

Referat

*ECTRIMS 2015, Barcelona 7-10 oktober 2015*

# **Stor bredd, stort djup**



# och många toppar

I mitten av 1980-talet initierades det som skulle komma att bli världens största kongress om MS, ECTRIMS. **Magnhild Sandberg-Wollheim**, docent i neurologi och överläkare vid Universitetssjukhuset i Lund, har varit med redan från begynnelsen. Här bjuder hon på ett referat från den senaste 31:a ECTRIMS-kongressen i Barcelona, vilket inleds med en tillbakablick.

**1985 var vi ett** drygt 100-tal kollegor, som på Otto Hommes' initiativ samlades i Nijmegen för att diskutera möjligheterna att samla kliniker och forskare med särskilt intresse för multipel skleros (MS) till en organisation med det uttalade målet att stärka MS-forskningen i Europa och att förmå EU att bidra ekonomiskt till europeisk MS-forskning. För detta ändamål enades man om att utse professor Ian McDonald, verksam vid Queen Square, att uppvakta EU, vilket blev en stor framgång. Många kollegor, också här i Sverige, har deltagit i stora gemensamma europeiska projekt som har finansierats genom EU-anslag.

Mötet i Nijmegen var den modesta början på vad som har utvecklats till den största internationella kongressen om MS, ECTRIMS (European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis). Den senaste upplagan, ECTRIMS 2015 i Barcelona, samlade mer än 8.000 kollegor från världens alla hörn. ECTRIMS har fått efterföljare i andra världsdelar och det finns nu ACTRIMS i Nordamerika, LACTRIMS i Latinamerika, PACTRIMS i Asien-Stillahavsområdet. Vart tredje år har ECTRIMS och ACTRIMS ett gemensamt möte, vilket hölls i Boston 2014 och kommer att äga rum i Paris 2017.

Det finns naturligtvis både fördelar och nackdelar med att mötet har blivit så stort. Fördelarna är att presentationerna har stor bredd, stort djup, många toppar. Men det blir stor trängsel, det blir många parallella sessioner, det blir för litet tid för posters. Alla önskade att

de hade kunnat klona sig, för man gick miste om mycket. Mötet skulle vinna på att man förlängde det med en dag, att man startade tidigare på morgonen och höll på litet längre framåt kvällen, samt att man förlängde tiden för granskning av posters.

*"Han började med att påpeka att det finns 2,3 miljoner människor som har MS och att 60 procent av dessa har progressiv MS."*

#### TJUVSTART DAGEN INNAN

Dagen före det egentliga mötet tjuvstartade man med en rad "teaching courses", i år fjorton till antalet. Eftersom alla ägde rum på en och samma dag, innebar det att fyra–fem teaching courses pågick samtidigt. Det betyder naturligtvis att det uttalade syftet – att öka kunskapen om MS – delvis går förlorat när man tvingas till svåra val. På lunchen samma dag, och samtidigt med fyra teaching courses, var European Charcot Foundation värd för ett sympo-

sium som handlade om mycket aktuella ämnen, nämligen myelinreparation och mikrobiota. Samma dags eftermiddag avhölls "Young Scientific Investigators' Session", där unga medarbetare fick tillfälle att rapportera sina arbeten. Det är dock påfallande att bakom varje "young investigator" står det en rad medförfattare som är mycket väletablerade och inte längre så unga!

Egentliga ECTRIMS började torsdagen den 8 oktober med en originell och mycket uppskattad katalansk tradition, där ett antal personer bygger mänskliga torn ("castell") genom att klättra upp på varandras axlar i flera våningar. Här byggde man två torn som avslutades med att en ensam ung katalansk pojke eller flicka (med hjälm på huvudet, som väl var!) klättrade upp allra överst på var sitt castell och vecklade ut sin banderoll, som välkomnade delegaterna till Barcelona.

