

Lars Edvinsson

I mål! Efter närmare 40 års forskning kunde Lars Edvinssons upptäckt av hur neuropeptiden CGRP kopplar till migrän resultera i en ny grupp läkemedel mot sjukdomen.

har valt att gå sina egna vägar

En kandidat för Nobelpriset i medicin? Ja, det tycker i alla fall många kollegor om Lars Edvinssons upptäckt av hur neuropeptiden CGRP spelar en nyckelroll vid migrän och Hortons huvudvärk. I sommar väntar hans parallella område, strokeforskning, på de första kliniska försöken.

– Det är som detektivarbete fast inom neurobiologi. Det blåser nya vindar, säger han.

Han är en flitig pendlare, Lars Edvinsson, professor i experimentell kärlforskning vid Lunds universitet. Två dagar i veckan finns han på plats vid Rigshospitalet i Köpenhamn. Som klinikchef vid danska Center of Excellence in Stroke Research och Glostrup Research Institute – som han för övrigt var med och grundade 2007 – har han en toppmodern forskarpark till sitt förfogande i vartdera landet.

– Bron är väldigt förnuftig. Det tar en timme att resa från dörr till dörr.

Någon tanke på att flytta från Lund har han inte, även om universitet i USA lockar med rejäla forskningsanslag. I Lund har han alla de informella nätverk som rätt vad det är leder till nya tankar och samarbeten. Han och familjen bor kvar i den lägenhet som köptes i slutet av 1970-talet, nära och bra till universitetssjukhuset. Visst talas det mycket jobb därhemma ("Jag är lite miljöskadad, jag lever ju i detta"). Hustrun Marie-Louise forskar om hjärtsvikt och yngste sonen Jacob jobbar med sin avhandling runt smärtemekanismer och migrän i Köpenhamn.

– Den äldsta sonen Johan jobbar inom försvarsmakten och är mycket forsknings- och samhällsintresserad. Han började läsa biomedicin, men kom på att hans hjärta fanns inom ett annat fält, säger Lars.

Lars forskning om hur neurotransmittorn CGRP är förknippad till migrän gav honom stiftelsen Forska!Sveriges utmärkelse 2018. Sedan dess har amerikanska läkemedelsmyndigheten, FDA, godkänt sex migränmediciner som är ett direkt resultat av upptäckterna. Vissa medel lindrar det akuta anfall, andra tas förebyggande.

Men vi tar det från början.

LIVET SOM LÄKARE STARTADE I LUND

Lars Edvinsson växte upp i Malmö med ett passionerat förhållande till handboll och fotboll, något som hållit i sig. Pappan

drev en bensinstation och modern en konfektyraffär; familjen kände väl till slitet med att jobba sju dagar i veckan. De bestämde sig för att stötta Lars då han efter gymnasiet ville studera till läkare och bli släktens första akademiker.

– Ett jättefint minne är hur far telegraferade antagningsbeskedet till mig under en skidsemester i Österrike. Jag blev jublande glad, precis som när jag första dagen gick på grusgången upp mot Anatomen i Lund. Yes, där började livet. Jag har kanske inte jobbat mindre än vad mina föräldrar gjorde, men jag gör det av lust och hängivenhet till forskningen och läkaryrket.

Efter två terminer sökte han sommarjobb och provade först lyckan inom neuroanatomi, en kurs som läkarstudenterna precis avslutat. Lars knackade på. "Jag tycker hjärnan är spännande, finns det något för mig här som jag kan forska på?" "Inom det här området är allt färdigforskat, det finns inget mer att göra", blev svaret, men Lars fick rådet att istället söka sig till histologen.

– Där undersöktes innehåll i nervtrådar och det var ett enormt driv. Det fanns plats för mig och jag arbetade inledningsvis tillsammans med en neurokirurg som mätte trycket i hjärnan; han undersökte hur förutsättningarna för patienter med vattenskalle kunde förbättras. Jag hade fallenhet och löste några av hans problem, så efter sju terminer hoppade jag av studierna och började forska på heltid.

FORSKNINGSINTRESSET HAR ALLTID VARIT STORT

Det kom att ta fem år innan Lars gick tillbaka till läkarstudierna, nu som docent i histologi vid Lunds universitet.

– Jag hade fått ett stort internationellt nätverk och hade jobbat i Paris och Glasgow, och jag hade ett eget labb med doktorander. Samtidigt fortsatte jag spela handboll på SM-nivå men fick sätta stopp för att följa med på turneringar, där räckte faktiskt inte tiden till. 1980 var jag färdig läkare, fem

är senare specialist i klinisk farmakologi och efter ytterligare tre år också i intern medicin.

