

**Mikroglia skyddar  
hjärnor med  
hjälp av prisat  
återvinningssystem**



Hjärnans förmåga att läka degenerativa och inflammatoriska skador är av stor betydelse för både individens och samhällets välbefinnande, särskilt med tanke på den ökande livslängden med en önskan om bevarad kognitiv och fysisk kapacitet. Autofagi, som belönades med Nobelpriset 2016, är en intracellulär process som liknas vid en återvinningsstation och har som funktion att anpassa och bevara välmående celler och vävnader vid olika typer av metabola och inflammatoriska utmaningar. Mer kunskap om detta kan leda till bättre behandlingsmöjligheter vid progressiv MS. Läs mer i denna artikel av **Rasmus Berglund**, post-doc vid Karolinska Institutet och ST-läkare neurologi, Karolinska sjukhusen.



**Mikroglia är hjärnans** inneboende immuncell med varierande karaktär, associerad med de flesta sjukdomar i det centrala nervsystemet (CNS). Vi och andra har visat hur denna process är avgörande vid det läkande som upptag och hantering av skräp i vävnaden utgör.<sup>1</sup> Flera nya studier tyder på en viktig roll för autofagi gällande cellulär plasticitet som respons vid olika typer av patologi.<sup>2</sup> Stimulering av autofagi i dessa celler kan vara en möjlig strategi för att främja hälsosamma processer vid inflammatoriska och degenerativa sjukdomar i nervsystemet som progressiv multipel skleros (MS), där behandlingsmöjligheterna för närvarande är mycket begränsade.

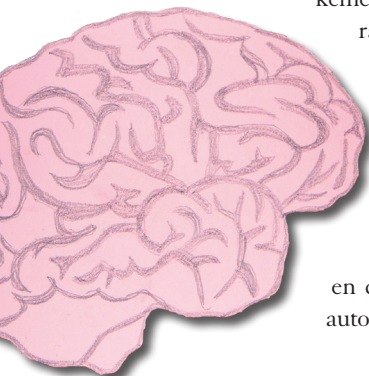
#### AUTOFAGI – NEDBRYTNING AV SKRÄP OCH ANPASSNING AV ÄLDREDE CELLER

Skadliga eller överflödiga proteiner och organeller utgör en utmaning för kroppens långlivade celler. För dessa celler spelar autofagi en viktig roll genom att dessa skadliga komponenter kan brytas ned och dessutom återvinnas för nya funktioner. Tidigare trodde man att denna process främst svarade på energibrist, då den nedreglerade cellens energibehov genom att bryta ned mitokondrier och frigöra energisubstrat. Under de senaste decennierna har emellertid den cellulära rollen expanderat till att inkludera exekutiva och reglerande immunologiska funktioner. Autofagi har med detta visat sig vara en komplex funktion både i reglering, uppdrag och utförande. Denna process har dock gemensamt attribut i form av en intracellulär vesikel med dubbla membran kallad autofagosom och en uppsättning proteiner som i varierande grad är exklusiva för autofagi.

Med stigande ålder ackumuleras bland annat proteinaggregat och läckande mitokondrier i kroppens celler. Detta tros bero på nedreglerad autofagi samt vad som sannolikt är mer avgörande – att åldrande celler medför ökad belastning när predisponerande faktorer och mutationer leder till felaktigt veckade proteiner samtidigt som oxidativ stress skadar organeller och lipider. Dessa degraderas med autofagi för att förhindra skador på celler och organ, men eventuellt räcker cellernas kapacitet inte till. Kopplat till detta är de inflammatoriska och degenerativa processer som ökar med stigande ålder, där både orsaker och konsekvenser enligt allt fler studier motverkas av en fungerande autofagi.<sup>3</sup>

#### KAN ÖKAD AUTOFAGI GE LÅNGT LIV MED FRISKARE HJÄRNOR?

Många studier i olika arter har visat att stimulering av autofagi leder till längre liv. Till exempel förlänger läkemedelsbehandling med autofagi-inducerande Rapamycin och överuttryck av autofagigenen Atg5 livslängden hos möss med flera månader. Motsatt leder blockering av autofagi till kortare liv. Många av hälsofrämjande livsstilsfaktorerna med vetenskaplig bäring, såsom fasta och träning, har inducerat autofagi som en central mekanism och mutationer i autofagigener är sällan förenliga med liv.