#### ECTRIMS LECTURE – "PROGRESSIVE MS – HOW DO WE MEET THE THERAPEUTIC CHALLENGE?"

Efter öppningsceremonin höll professor Alan Thompson från Queen Square årets "ECTRIMS Lecture". Han började med att påpeka att det finns 2,3 miljoner människor som har MS och att 60 procent av dessa har progressiv MS. För individen betyder det tilltagande symptom och ökande hjälpbehov, ofta förlust av sitt oberoende. För samhället betyder det höga kostnader. Det har emellertid under de senaste 20–25 åren gjorts framsteg: tidig MS-diagnos tack vare nya diagnostiska kriterier, sjukdomsmodifierande behandlingar och monitorering

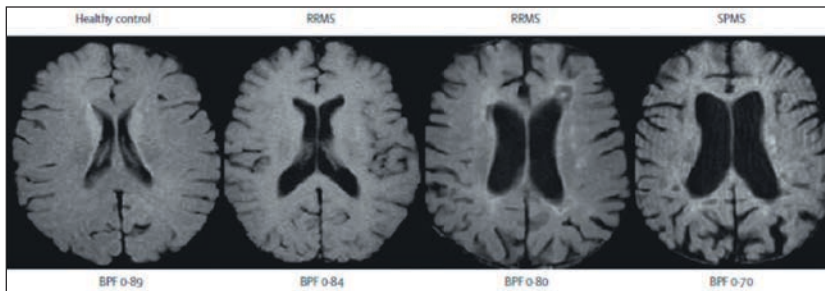


Bild 1. Hjärnatrofi kan ses hos en del CIS-patienter, fortskrider under den skovvisa fasen och kan bli uttalad vid sekundärprogressiv MS. MR-bilder av fyra individer, cirka 55 år. Från vänster: Frisk kontroll; MS i 5 år (EDSS 1,5); MS i 10 år (EDSS 4,0); MS i 18 år (EDSS 6,5). Bermel RA & Bakshi R. *Lancet Neurol* 2006;5(2):158-170.

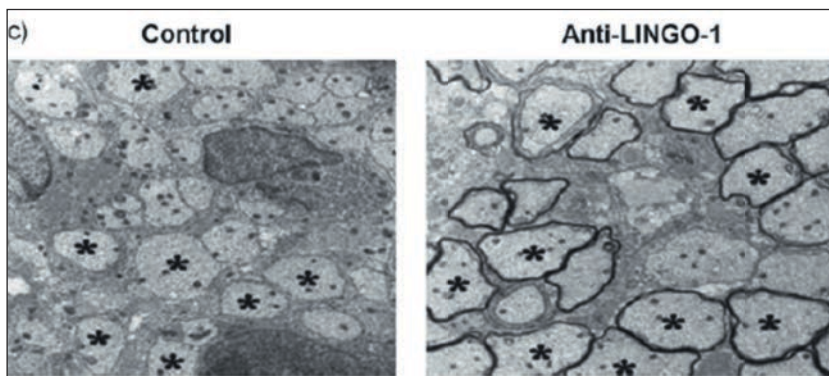


Bild 2. Djur med EAE behandlade med monoklonala antikroppen anti-LINGO-1 visar tecken på remyelinisering av axon. Mi S, et al. *Nature Neuroscience* 2004;7(3):221-228.

av behandlingseffekten, samt inte minst tillgång till ett tiotal olika terapier som dämpar inflammationen och reducerar antalet skov. Men till våra utmaningar idag hör att öka vår kunskap om mekanismerna bakom den progressiva fasen, att definiera progression och finna nya former av studier med nya effektmått.

Dr Thompson underströk att förlusten av hjärnvävnad startar tidigt, redan vid sjukdomens debut (Bild 1).<sup>1</sup> Även om MS börjar med lesioner i den vita substansen, ser man ofta engagemang av både kortikala och subkortikala strukturer. Han påpekade att en rad studier har visat att MR-undersökningar har prediktivt värde, till exempel corpus callosum-atrofi<sup>2</sup>, lesionsbörda<sup>3</sup> och skador i den gråa substansen<sup>4</sup>. Nya MR-metoder, som magnetization transfer ratio (MTR) och optisk koherenstomografi (OCT), är också värdefulla. Bland biomarkörer nämnde han särskilt neurofilament, som våra kollegor i Göteborg studerat under många år<sup>5</sup>. Mot slutet av sin föreläsning, nämnde Dr Thompson att vissa framsteg nåtts; ex-

empelvis visade en brittisk studie att statiner kunde ge en signifikant uppbromsning av hjärnatrofi vid sekundär progressiv MS.<sup>6</sup> Inom neuroprotektion har lamotrigin visat effekt på neurofilament och gångtid vid sekundär progressiv MS, och fenytoin har visat effekt på retinala nervfiberlagret vid akut synnervsinflammation. Under kongressen skulle vi för första gången komma att få ta del av data från en studie på primär progressiv MS, där ”primary endpoint” uppnåtts. Allra sist pekade Dr Thompson på ”Progressive MS Alliance”, en internationell sammanslutning av ett antal MS-organisationer med det uttalade målet att påskynda forskning om och framtagande av läkemedel för progressiv MS.

