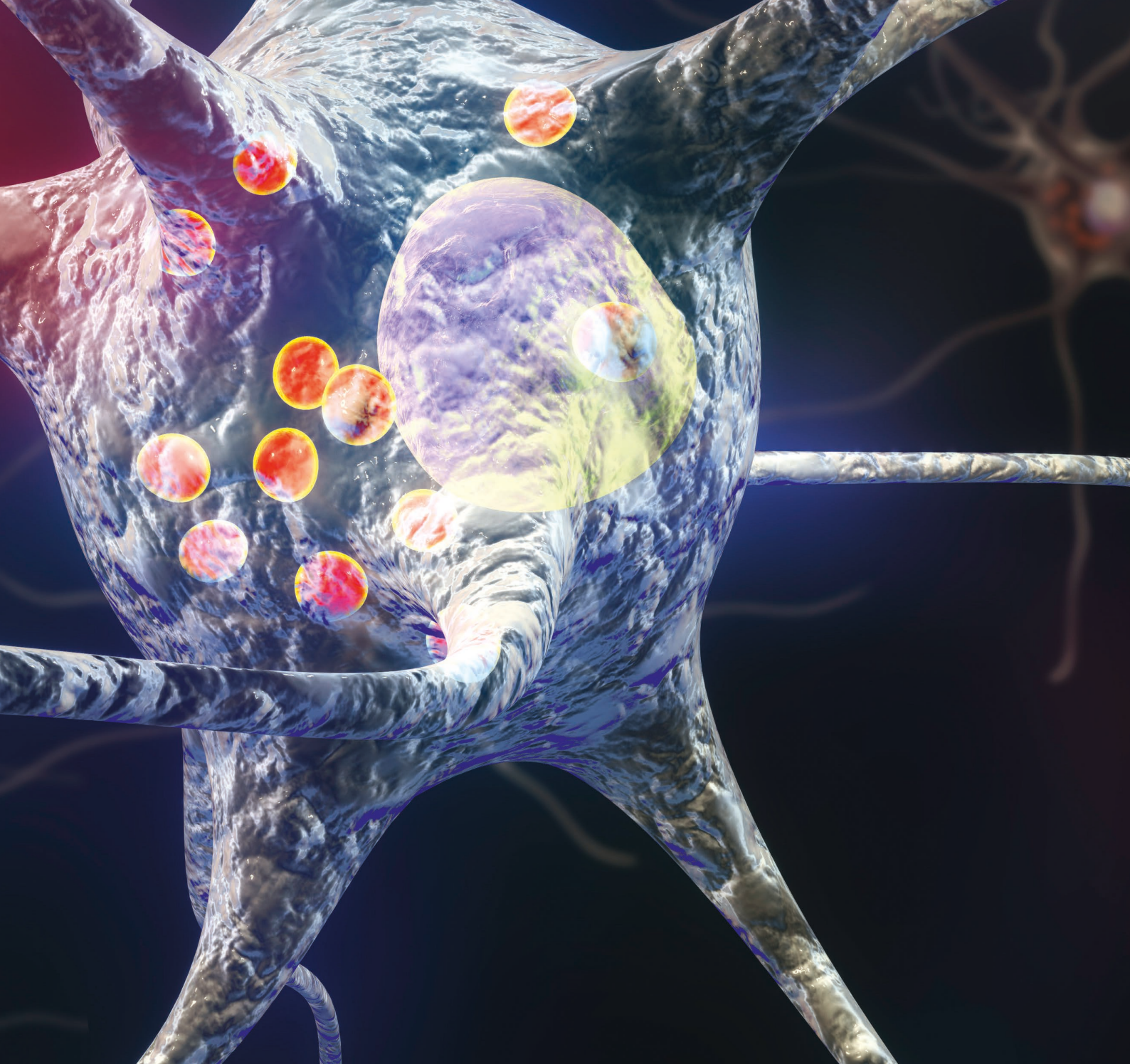


Antigenpresentation kan påverka risk och förlopp av **Parkinsons sjukdom**

Hur påverkar immunsystemet Parkinsons sjukdom? Behövs det för att hålla våra hjärnor friska, eller bidrar det till ett förvärrat sjukdomsförlopp. I denna artikel av **Filip Bäckström**, doktorand vid Lunds universitet, kan du läsa mer om hans forskning som går ut på att studera inflammatoriska processer i djurmodeller av Parkinsons sjukdom. Syftet är att identifiera inflammatoriska processer som kan bli måltavlor för att förbättra behandlingsmöjligheterna för sjukdomen.

