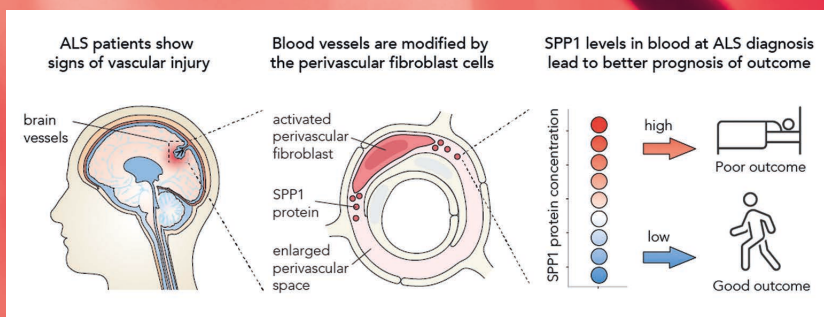


Oväntad roll hos vaskulära celler vid ALS-neurodegeneration

Amyotrofisk lateralskleros (ALS) är en allvarlig degenerativ neuromuskulär sjukdom med okända orsaker. Neuronerna som styr musklerna går gradvis förlorade, vilket leder till förlamning och så småningom till döden, ofta på grund av andningssvikt, inom två till fem år från diagnosen. Även om de definierande diagnostiska egenskaperna hos ALS fokuserar på degenerering av övre och nedre motorneuroner, förblir ursprunget till sporadiska sjukdomssymtom mycket debatterat inom neurovetenskapen. Forskare vid Karolinska Institutet har nyligen upptäckt att perivaskulära fibroblaster blir aktiva före uppkomsten av neuroinflammation och neuronal celldöd vid ALS. Läs mer i denna artikel av Dr **Sebastian Lewandowski**, Karolinska Institutet.

ALS-patienter har en mycket varierande förväntad livslängd, vilket komplicerar tolkning och design av kliniska prövningar. Denna kliniska variation beror sannolikt på en underliggande komplexitet av celltypsfunktioner inom det centrala nervsystemet, vilket kan modifiera nettoöverlevnaden. I motsats till de ofta analyserade mekanismerna inom neuronerna, studerar vi celler i hjärnans blodkärl. Då hjärnans blodkärl levererar syre och näringsämnen och tillåter immuncellinfiltration, kan de sannolikt påverka tidpunkten för sjukdomsdebut och överlevnad hos ALS-patienter. Min forskargrupp har nyligen upptäckt att perivaskulära fibroblaster blir aktiva före uppkomsten av neuroinflammation och neuronal celldöd vid ALS.¹ Vi visade att dessa



fibroblaster stör cerebrala blodkärls-strukturer och att ökningen av specifikt fibroblastprotein SPP1 i blodplasma hos ALS-patienter kan ge en bättre förutsägelse av kort överlevnad än ökningen av etablerade neurofilament-härledda biomarkörer.

HJÄRNANS BEROENDE AV BLODKÄRL
Hjärnans funktion är beroende av konstant och exakt blodflödesdynamik, eftersom den har det högsta behovet av energi men saknar förmågan att lagra denna. Aktiva neuroner och astrocyter kommunicerar med blodkärl och modulerar flödet i en process som kallas

neurovaskulär koppling. En avbruten kommunikation mellan nervceller och kärl kan därför få dramatiska konsekvenser vid neurodegenerativa sjukdomar.^{2,3} Oberoende grupper har visat att hjärnor hos ALS-patienter visar tecken på minskat blodflöde,⁴ minskat glukosupptag,⁵ samt ökade perivaskulära utrymmen⁶ och infiltration⁷ som korrelerar med sjukdomens svårighetsgrad. Dessa kliniska symtom tyder på att vaskulär skada uppstår i hjärnan hos ALS-patienter, men dess cellulära mekanismer förblir mestadels oförklarade. I en frisk hjärna hålls vaskulära celler samman i en tät funktionell enhet och interagerar direkt med astrocyter och neuroner. Våra resultat tyder på att blodkärlen i tidiga stadier av ALS blir störda av förstörade perivaskulära utrymmen och att deras kontakt med andra hjärnceller går förlorad. Detta ökade avstånd mellan kärl och astrocyter kan leda till minskat blodflöde, glukosupptag och kan intensifiera svårighetsgraden av ALS.

VARFÖR STUDERAR SÅ FÅ FORSKARE BLODKÄRL VID ALS?