#### REPAIR AND REMYELINATION

*Professor Catherine Lubetzki* från Paris har arbetat med ”repair and remyelination” under många år och är välkänd för sina excellenta föreläsningar. Hon ledde en teaching course, ”Myelin regeneration and neuroprotection”, och höll

också en föreläsning med titeln ”Targets to promote remyelination”. Hon nämnde olika experimentella modeller, som har ökat vår insikt om de cellulära och axo-gliala mekanismer som svarar mot olika steg i reparationsprocessen. Ett högaktuellt forskningsområde som hon berörde var iPSCs (induced pluripotent stem cells). Shinya Yamanaka från Kyoto visade 2006 (och fick Nobelpris för detta 2012) att man kan programmera om hudceller från vuxna individer till pluripotenta stamceller eller iPSCs.<sup>7</sup> Dessa kan sedan manipuleras och utvecklas i olika riktningar till olika sorters celler, bland annat oligodendrocyter som kan transplanteras till ett demyeliniserat område, där de leder till remyelinisering. Dr Lubetzki beskrev också en metod som utvecklats för screening av ”pro-myelinating activity”. Man har identifierat sju molekyler som i nanomolar koncentration kan stimulera bildning av vuxna oligodendrocyter.<sup>8</sup> Två av dessa molekyler kan påverka bildning av myelin i kulturer av cerebellära vävnadsbitar. I *in vivo*-modeller har man kunnat påvisa remyelinisering i både möss och icke-humana primater.

#### LINGO-1 och anti-LINGO-1

Det har tidigare beskrivits att avklippta axoner i perifera nervsystemet bildar så kallade ”growth cones” från vilka axoner växer ut långsamt och återknyter till sitt målorgan. Avklippta axoner i det centrala nervsystemet (CNS) bildar också ”growth cones”, men detta resulterar inte i tillväxt, vilket man har tolkat som att någonting i CNS-miljön hindrar tillväxten.<sup>9</sup> En sådan faktor som beskrivits av *Sha Mi* kallas LINGO-1. När jag samtalade med *Sha Mi*, berättade hon, att hennes far var en aktad professor vid en akademi i Peking, som under kulturrevolutionen blev fråntagen sin akademiska position och skickad ut på landet som jordbrukare. ”That is when I left China”, förklarade *Sha Mi*. LINGO-1 är en praktisk förkortning av det mera mödosamma ”Leucine-rich repeat and Immunoglobulin domain-containing Nogo receptor-interacting protein-1”. Uppreglering av LINGO-1 har påvisats vid MS, Parkinsons sjukdom, glaukom och ryggmärgsskada, vilket tyder på att LINGO-1 fungerar som en bromskloss som motverkar reparationen av de pato-

Endpoint	ITT	PP
<b>Mean change in optic nerve latency (FF-VEP)<sup>a</sup>; affected eye at Week 24 vs. Baseline fellow eye</b>		
Placebo	20.83 ms	22.24 ms
Anti-LINGO-1	17.34 ms	14.69 ms
Treatment difference at Week 24 vs. placebo <sup>a</sup> (95% CI)	-3.48 ms (-10.61 to 3.65)	-7.55 (-15.12 to 0.01)
P value	.33	.05
<b>Mean percentage change in RNFL thickness (SD-OCT)<sup>b</sup>; affected eye at Week 24 vs. Baseline fellow eye</b>		
Placebo	-11.77%	-12.22%
Anti-LINGO-1	-15.66%	-16.98%
Treatment difference at Week 24 vs. placebo <sup>b</sup> (95% CI)	-3.89% (-9.70 to 1.92)	-4.76% (-11.26 to 1.74)
P value	.19	.15
<b>Mean change in RGCL/IPL thickness<sup>b</sup>; affected eye at Week 24 vs. Baseline fellow eye</b>		
Placebo	-9.90 $\mu$ m	-10.17 $\mu$ m
Anti-LINGO-1	-11.05 $\mu$ m	-11.93 $\mu$ m
Treatment difference at Week 24 vs. placebo <sup>b</sup> (95% CI)	-1.15 $\mu$ m (-4.51 to 2.21)	-1.76 $\mu$ m (-5.50 to 1.98)
P value	.50	.35
<b>Change in LCLA, 1.25% Sloan chart<sup>c</sup>; affected eye at Week 24 vs. Baseline</b>		
Placebo	8.1	7.2
Anti-LINGO-1	6.5	6.0
Treatment difference at Week 24 vs. placebo <sup>c</sup> (95% CI)	-1.6 (-6.9 to 3.6)	-1.2 (-6.6 to 4.3)
P value	.54	.66
<b>Change in LCLA, 2.5% Sloan chart<sup>c</sup>; affected eye at Week 24 vs. Baseline</b>		
Placebo	11.9	11.6
Anti-LINGO-1	11.0	10.8
Treatment difference at Week 24 vs. placebo <sup>c</sup> (95% CI)	-0.8 (-6.5 to 4.9)	-0.8 (6.7 to 5.2)
P value	.77	.80

