis in the adult brain. *Nat Neurosci* 2013; 16:668-676, doi:10.1038/nn.3390.



Dags för
FORTBILDNING?

På Neurologiisverige.se hittar du nu utbildningar som riktar sig till dig som är neurolog eller innehar någon annan specialitet inom neurologivården. Vi samlar utbildningar på ett ställe så du slipper leta runt.

Anmäl dig för vårt nyhetsbrev så får du automatiskt information om nya kurser och utbildningar.

Mejla till:

INFO@NEUROLOGIISVERIGE.SE

Planerar ni utbildningsaktiviteter är ni välkomna att kontakta oss för att diskutera era behov av att nå ut till relevanta deltagare.



Neurologi i Sverige, Tyra Lundgrens väg 6, 134 40 Gustavsberg
Telefon 08 570 10 520, www.neurologiisverige.se