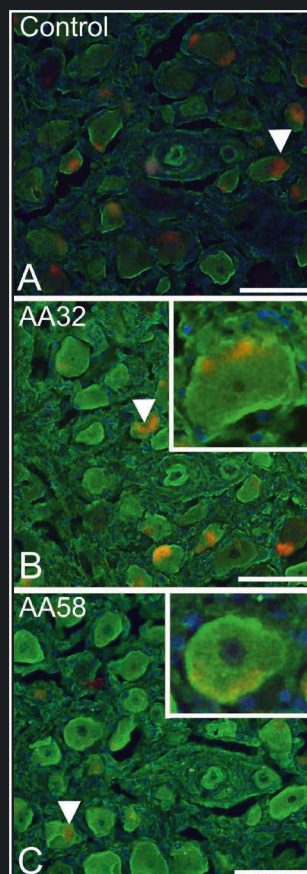
Forskningsintresset kommer inifrån. Han drivs av nyfikenhet plus glädjen i att tänka i nya banor, att klura ut pusselbitarnas inbördes placering och kanske upptäcka något oväntat i bilden. Just nu väntar hans strokeforskning på kliniska försök i Köpenhamn, något han hoppas kunna sätta igång runt sommaren. Forskningsresultat och patentansökningar tas tillvara i bolaget Edvince, men de pengarna hans upptäckter genererar ser han inte mycket av. De hamnar hos de läkemedelsbolag och riskkapitalister som är villiga att satsa.

– Men vad ska jag med pengar? Jag vill forska. Forskning tar lång tid, det finns inga snabba klipp. Och varje dag får jag mail från människor som fått ett nytt liv tack vare migränmedicinen, det är sådant som får mig att fortsätta.

UPPTÄCKTEN AV CGRP

Att migrän skulle bli ett av Lars huvudområden var inte planerat. I sitt avhandlingsarbete såg han på hur hjärnans blodflöde regleras och vilka nervtrådar som var inblandade. Då han fann att blodkärlen försörjdes med perivaskulära nervtrådar fortsatte han med att undersöka vilka dessa var, vilka signalsubstanser de innehåller och varifrån de kommer. Speciellt intressanta visade sig de sensoriska nerver som utgår från trigeminusgangliet vara.

Lars började också få inbjudningar till "Migraine Trust"-konferenser i London.



Översta kontrollbilden (A) innehåller inga antikroppar och visar ingen specifik färgning i trigeminusganglion-neuroner, satellitglioneuroner eller i fibrerna. I (B) och (C) finns antikroppar, vilket ger färgning i de flesta nervceller. Antikropparna visar på så sätt att merparten av neuronerna i trigeminusgangliet har CGRP-receptorer.

Nu försöker Lars Edvinsson och forskarteamet att hitta förklaring till varför det är nästan tre gånger fler kvinnor än män som har migrän. Forskarna har funnit att trigeminusneuronerna innehåller såväl oxytocin- som östrogenreceptorer. Dessa kan nå trigeminusgangliet från cirkulationen, då denna struktur saknar blod-hjärnbarriär. Således kan svängningarna i hormonerna hos kvinnor påverka smärtsignaleringen som till stor del regleras av CGRP-mekanismer.





Migrän är den vanligaste neurologiska sjukdomen. Idag lider runt 14 procent av världens befolkning av migrän, och enbart i Sverige är över en miljon invånare drabbade.



Lars Edvinsson har en hel pärm full med brev från personer som blivit hjälpta av de nya läkemedlen, som dessutom har fördelen att ha få biverkningar. De fungerar däremot inte för alla. Hos 25 procent av patienterna upphör anfällen, 50 procent upplever förbättringar medan 25 procent inte märker någon skillnad.

Dear Dr. Edvinsson

We have been made aware of your outstanding work.

Our 19 year old son has been experiencing severe headaches since he started school. He has been seeing a neurologist in Sweden. We're currently seeking a second opinion about his condition.

He has been taking Flunarizine for close to two years. We wished to ask if you would be able to provide us with all of his medical records. In the current Covid environment we would appreciate your assistance.

Thanks for your consideration and help.

Best,

”I trigeminusgangliet på botten av skallens insida tas känselintryck från skallen och ansiktet emot och vidarebefordras till smärtcentra i hjärnan.

”kan du inte komma hit och berätta vad du gör, det kan ju ha med migrän att göra?”. Så jag satt där och lyssnade på det senaste inom migrän och lärde mig mer och mer. Till slut började jag få den synen på det hela.