CI = confidence interval. a) A decrease in latency (negative value) represents recovery; a negative difference vs. placebo indicates improved latency and therefore some treatment effect. b) A decrease (negative value) represents loss of retinal layers; as retinal thinning occurred very rapidly ( $\geq$  half before the first dose and all by the second dose), the difference vs. placebo represents the more severe AON evident in the anti-LINGO-1 treatment group. c) An increase in LCLA from Baseline represents recovery; a negative difference vs. placebo indicates a lack of treatment effect.

Tabell. RENEW-studien. Primära och sekundära endpoints vecka 24. Cadavid D, et al. AAN 2015\_P7.202.

logiska processerna. I en djurmodell av MS, experimentell allergisk encefalomyelit (EAE), har Sha Mi visat att en monoklonal antikropp mot LINGO-1 (anti-LINGO-1) mildrar symtomen, stabiliserar sjukdomen och leder till ökad remyelinisering (Bild 2).<sup>10</sup>

I en av de parallella sessionerna presenterades resultaten av en randomiserad, placebo-kontrollerad studie (RENEW) i tidigare friska personer med akut optikusneurit.<sup>11</sup> Totalt 82 personer randomiserades (1:1) och behandlades med intravenösa infusioner av anti-LINGO-1 (100 mg/kg) eller motsvarande placebo var fjärde vecka, sammanlagt 6 infusioner. "Primary endpoint" var "mean change in optic nerve laten-

cy" i det sjuka ögat vecka 24 jämfört med det friska ögat mätt med "full field VEP (visual evoked potential)". "Latency recovery" definierades som att det sjuka ögat var  $\leq 10\%$  sämre än det friska ögat vecka 24. Titeln på presentationen var dock missvisande. Behandling med anti-LINGO-1 var *inte* signifikant bättre än placebo i intention-to-treat (ITT)-populationen ( $p=0.33$ ). I per-protocol (PP)-populationen sågs en trend mot förbättring ( $p=0.05$ ). Vecka 32 var motsvarande värden i ITT-populationen  $p=0.07$  och i PP-populationen  $p=0.01$ . Sekundära endpoints, bland annat mätning av retinala nervfiberlagret med SD-OCT (spectral-domain optical coherence tomography) var inte heller sig-

nifikant bättre i anti-LINGO-1-gruppen (Tabell).<sup>12</sup> Däremot var andelen patienter i ITT-populationen som visade en återhämtning signifikant större i anti-LINGO-1-gruppen (53%) än i placebo-gruppen (26%) ( $p=0.0279$ ). Man bör kanske fundera över om myelinbildningen tar längre tid än man förmodat. För närvarande pågår en studie i MS med anti-LINGO-1.

#### MICROBIOTA – FRIEND OR FOE?

Mikrobiota (den normala tarmfloran) är ett aktuellt område vid flera autoimmuna sjukdomar. *Professor Reinhard Hohlfeld* från München höll en mycket uppskattad föreläsning på sitt karaktäristiska sätt och lockade till många skratt.