**Många läkemedel har visat sig ha betydande påverkan på autofagi, även om denna insikt har framkommit utanför de molekylära behandlingsmål man tänkt sig.**

Vi saknar dock randomiserade interventionsstudier gällande livslängd och läkemedel som specifikt inducerar autofagi.<sup>4</sup>

Gener som kodar för proteiner som är viktiga för bildandet av autofagosomer är kopplade till flera åldersrelaterade neurologiska sjukdomar, inklusive Alzheimers och Parkinsons sjukdom.<sup>3</sup> Felaktig eller otillräcklig autofagi har ofta visat sig leda till ansamlingar av patognomona proteinaggregat vid dessa sjukdomar där dysfunktion i samma process i mikroglia leder till att hanteringen av dessa skadliga proteiner brister samt att den immunologiska aktiveringen inte harmoniserar med uppgiften.

#### MEN VARFÖR FINNS DÅ INTE REDAN BEHANDLINGAR INRIKTADE PÅ AUTOFAGI?

Många läkemedel har visat sig ha betydande påverkan på autofagi, även om denna insikt har framkommit utanför de molekylära behandlingsmål man tänkt sig. Ett tydligt exempel är Metformin, som hämmar den välkända autofagibromsen mTOR (mammalian target of rapamycin) och genom detta inducerar autofagi, vilket har skyddande effekter mot experimentell inflammation, neurodegeneration och cancer. Rapamycin, som används för immunsuppression efter organtransplantation, har också uppvisat liknande positiva effekter, men har också belastande biverkningar.

När det gäller neurodegenerativa tillstånd stöter autofagi-inducerande mediciner dock på samma utmaningar som andra läkemedelsstudier – behandlingen behöver börja innan sjukdomen manifesterar sig och symtomen blir märkbara. Detta gäller särskilt för behandlingar inriktade på nervceller, medan mer plastiska och proliferativa celler som mikroglia kan vara mer lämpliga som behandlingsmål. Med autofagi som ett växande och viktigt begrepp upptäcker vi att många av de läkemedel vi redan använder har en betydande inverkan på denna process. För autofagispecifik finjustering med mål att realisera en hälsofrämjande agenda krävs ytterligare forskning och sannolikt vidare utveckling av nya eller modifierade läkemedel.

#### MIKROGLIA – NYA KUNSKAPER OM EN CELL MED MÅNGA FUNKTIONER

Det centrala nervsystemet, bestående av hjärnan och ryggmärgen, är ett så kallat immunprivilegerat organ, vilket innebär att blod-hjärnbarriären begränsar immunsystemets tillgång till detta område genom kapillärer med selektiv genomsläpplighet. CNS har dock sitt medfödda immunförsvar, där mikroglia utgör den centrala komponenten. Forskning kring mikroglia har historiskt varit begränsad eftersom dessa