Parkinsons sjukdom är den vanligaste neurodegenerativa sjukdomen efter Alzheimers och drabbar ungefär 1 procent av befolkningen över 65 års ålder. I Parkinsons sjukdom sker en progressiv degeneration av dopaminerga nervceller i de basala ganglierna vilket orsakar motoriska symtom såsom nedsatt rörelseförmåga, stelhet och skakningar. Även icke-motoriska symtom såsom depression, förstoppning och lågt blodtryck är vanliga vid Parkinsons sjukdom.

Patologiskt karaktäriseras Parkinsons sjukdom av proteinaggregat bestående av framför allt alfa-synuklein i nervceller. Dessa proteinaggregat tros i sin tur vara en av anledningarna till neurodegenerationen då cellulära funktioner som aktiv transport och autofagi kan störas. År 2003 presenterade Braak och kollegor en hypotes att aggregering av alfa-synuklein startar i *nervus vagus* eller i *nucleus olfactorius anterior* (steg 1–2); för att sedan stegvis spridas till *medulla oblongata*,

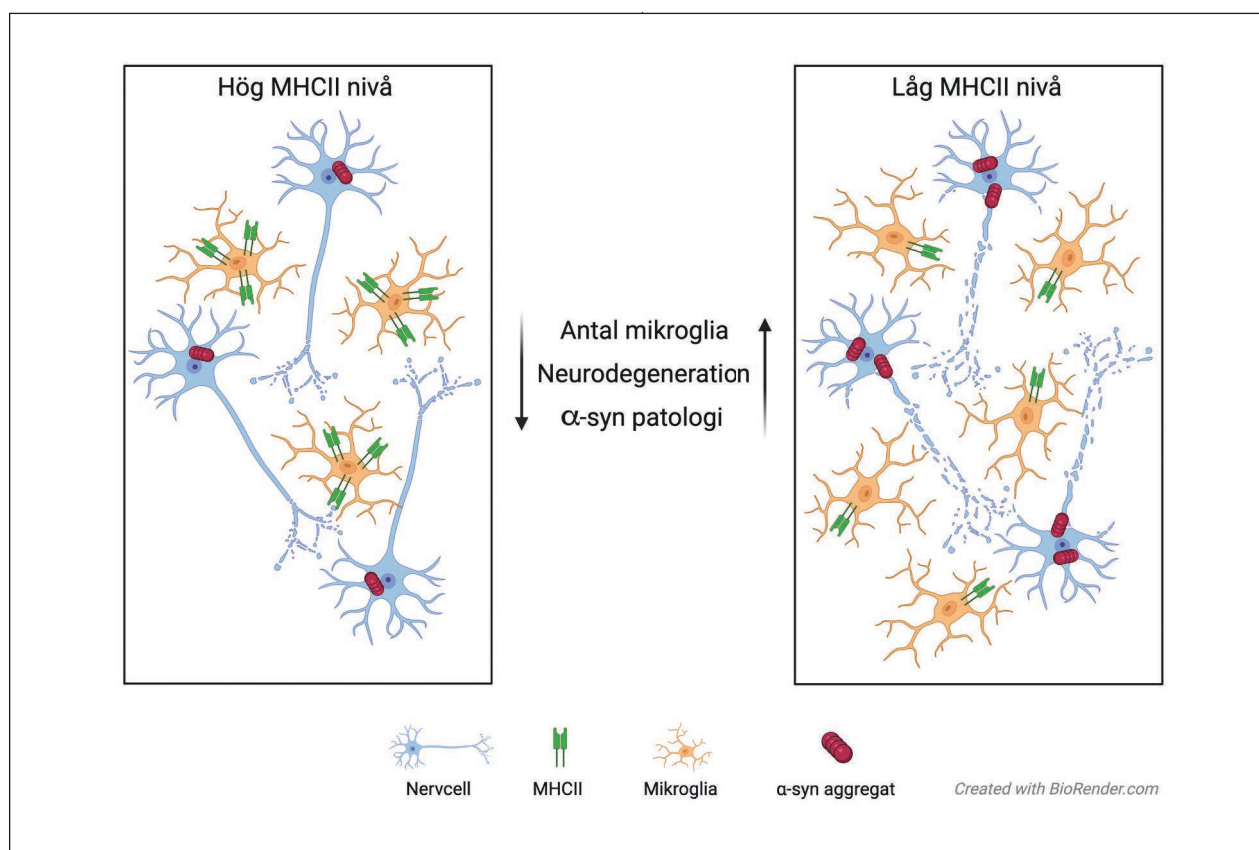


pons, *mesencephalon* (steg 3–4), där de dopaminerga cellkärnorna återfinns, och slutligen nå hjärnbarken (steg 5–6).¹ Denna hypotes lade grunden för en mängd kommande studier där man visade att aggregerat alfa-synuklein kan spridas mellan nervceller och påskynda ytterligare alfa-synuklein-aggregering i den mottagande cellen. Även kliniska fynd styrker hypotesen, då aggregerat alfa-synuklein återfunnits i dopaminerga transplantat 11–16 år efter transplantation.² Denna process kallas prionlik spridning, eftersom skadade proteiner inducerar felveckning och aggregering av normala former av proteinet.

Uppskattningsvis är det endast hos 1–5 procent av alla som drabbats av Parkinsons sjukdom där sjukdomen kan härledas till nedärvda genetiska mutationer (familjär Parkinsons sjukdom). Istället orsakas Parkinsons sjukdom i de allra flesta fall av en kombination av genetiska variationer, miljö och livsstil

(idiopatisk Parkinsons sjukdom). Genom så kallade genomiska associationsstudier, där man jämför alllelfrekvenser mellan en patientpopulation och en kontrollpopulation, har man lyckats identifiera flera olika enbaspolymorfier som påverkar risken för Parkinsons sjukdom. År 2019 publicerades en stor metastudie baserat på flera tidigare genomiska associationsstudier där 90 enbaspolymorfier identifierades som förklarade ungefär 15–35 procent av risken att drabbas av idiopatisk Parkinsons sjukdom.