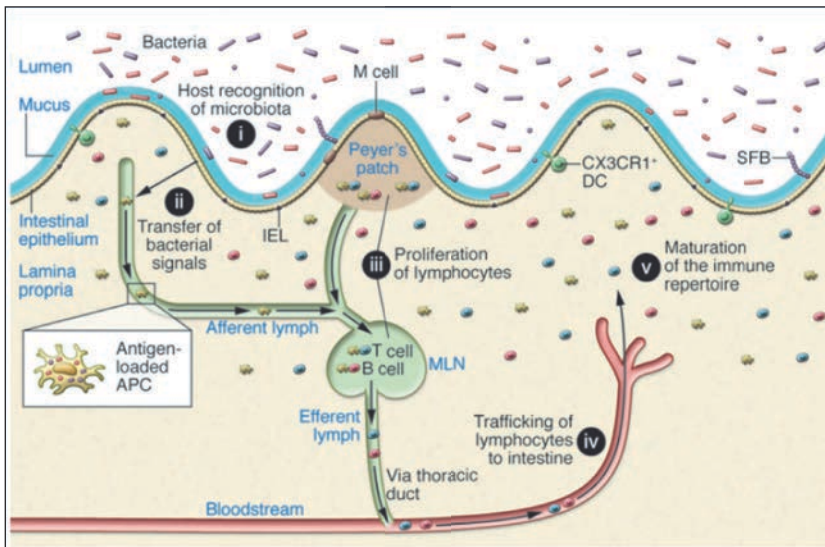


Bild 3. GALT – gut associated lymphatic tissue. Surana NK & Kasper DL. J Clin Invest 2014;124(19):4197-4202.

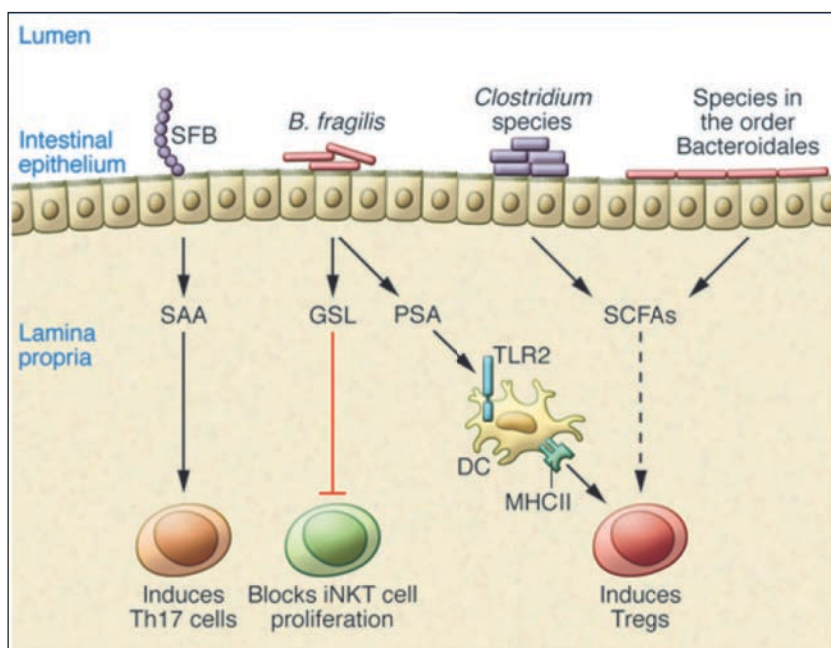


Bild 4. Bakteriefloren modulerar intestinala immunsystemet. SFB=segmented filamentous bacteria; SAA=serum amyloid A; GSL=glycosphingolipid; PSA=polysaccharide A; iNKT=invariant natural killer cells. Surana NK & Kasper DL. J Clin Invest 2014;124(19):4197-4202.

Han nämnde att människans tarm innehåller ”trillions of bacteria, more than 1,000 bacterial species, and they out-number human cells 10- to 100-fold”. Vikten är avsevärd, 1–2 kg! Människan får sin tarmflora vid födseln och kort därefter, och den förblir relativt konstant som ett ”microbial fingerprint”. Människan lever i symbios med sin tarmflora. När balansen blir störd, upp-

står dysbios och autoimmun sjukdom som inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), typ 1-diabetes, reumatoid artrit (RA) och kanske MS kan bli följden. Tarmens lymfatiska vävnad (GALT, gut associated lymphatic tissue) är viktig för vårt normala immunsystem, ett komplext ”defense and tolerance-regulating system”, som involverar specialiserade dendritiska celler (DCs) och intestinala