– På 1980-talet ansågs migrän orsakas av en inflammation och substansen P troddes ligga bakom. När jag letade molekyler till hjärnans blodkärl och hittade CGRP – som upptäcktes första gången 1982 – tänkte jag först inte alls på att koppla den till migrän. Istället undrade jag vad den hade för funktion vid reglering av hjärnans cirkulation, säger Lars.

I trigeminusgangliet på botten av skallens insida tas känselintryck från skallen och ansiktet emot och vidarebefordras till smärtcentra i hjärnan. CGRP (kalcitonin gen-relaterad peptid) är en av hjärnans skyddsmekanismer som vid reduktion av blodflödet frisätts för att hålla högt normalt flöde. Skallens blodkärl kontrolleras av sensoriska fibrer som känner av smärta och omyeliniserade C-fibrer innehåller CGRP, medan tunt myeliniserade Aδ-fibrer innehåller CGRP-receptorelement. Tillsammans förmedlar de olika typer av information till hjärnan.

– Med tiden upptäckte vi att CGRP är en av de mest kärllidande endogena substanserna. När trigeminusnerven utsöndrar CGRP vidgas sammandragna blodkärl, en reflex som skyddar hjärnan från blodbrist om kärlen kring hjärnan dragit ihop sig för länge. Samtidigt blir kärlen enormt smärtkänsliga. 1985 skrev jag en artikel om att den här molekylen och att dess roll skulle kunna vara något som påverkar migrän.

MIGRÄN ÄR EN DYR SJUKDOM

Migrän är den vanligaste neurologiska sjukdomen och räknas som nummer sju bland de mest invalidiserande sjukdomarna med stora socioekonomiska konsekvenser. Kostnaderna för sjukfrånvaron dominerar och endast en mindre del hänförs till sjukhusvård och läkemedelskostnader.

Sjukdomen kan beskrivas som en kronisk episodisk störning och delas in i fem huvudkategorier, där de två viktigaste och vanligaste är migrän med och utan aura.

De återkommande attackerna av smärta varar oftast 4–72 timmar och de flesta patienter behandlar enbart akut sina anfall av migrän.

I dag lider runt 14 procent av världens befolkning av migrän, drygt två tredjedelar är kvinnor. Enbart i Sverige är över en miljon drabbade. Kraftig huvudvärk, illamående, kräkningar och överkänslighet mot ljud och ljus hör till ett typiskt migränanfall. Vissa drabbas bara några få gånger i livet, men upp till tre procent har minst två anfall i månaden med flera dagars huvudvärk per gång. De värst drabbade har fler dagar med migrän än utan, vilket klassas som kronisk migrän.

Den underliggande orsaken till migrän har länge ansetts orsakad av kärllidning och ödem i blodkärlens väggar. Till många drabbades lättnad kom migränläkemedel med triptaner i början av 1990-talet. Dessa binder och stimulerar se-



50 nyheter som förändrar våra liv. 2018 fanns Lars Edvinssons forskning runt CGRP och de nya migränläkemedlen bland tidskriften Times lista över årets 50 mest banbrytande upptäckter.

rotoninreceptorer, framför allt i kraniets artärer, vilket får arterioler och artärer att dra ihop. Nyare studier har förändrat denna förenklade bild; triptaner dämpar också aktiviteten i trigeminus och reducerar frisättning av CGRP. Nya studier av bland annat Arne May i Hamburg har klart visat att dagen före ett migränanfall aktiveras centra i hypothalamus (prodrom fas). Detta följs av bland annat en aurasfas där blodflöde i cortex reduceras och med smärta som involverar hjärnstammen och trigeminussystemet.



Och 17 maj 2018, efter närmare 40 år forskning, kunde patienter få de första nya läkemedlen med vilka det går att förebygga migränanfall.

EN UDDA FÅGEL BLAND MIGRÄNFORSKARE

Lars och hans kollegor förstod tidigt att för att kunna mäta den exakta halten av CGRP vid ett migränanfall måste mätningen ske nära smärtområdet.

– 1990 gjorde vi de första studierna med migränpatienter som sökte akut. Blodproverna togs i jugularisvenen nära trigeminussystemet. Vi såg att det bara var CGRP som frisattes under smärtan, inget annat. Det var klockrent. Studierna gjordes om 1993 och nu gav vi även patienterna en triptan som kommit ut på marknaden. Då syntes att under påverkan av medicinen sjönk halten av CGRP och blev normal, samtidigt som smärtan försvann.

Lars fick inte mycket uppmärksamhet för sina studier, fast han kunde visa hur halten av CGRP steg kraftigt i blodet vid migränanfall och sjönk till normala nivåer när anfallet gick över.