³ I studien ingick information om alllelfrekvenser från cirka 38.000 parkinsonpatienter och 1,4 miljoner kontroller. Ett av de genområden där riskalleler identifierades var HLA-D. HLA-D kodar för histokompatibilitetskomplex II (MHCII), ett protein som har en nyckelroll i det specifika immunsystemet.

Redan i slutet på 1980-talet såg man att förekomsten av alfa-synuklein-aggregering korrelerade med aktivering av



Figur 1. Schematisk sammanfattning av parkinsonmodellen. De kongena rättorna med lägre MHCII-nivå (till höger) har mer påtaglig neurodegeneration och alfa-synuklein-patologi jämfört med bakgrundsstammen som har högre MHCII-nivåer (till vänster). Antalet MHCII+ mikroglia är fler hos de kongena rättorna (till höger), däremot är antalet MHCII-molekyler färre per cell.

hjärnans antigenpresenterade celler, mikroglia.⁴ Utöver aktiverade mikroglia har förhöjda nivåer av pro-inflammatoriska cytokiner i blod och cerebrospinalvätska samt infiltration av T-lymfocyter i hjärnan observerats i Parkinsons sjukdom. Där finns alltså en tydlig koppling mellan patologin i Parkinsons sjukdom och inflammatoriska processer. När mikroglia blir aktiverade ändras de morfologi från att ha många långa utskott som effektivt kan söka igenom närliggande områden för olika signaler till en mer svullen morfologi. Vid aktiveringen uppregleras också olika proteiner, däribland MHCII. MHCII sammanlänkar det medfödda immunsystemet med det adaptiva genom att presentera främmande antigen till T-lymfocyter för att få en specifik immunrespons. Trots att det neuroinflammatoriska svaret i Parkinsons sjukdom har varit känt under årtionden dröjde det ända till 2017 innan de första bevisen för förekomsten av alfa-synuklein-specifika T-lymfocyter kom.⁵ Detta fynd betyder både att MHCII kan binda och presentera alfa-synuklein-peptider på antigenpresenterade celler (mikroglia, makrofager eller dendritiska celler) och att alfa-synuklein-autoreaktiva T-lymfocyter kan aktiveras av dessa. Vilken betydelse dessa processer har för uppkomst och progression av Parkinsons sjukdom är dock okänt.