epitelceller (IECs). Dr Hohlfeld nämnde att mikrobiota bidrar till utvecklingen av immunsystemet och interagerar med GALT, både direkt med DCs och via IECs (Bild 3).<sup>13</sup> Vissa bakterier har specifika immunmodulerande effekter; som exempel nämndes SFB (segmented filamentous bacteria) som inducerar T-hjälparceller (Th17) och *B. fragilis* som inducerar regulatoriska T-celler (Tregs) (Bild 4). Möss i steril miljö (germ-free mice) får inte EAE, men när de flyttas till en normal miljö, utvecklar de EAE. Redan för 100 år sedan föreslog Metchnikoff ”fecal transplants” som behandling för IBD!<sup>14</sup> Idag är det väl dokumenterat att fekal transplantation kan vara livräddande i fall av terapiresistent infektion med *clostridium*. Man har därför diskuterat om ett modifierat mikrobiom skulle kunna påverka prognosen av MS. Dr Hohlfeld avslutade med att föreslå att man i varje behandlingsstudie borde frysa in feces-prover före och efter studien för senare analys.

#### FUNCTIONAL CONSEQUENCES OF RISK GENES

Vår danske kollega, Lars Fugger, professor i Oxford sedan 2004 och en utomordentligt framgångsrik forskare, har fått många internationella utmärkelser och till och med förlänats Danmarks finaste orden, Dannebrogen, av Drottning Margrethe! Han har fokuserat på translationell medicin och studier av funktionella konsekvenser av riskgener.<sup>15,16</sup> Han började sin föreläsning med att understryka att associationer mellan riskgener och komplexa sjukdomar som MS, inte har något prediktivt värde på grund av de små riskökningar varje polymorfi ger. I stället är det den funktionella konsekvensen av polymorfin som är betydelsefull genom att visa nya patogenesvägar som kan leda till nya ”targets” och ökad förståelse av sjukdomen. Han exemplifierade detta med kartläggningen och den funktionella förståelsen av en genetisk variant av en TNF-receptor.<sup>17</sup>

TNF $\alpha$  är en cytokin som är central för uppkomsten av inflammation. En polymorfi (single nucleotide polymorphism, SNP) i *TNFRSF1A*- (Tumor Necrosis Factor Receptor Superfamily, Member 1A) genen, som kodar för TNF-receptor 1 (TNFR1), ger en liten riskökning för MS (odds ratio 1.12).

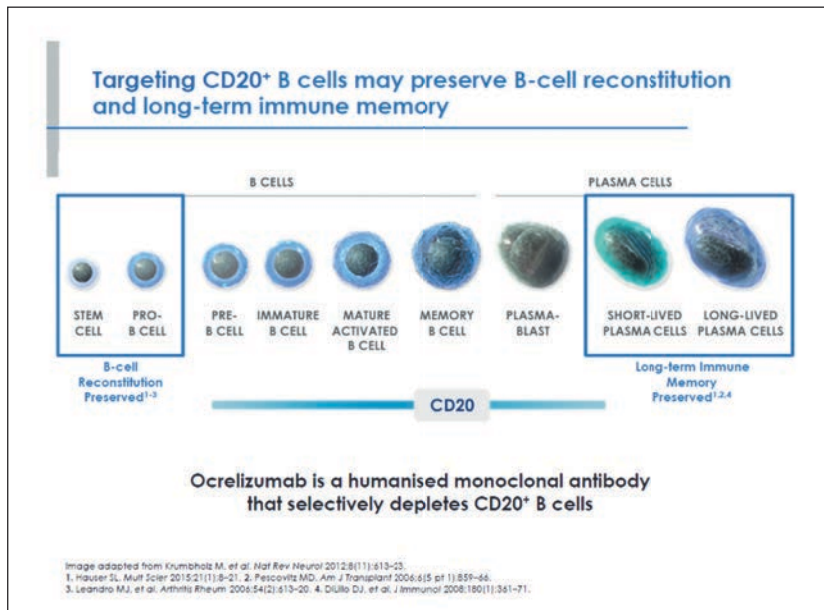


Bild 5. Targeting CD20+ B cells may preserve B-cell reconstitution and long-term immune memory. Montalban X, et al\_ECTRIMS 2015\_Barcelona\_ORATORIO\_#228.