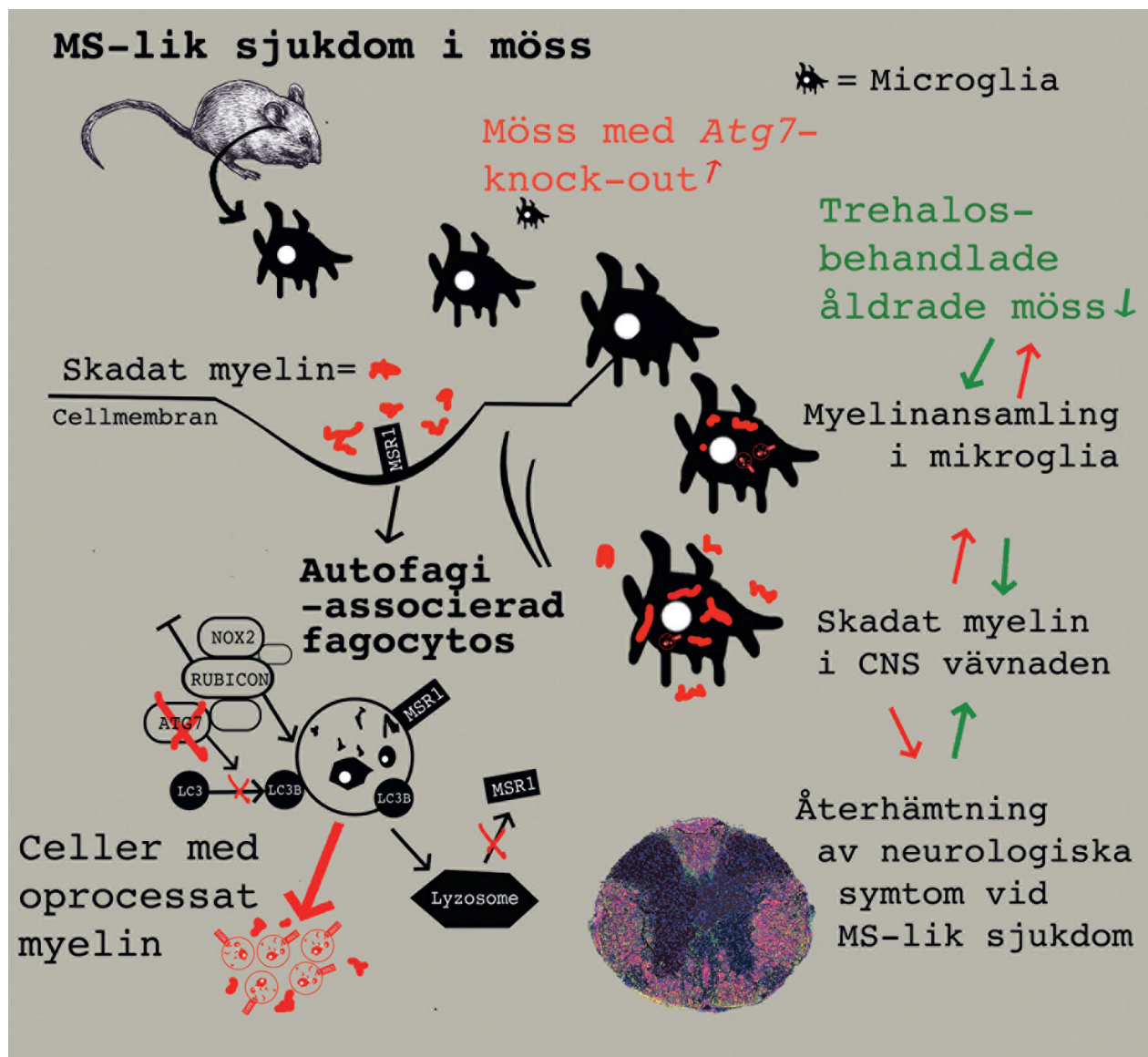


Bild 1. Grafiskt abstrakt från Berglund et al, Science Immunology, 2020.<sup>1</sup>

celler svårigen kunde särskiljas från celler från benmärgen av monocytursprung som infiltrerar hjärnan vid till exempel MS-skov. Sedan 2010 har dock metoder för att särskilja dessa myeloida celler gradvis utvecklats, då forskning visade mikroglia's embryonala ursprung i gulesäcken.<sup>5</sup>

Både makrofager av monocytursprung och mikroglia producerar inflammatoriska mediatorer och fagocyterar mikroorganismer med mera. Medan celler av monocytursprung återfinns i hjärnan och ryggmärgens parenkym när blodhjärnbarriären öppnas under inflammatoriska förhållanden, återfinns mikroglia alltid i parenkymet. Mikroglia är utöver en immuncell också en glial cell med funktioner som nervcellerna och andra gliala celler behöver för att tillsammans upprätthålla ett friskt fungerande nervsystem.