– Jag berättade om mina fynd vid olika konferenser. Deltagarna sa artigt att ”det ser ju intressant ut, men vi tror dig inte”. Det vara bara substans P som gällde, större delen av forskningsfältet gick ut på detta, men vårt forskarteam trodde inte på det utan fortsatte att bygga på med nya resultat. Vi hade ju tydliga data från våra studier. Jag kunde inte förstå att andra forskare inte insåg sambandet, men det var väl så mycket pengar som satsats på substans P och triptaner.

Det skulle dröja till slutet av 1990-talet innan idéerna om substans P förkastades. Studie efter studie visade då att de substans P-blockerare som läkemedelsindustrin forskat fram inte hade någon effekt. Från sitt laboratorium i Lund kunde Lars säga ”vad var det jag sa”, och nu började sökarljuset istället riktas mot hans forskning. De fynd som tagits fram i lundalaboratoriet kunde också bekräftas av andra, och flera läkemedelsbolag skapade oberoende av varandra en serie av små CGRP-receptorblockerare i syfte att bryta det akuta migränanfallet.

– Det är tur jag fått leva så länge att jag har fått se hur det utvecklats, konstaterar Lars.

BAKSLAG OCH FRAMGÅNGAR

År 2000 tog flera läkemedelsföretag kontakt, bland annat Merck. 300 kemister tillsattes för att få fram små molekyler, så kallade gepanter, som blockerade CGRP-receptorn. 2006 gjordes de första kliniska testerna, bland annat vid kliniken i Lund.

– Patienterna var lyriska, det var perfekt för akut behandling. Alla kliniska försök som genomfördes visade sig effektiva utan några svåra biverkningar.

Medlet skulle lanseras 2009 under en konferens i Philadelphia. Utanför Philadelphia Museum of Art står en staty av boxaren ”Rocky Balboa”, och på ett foto syns Lars segervisst lyfta nävarna bredvid den filmiske boxaren. Det visade sig vara för tidigt. Några månader senare kom beskedet att av 2.000 patienter som hade tagit medicinen dagligen under tre månader i förebyggande syfte, visade tio av dem reversibla öknningar i leverenzymmer. Alla försök lades på is.

– Det var väldigt tråkigt förstås men jag fortsatte istället att fördjupa vår kunskap om migrän och lade mer kraft på att undersöka stroke.

2010 hade tekniken med antikroppar kommit igång på allvar. Nu kunde migränforskningen kring CGRP styra in på ett nytt spår; från tidigare gepanter som lindrar vid akut migränanfall till monoklonala antikroppar för behandling av episodisk och kronisk migrän. Och 17 maj 2018, efter närmare 40 år forskning, kunde patienter få de första nya läkemedlen med vilka det går att förebygga migränanfall. Framgången ledde till att flera läkemedelsbolag satsade på migränmedel med antikroppar. När Merck pausade försöken med gepanter hade dessutom andra läkemedelsföretag köpt ut patenten och löst problemet med leverpåverkan. I dag finns sex godkända läkemedel designade för att förhindra att CGRP når receptorn; endera genom att blockera receptorn eller bindas till själva CGRP. Två är gepanter i tablettform mot akut migrän, fyra är förebyggande med monoklonala antikroppar. Patienter med episodisk eller kronisk migrän tar en spruta i månaden och hos en femtedel försvinner migränen helt. Drygt hälften får bra effekt med kortare anfall som kommer betydligt mer sällan.

KVINNOR MEST DRABBADE – VARFÖR?

I en tjock pärm förvarar Lars Edvinsson de brev och mail han får från patienter. En kvinna som haft kronisk migrän i 20 år skriver: ”Har nu tagit Amigovig sedan 15:e september och har inte haft en enda dag med huvudvärk sedan dess. Ni har säkert hört det förut; men jag kan inte tro det är sant och jag vågar inte ens hoppas på att det kommer att fortsätta så här. Livet är plötsligt något annat, det går att planera och leva fullt ut varje dag”.

Hos en femtedel av patienterna uteblir däremot effekten.

– Varför vet vi inte. I den del av hjärnan där det finns mycket CGRP finns också en mängd andra signalsubstanter som kan vara inblandade. Vi jobbar med fler intressanta molekyler och gräver i dem för att kunna förstå exakt hur de fungerar. Nu pågår också undersökningar om det går att



kombinera triptan och gepant vid akut migrän och läkemedelsfirmorna ser på om det fungerar att ta gepanter varje dag som profylax, säger Lars.