*”Man har identifierat sju molekyler som i nano-molar koncentration kan stimulera bildning av vuxna oligodendrocyter.”*

Denna polymorfi resulterar i en isoform av TNFR1 som saknar exon 6 och får en TNF-antagonistisk funktion genom att den neutraliserar TNF. Man har visat att TNF paradoxalt nog har betydelse för dämpning av inflammation i nervsystemet i skarp kontrast mot dess roll vid reumatoid artrit. Detta kan förklara varför MS-patienter försämras av anti-TNF-terapi.

Den polymorfi, som orsakar den ökade risken för MS, saknas hos personer med andra autoimmuna sjukdomar som reumatoid artrit, psoriasis och Crohns sjukdom. TNF-hämmare är mycket framgångsrika som behandling av dessa sjukdomar, men en ovanlig biverkan till behandlingen är insjuknande i MS eller optikusneurit. Sannolikt har benägenheten att insjukna i en demyeliniserande sjukdom demaskerats av behandlingen med TNF-hämmare. Detta visar att en naturlig genetisk variant och en behandlingsmetod kan ha samma ”target”, men storleken på deras effekt skiljer sig åt.

Lars Fugger rapporterade sedan nya data avseende enzymet TYK2, tyrosine kinase 2. En variant av TYK2 finns hos cirka 5 procent av vår befolkning och ger en minskad risk att insjukna i MS och en hel rad av inflammatoriska sjukdomar. Kinaser är enzym som överför en fosfatgrupp från ATP till proteiner i en cell. Fosforylering är viktig för kommunikationen inne i cellen och fungerar som en ”on/off”-knapp för många cellulära funktioner. TYK2-signalering är viktig för pro-inflammatoriska cytokiners effekt i cellen. En japansk patient med autosomal recessiv total brist på TYK2 har beskrivits, TYK2<sup>-/-</sup>, vilket resulterade i ett karaktäristiskt hyper-IgE-syndrom (HIES): atopisk dermatit, hög nivå av cirkulerande IgE samt recidiverande kutana stafylokockinfektioner.<sup>18</sup> Lars Fugger visade att substitution av en enda aminosyra i TYK2 – prolin till alanin – får betydande funktionella konsekvenser. Knock out-möss (TYK2<sup>-/-</sup>) är resistent mot EAE, liksom möss där man med Crisp-teknologi fört in

den humana TYK2-varianten (TYK2<sup>ala/ala</sup>) med substitution av prolin till alanin. Substitutionen medförde en betydligt lägre cytokinsignalering i cellen. Frågan som han då ställde var, om människor med samma substitution – prolin till alanin – också var resistent mot autoimmun sjukdom. För att svara på detta analyserades ett mycket stort antal prover från en genbank. 124.002 individer hade den normala TYK2<sup>pro/pro</sup> allelen och autoimmuna sjukdomar i förväntad frekvens. 12.462 personer hade TYK2<sup>ala/pro</sup> allelen med en substitution och bland dessa personer förekom autoimmuna sjukdomar men risken var lägre än förväntad. Endast 284 individer var homozygota för substitutionen prolin till alanin (TYK2<sup>ala/ala</sup>) och de uppvisade mycket låg risk för autoimmun sjukdom, analogt med knock out-mössen. Av stort intresse var att den varianten inte medförde ökad infektionskänslighet. Resultatet av arbetet visade således en betydande funktionell konsekvens och skyddande effekt av en substitution av en enda aminosyra. Dessutom innebär resultaten att man skulle kunna nedmodulera TYK2 med exempelvis lågmolekylära farmaka och få en dämpning av inflammatorisk sjukdom som följd, utan att infektionsbenägenheten förändras.