FRÅGESTÄLLNING OCH HYPOTES

I min forskning studerar jag hur naturligt förekommande variationer i gener som reglerar immunsystemet påverkar risk

och progression av Parkinsons sjukdom. Mer specifikt undersöker jag hur det inflammatoriska svaret påverkas vid Parkinsons sjukdom samt hur uttrycket av MHCII påverkar aggregering av alfa-synuklein, spridning av alfa-synuklein mellan nervceller och graden av neurodegeneration. Baserat på våra resultat från experimentella studier i råttor vet vi bland annat att ett lägre uttryck av MHCII bidrar till förvärrad progression såsom ökad spridning av alfa-synuklein-patologi och ökad neurodegeneration. En hypotes är att det adaptiva inflammatoriska svaret medierat av T-lymfocyter reduceras och därmed hanteras inte aggregerat alfa-synuklein lika effektivt vilket bidrar till att fler nervceller degenererar över tid.

METOD

Då mitt fokus är att studera effekten av naturligt förekommande genetisk variation använder vi oss av en kongen rättstam istället för de vanligt förekommande knockout-modellerna där man helt slår ut en specifik gen. De kongena rättorna vi använder har en enbaspolymerfi i promotorn för genen som kodar för MHCII-transaktivatorn (CIITA), ett protein som reglerar uttrycket av MHCII både hos gnagare och människor. Hos människor finns en homolog till denna enbaspolymerfi som påverkar risken att drabbas av inflammatoriska sjukdomar som multipel skleros och reumatoid artrit.⁶ Utöver denna polymerfi är de kongena rättorna helt genetiskt identiska. På detta vis kan vi på ett mer fysiologiskt relevant sätt (jämfört med knockout-modeller) specifikt studera ef-

fekten av CIITA och MHCII på parkinsonlik sjukdom experimentellt. Genom att kombinera injektion av en viral vektor som överuttrycker humant alfa-synuklein i dopaminerga nervceller i *substantia nigra* med en injektion av aggregerat alfa-synuklein, två veckor senare, som kan agera som tidigare nämnda "prioner" kan vi efterlikna alfa-synuklein-patologi, neurodegeneration och inflammatoriskt svar som observerats hos individer med Parkinsons sjukdom.

PRELIMINÄRA RESULTAT

Genom att undersöka mRNA- och proteinnivåer av MHCII och CIITA har vi sett att de kongena råttorna har ett lägre uttryck av dessa gener och proteiner men däremot är antalet MHCII-positiva mikroglia fler, något vi tror är en kompensatorisk effekt.⁷ Genom histologisk undersökning av dopaminerga nervceller har vi observerat att neurodegenerationen och spridningen av alfa-synuklein till andra områden i hjärnan är mer påtaglig i den kongena stammen som har lägre MHCII-uttryck.⁸ Då vi tidigare har fokuserat på mikroglia, neurodegeneration och alfa-synuklein-patologi stude- rar vi nu effekter av CIITA och MHCII på det adaptiva immunsystemet i Parkinsons sjukdom. Vi har valt att karaktärisera de större populationerna av immunceller i hjärnan och blodet i råttmodellen. För att kategorisera immuncellerna fokuserar vi på proteiner som återfinns i den immunologiska synapsen mellan antigenpresenterande celler och T-lymfocyter.

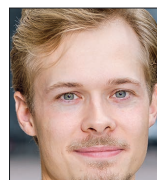
Eftersom vi använder oss av flödescytometri som är en känsligare metod jämfört med histologisk analys kan vi identifiera mindre skillnader och få information om ett större antal immunceller jämfört med studier av vävnadssnitt. Vi har med denna teknik bland annat observerat att den kongena råttstammen med lägre grundnivåer av MHCII har ett större antal mikroglia redan innan injektion av alfa-synuklein-vektorn och aggregerat protein, något vi inte kunde observera i våra tidigare projekt.