ALS är en neurodegenerativ sjukdom och symtomen syns när nerverna börjar förlora sina neuromuskulära förbindelser med skelettmuskulerna. Därför är det naturligt för ALS-forskare att fokusera mest på den neuronala dysfunktionen. De genetiska faktorer som har identifierats för ALS pekar också på gener involverade i neuronal funktion eller aktivitet. Därmed hamnade neuronerna i fokus för majoriteten av ALS-forskare. En annan aspekt att tänka på är att ALS är ett ganska litet forskningsfält. Som jämförelse finns det fler forskare som studerar Alzheimers sjukdom och ALS-fältet är fortfarande för litet för att bättre utforska de icke-uppenbara faktorerna förutom neuroner, såsom blodkärl. Vissa ALS-forskare studerar neuroinflammation där mikroglia celler induceras av skador på neuroner. Denna neuroinflammation inträffar dock ganska sent i sjukdomsprocessen och vi har visat att blodkärlen verkar reagera mycket tidigare.

VARFÖR ÄR BLODKÄRLENS ROLL I ALS ÖVERRASKANDE?

Dessa fynd var oväntade av två skäl. För det första visade de att vaskulära celler

och perivaskulära fibroblaster blir aktiva långt före de tidigaste neurologiska symtomen i en musmodell av ALS. Dessa fibroblastceller upptäcktes först nyligen, och deras funktion är fortfarande mycket omdiskuterad. Denna studie är en av de första som visar att dessa fibroblaster i hjärnan bidrar till tidiga sjukdomsstadier i ALS. För det andra har ALS-patienter en mycket oförutsägbart livslängd vid diagnos, vilket komplicerar kliniska prövningar och vi visade att mätning av vaskulära skadeproteiner som SPPI kan förbättra dessa förutsägelser. För närvarande kan proteinet neurofilament, mätt i cerebrospinalvätskan hos patienter, användas som en biomarkör för överlevnad med relativ precision. Men de blodkärlsproteinerna som vi hittade är bättre överlevnadsprognoser än neurofilament och kan mätas i blodplasma, vilket är smidigare än provtagning av cerebrospinalvätska.

NYA PERSPEKTIV PÅ ORSAKEN TILL ALS

Från och med nu kommer det att vara viktigt att förfinna beskrivningen av mekanismer vid presymptomatiska stadier av ALS. Eftersom de vaskulära fibroblastcellerna var den första inducerade celltypen under tidig ALS, tyder detta fynd på att detaljerade studier av blodkärlshärledda mekanismer bör vara ett stort fokus för att öka förståelsen av sjukdomens ursprung. Denna upptäckt belyser också den oväntade rollen av perivaskulära fibroblastproteiner för överlevnadsprognos. Inkluderandet av biomarkörer för vaskulär skada i tidig sjukdomsuppföljning kan förbättra överlevnadsprognos vid sjukdomsdebut och följaktligen design och utvärdering av kliniska prövningar. Tillsammans kan dessa nya verktyg hjälpa till att omvärdera etiologin vid ALS och ge information om lämpliga framtida terapeutiska strategier. Vi menar att aktiviteten hos de nyupptäckta perivaskulära fibroblastcellerna kan förutsäga ALS-patienters överlevnad och tillhandahålla en ny konceptuell ram för att omvärdera definitioner av orsaken till ALS.

REFERENSER

1. Månberg A, et al. Altered perivascular fibroblast activity precedes ALS disease onset. *Nat Med* 2021; 27:640–646.
2. Lewandowski SA, Fredriksson L, Lawrence DA & Eriksson U. Pharmacological targeting of the PDGF-CC signaling pathway for blood–brain barrier restoration in neurological disorders. *Pharmacol Ther* 2016; 167:108–119.
3. Iadecola C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron* 2017; 96:17–42.
4. Rule RR, Schuff N, Miller RG & Weiner MW. Gray matter perfusion correlates with disease severity in ALS. *Neurology* 2010; 74:821–827.
5. Van Laere K, et al. Value of 18fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *JAMA Neurol* 2014; 71:553–61.
6. Ding J, et al. Large Perivascular Spaces Visible on Magnetic Resonance Imaging, Cerebral Small Vessel Disease Progression, and Risk of Dementia. *JAMA Neurol* 2017; 74:1105.
7. Rizzo F, et al. Cellular therapy to target neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis. *Cell Mol Life Sci* 2014; 71:999–1015.



Foto: Ulf Srinborn

SEBASTIAN LEWANDOWSKI

Senior forskare, Institutionen för klinisk neurovetenskap och Centrum för molekylär medicin, Karolinska Institutet
sebastian.lewandowski@ki.se



Framsida av Nature Medicine, vol. 27, nummer 4 april 2021, med hänvisning till publikationen av Månberg et al. Illustrationen visar platsen för perivaskulära fibroblastceller i blodkärlen och bildandet av ett förstört perivaskulärt utrymme.