#### ANTI-CD20 TERAPI MOT PROGRESSIV MS

En av de sista presentationerna – och med stor förväntan emotsedd – gavs av kongressens president, *professor Xavier Montalban* från Barcelona, som informerade om resultaten av en fas 3-studie, ORATORIO, där patienter med primär progressiv MS behandlats med en monoklonal antikropp riktad mot CD20, ocrelizumab (Bild 5).<sup>19</sup> Föregående dag hade *professor Steve Hauser* från San Francisco presenterat positiva data från två andra studier med ocrelizumab, OPERA I och II, i patienter med skovvis förlöpande MS.<sup>20</sup> ORATORIO var en dubbelblind, placebo-kontrollerad fas 3-studie med 732 patienter, randomiserade 2:1 till ocrelizumab eller placebo. Behandlingen gavs som två intravenösa infusioner med 14 dagars intervall var 24:e vecka under 96 veckor. Primary endpoint, ”12-week confirmed disability progression”, visade 24 procents mins-



Invigningen av ECTRIMS 2015 med mänskliga torn – "castell" – en katalansk tradition. Foto: Zoran Karadak.

kad risk för progression med aktiv behandling jämfört med placebo ( $p=0.0321$ ). Även "24-week confirmed disability progression" visade en signifikant skillnad ( $p=0.0404$ ) till förmån för aktiv terapi. Dessutom var minskningen av volymen T2-lesioner och "reduction in the rate of whole brain volume loss" signifikant bättre ( $p<0.0001$  och  $p=0.0206$ ) i gruppen som fått behandling med ocrelizumab. Resultaten i alla endpoints var samstämmiga. Bland biverkningarna fanns inga opportunistiska infektioner. I placebo-armen förekom två tumörer (0,8%; en cervixcancer in situ och en basalcancers), medan det i ocrelizumab-armen fanns 11 tumörer (2,3%; fyra fall av bröstcancer, en endometrieccancer, ett lymfom, ett histiocytom, en pankreascancer samt tre fall av basalcancers). Detta är den första studien i patienter med primär progressiv MS där aktiv behandling genomgående givit signifikant bättre resultat än placebo.

#### SLUTORD

ECTRIMS 2015 i Barcelona slutade således i en positiv anda och vi kan hoppas att Alan Thompson får rätt i den optimistiska avslutningen i sin ECTRIMS-lecture om progressiv MS: "We can see the light in the tunnel".

*Tack till Professor Tomas Olsson som granskat delar av manuskriptet.*



**MAGNHILD SANDBERG-WOLLHEIM**  
Docent i neurologi, Lunds universitet, överläkare vid neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Lund  
magnhild.sandberg\_wollheim@med.lu.se

*Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Har erhållit konsultarvoden för föreläsningar och deltagande i expertgrupper och kommittéer från Actelion, Biogen, Genzyme, Merck Serono, Novartis, Roche, TEVA. Styrelseledamot i Active Biotech.*

#### REFERENSER:

1. Dutta R & Trapp BD. *Progr Neurobiol* 2011; 93(1):1-12.
2. Kalincik T, et al. *PLoS One* 2012; 7(11):e50101.
3. Popescu V, et al. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(10):1082-1091.
4. Filippi M, et al. *Neurology* 2013; 81(20):1759-1767.
5. Gunnarsson M, et al. *Ann Neurol* 2011; 69(1):83-89.
6. Chataway J, et al. *Lancet* 2014; 383(9936):2213-2221.

7. Takahashi K & Yamanaka S. *Cell* 2006; 126(4):663-676.
8. Najm FJ, et al. *Nature* 2015; 522(7555):216-220.
9. Mi S, et al. *Nature Neuroscience* 2004; 7(3):221-228.
10. Mi S, et al. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40(10):1971-1978.
11. Aktas O, et al. Anti-LINGO-1 monoclonal antibody BIIB033 improves optic nerve latency in acute optic neuritis: primary efficacy analysis of the RENEW study. *ECTRIMS 2015*; #165.
12. Cadavid D, et al. Efficacy analysis of the anti-LINGO-1 monoclonal antibody BIIB033 in acute optic neuritis. *The RENEW trial. AAN* 2015; P7.202.
13. Surana MK & Kasper DL. *J Clin Invest* 2014; 124(10):4197-4203.
14. Metchnikoff E. *The Prolongation of Life: Optimistic Studies*. New York NY: G.P. Putnam's Sons; 1908.
15. Fugger L, et al. *Nature Rev Immunol* 2009; 9(6):408-417.
16. Fugger L, et al. *New Engl J Med* 2012; 367(225):2370-2371.
17. Gregory AP, et al. *Nature* 2012; 488(7412):508-511.
18. Minegishi Y, et al. *Immunity* 2006; 25(5):745-755.
19. Hauser S, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis; *ECTRIMS 2015*, #190.
20. Montalban X, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis; *ECTRIMS 2015*, #228.