Smakar det så kostar det. Medicinen kostar 50.000 kronor per patient och år men det beräknas å andra sidan spara in 300.000 kronor i minskade sjukskrivningar och liknande.

– Sjukvården stretar emot eftersom det blir dyrt. Patienten betalar sin del men resten av räkningen hamnar på kliniken där siffrorna blir röda. Det är Försäkringskassan som tjänar de 300.000 kronorna, det borde finnas ett utjämnningssystem så samhällets kostnader gick ihop, menar Lars.

Majoriteten av personer med migrän är kvinnor, ett faktum som väckt forskarnas intresse. Vad ligger bakom?

– Om det vore något genetiskt skulle det sitta på X-kromosomen. Det har gjorts massor med genetikstudier men inget hittas där, istället har vi tittat på östrogen och oxytocin. Vi har hittat receptorer för både östrogen och oxytocin i trigeminusgangliets C-fibrer och A δ -fibrer. Kvinnor får sina attacker när hormonerna droppar strax innan de ska få sin menstruation, så nu ser vi närmare på vilket sätt östrogen och oxytocin kan reglera CGRP i smärtsystemet.

Forskarna räknar med två typer av migrän, där den ena sker via svängningar i hormoner och den andra kanske är en ärftlig variant.

– Nu söker vi pengar till studier om det hormonella inflytandet. Jag tror att när man väl klurat ut hur det hänger sam-

Stroke är ytterligare ett forskningsområde, främst de mekanismer som är involverade i subaraknoidalblödning.

”Målsättningen är att få fram ett medel som förhindrar bildning av kärlsammandragande receptorer och vasospasmen och på så sätt förbättra prognosen för patienterna.

man kommer det att gå att hitta sätt att hjälpa även menstruationsrelaterad migrän. Det finns flera nya hormonella molekyler i detta som vi håller på med.

FORSKNING KRING SUBARAKNOIDALBLÖDNINGAR

Hela tiden har Lars och hans forskarteam även undersökt stroke och då främst de mekanismer som är involverade i subaraknoidalblödning. Då ett av hjärnans blodkärl brister vid ett aneurysm kan bristningen tätas genom intravaskulär coiling av en neurointerventionist, och spindelvävs massa fylls på intravaskulärt. Patienter som överlever den första blödningen kan däremot få nya skador då hjärnans blodkärl drar ihop sig, så kallad vasospasm. Detta sker inom några dagar och leder till syrebrist och förlust av hjärnceller, ”delayed cerebral ischemia, DCI”.

Då kärlet spricker och blod kommer ut runt hjärnan blir blodtrycket lika högt i hjärnutrymmet som i kärlen. Venerna kan inte skicka ut något blod från skallen och då flödet blir noll aktiveras ett molekyllärt system i kärlväggen, ”shear stress” reduceras och aktiverar extracellulär matrix-molekyler. Om blodflödet återkommer överlever patienten, om det stryps blir det en permanent hjärnskada.

– Det finns 1.500 olika mediciner och metoder som går ut på att skydda nervcellen, men de har i oräkneliga kliniska studier visat sig inte fungera. Vi måste ha tillbaka blodflödet först. Vid subaraknoidalblödningar har vi undersökt blodflödet i 20 olika områden i hjärnan, och sett att det går ner till 40 procent av det normala och cellerna dör. På molekyllär nivå aktiveras extracellulär matrix i kärlväggen, och transkriptionsfaktorer talar om för generna att bilda kärlsammandragande receptorer.

Målsättningen är att få fram ett medel som förhindrar bildning av kärlsammandragande receptorer och vasospasmen och på så sätt förbättra prognosen för patienterna. Ett framforskat läkemedel, en transkriptionshämmare, beviljades särskild läkemedelsstatus av FDA 2017 och av EMA 2018. Kliniska försök på patienter i Köpenhamn beräknas starta till sommaren och första resultaten kan komma i slutet av 2022.

– Vår medicin går ut på att hämma transkriptionen, och den måste ges 6–8 timmar efter blödningen. När receptorererna väl bildats finns ingen återvändo.

Forskning som lett fram till medicinen har tagit 20 år. 20 år av framsteg, stickspår och återvändsgränder.

– Har jag gjort rätt är det ett paradigmskifte. Det är ett helt nytt synsätt och jag har länge drömt om att öppna för nya sätt att behandla stroke. Under tiden vi forskat har vi dessutom lärt oss fantastiskt mycket om smärtmekanismer. Hur ser det ut på andra ställen i kroppen? Utmaningarna har definitivt inte tagit slut.



MARIE SKOGLUND, frilansjournalist
Foto: Lina Haskel