Som en uppföljning till vår pågående studie planerar vi att göra funktionell karaktärisering av alfa-synuklein-specifika T-lymfocyter och hur de skiljer sig baserat på en naturlig variation av MHCII-nivåer på antigenpresenterande celler. Genom att isolera mikroglia ifrån vår parkinsonmodell och sedan odla dessa tillsammans med isolerade T-lymfocyter kan vi undersöka hur aktiveringen av T-lymfocyterna påverkas av MHCII-nivån. Här tror vi, som tidigare nämnts, att lägre CIITA-/MHCII-nivåer ger ett sämre T-lymfocytsvar alternativt färre alfa-synuklein-specifika T-lymfocyter i cirkulationen. Liknande funktionella studier kan utföras på immunceller isolerade från parkinsonpatienter, för att undersöka effekten av MHCII-polymorfier som är korrelerade till ökad risk av Parkinsons sjukdom.

SLUTSATS/FRAMTIDSASPEKT

I flera årtionden har vi känt till att det inflammatoriska svaret är centralt i patogenen av Parkinsons sjukdom och neuroinflammation är ett fält som får mer och mer uppmärksamhet. Enbaspolymorfier i CIITA-genen är sedan tidigare kända att påverka inflammatoriska sjukdomar hos människan. Våra experimentella data visar att naturlig variation i CIITA/

MHCII påverkar neurodegeneration, alfa-synuklein-patologi och mikrogliaaktivering och vi undersöker nu påverkan på det adaptiva immunsystemet. Immunogenetiska studier som dessa är ett viktigt verktyg för att identifiera biologiska processer som kan moduleras för att påverka sjukdomsförloppet och förbättra prognosen för individer med Parkinsons sjukdom.



FILIP BÄCKSTRÖM

Doktorand, Institutionen för experimentell medicinsk vetenskap och Institutionen för kliniska vetenskaper, Lunds universitet
filip.backstrom@med.lu.se

REFERENSER

1. Steiner JA, Quansah E & Brundin P. The concept of alpha-synuclein as a prion-like protein: ten years after. *Cell and Tissue Research* 2018; 373, 161–173. <https://doi.org/10.1007/s00441-018-2814-1>.
2. Li J-Y, Englund E, Holton JL, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. *Nature Medicine* 2008; 14:501–503. <https://doi.org/10.1038/nm1746>.
3. Nalls MA, Blauwendraat C, Vallerga CL, et al. Identification of novel risk loci, causal insights, and heritable risk for Parkinson's disease: a meta-analysis of genome-wide association studies. *The Lancet Neurology* 2019; 18:1091–1102. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30320-5.
4. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE & McGeer EG. Reactive microglia are positive for HLA DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology* 1988; 38(8):1285. DOI: 10.1212/WNL.38.8.1285.
5. Sulzer D, Alcalay R, Garretti F, et al. T cells from patients with Parkinson's disease recognize α -synuclein peptides. *Nature* 2017; 546:656–661. <https://doi.org/10.1038/nature22815>.
6. Swanberg M, Lidman O, Padyukov L, et al. MHC2TA is associated with differential MHC molecule expression and susceptibility to rheumatoid arthritis, multiple sclerosis and myocardial infarction. *Nat Genet* 2005; 37:486–494. <https://doi.org/10.1038/ng1544>.
7. Jimenez-Ferrer I, Jewett M, Tontanahal A, et al. Allelic difference in Mhc2ta confers altered microglial activation and susceptibility to α -synuclein-induced dopaminergic neurodegeneration. *Neurobiology of Disease* 2017; 106:279–290. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2017.07.016>.
8. Jimenez-Ferrer I, Bäckström F, Dueñas-Rey A, et al. The MHC class II transactivator modulates seeded alpha-synuclein pathology and dopaminergic neurodegeneration in an in vivo rat model of Parkinson's disease. *Brain, Behavior, and Immunity* 2021; 91:369–382. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.10.017>.