Ett exempel på en vital funktion hos mikroglia är att fagocytera överflödiga neuronala synapser vilket är extra viktigt under hjärnans utveckling.<sup>6</sup> Mutationer som påverkar mikroglia populationen i kvantitet eller funktion leder till be-

gränsad utveckling av CNS och resulterar bland annat i kognitiv nedsättning, epilepsi och för tidig död.

Sjukdomen MS är en autoinflammatorisk sjukdom där kroppens immunförsvar angriper nervceller och axonens skyddande myelin. Denna skadliga process behandlas framgångsrikt i dag med läkemedel som hämmar eller eliminerar det adaptiva immunförsvarets B- och T-celler. Parallellt med denna inflammation pågår neurodegenerativ process som inte direkt påverkas av infiltrerande B- och T-celler. Detta kan leda till att sjukdomen övergår i en progressiv fas med ökande neurologiska handikapp. Den neurodegenerativa komponenten av patologin är i dag inte specifikt behandlingsbar vilket eventuellt kan ha sin förklaring i att en kartläggning av genetik bakom MS-sjukdomen visade att cirka hälften av alla så kallade riskgener har högre uttryck i mikroglia än i andra immunceller och celler i CNS.<sup>7</sup>

Det pågår i dag flera läkemedelsprövningar med så kallade BTK-inhibitorer (Bruton's tyrosine kinase) som anses

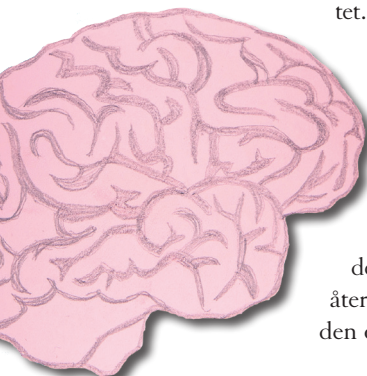
kunna dämpa den inflammatoriska signaleringen hos både B-celler och vissa myeloida celler som ingår i det medfödda immunförsvaret. Vid patologin bakom MS involverar dessa celler mikroglia samt de celler med monocytursprung som anses övervägande skadliga vid ett skov. Mikroglias roll i MS är mer komplex och forskning baserad på djurmodeller samt observationer av de individer som har mutationer i gener som är viktiga för mikroglias överlevnad antyder att hämning eller eliminering av mikroglia sannolikt är negativt för CNS både under inflammation och i fysiologiska förhållanden. Med detta sagt behöver vi dock betona att mikroglia förmodligen också har en roll i rekrytering av immunceller till CNS samt en direkt skadande effekt på vävnaden under vissa förhållanden.

För några år sedan etablerades begreppet "Disease-Associated Microglia – DAM".<sup>8</sup> Denna benämning beskriver en population av mikroglia som återfinns i nästan alla sjukdomstillstånd i CNS och uppvisar ett inflammatoriskt genuttryck och proteiner vid cellytan som indikerar hur cellen känner av skadade celler och material i vävnaden, samt receptorer för upptag av dessa. I en musmodell av MS har vi visat hur upptag och nedbrytning av skadat myelin är beroende av vissa, men inte alla, proteiner som är involverade i bildandet av autofagosomer.<sup>1</sup> Detta är en dynamisk process som är svår att studera i människa, men gener som kodar för autofagi proteiner är associerade till risken för att drabbas av MS och är uppreglerade i mikroglia i MS-lesioner.<sup>7,10</sup> När vi stängde av uttrycket av en av dessa gener (Atg7) i möss förlorade mikroglia med "DAM"-profil förmågan att effektivt bryta ned skadat myelin. Det resulterade i att myelin ackumulerades i vävnaden och hindrade den läkning som återmyelinisering av axoner innebär [Bild 1].<sup>1</sup> Vi kunde även påvisa att mikroglia i centrala nervsystemet hos åldrande möss uppvisade minskad förmåga att fagocytera och bryta ned myelin genom autofagi. Genom att behandla mössen med trehalose, en sockermolekyl som återfinns i bland annat svamp, lyckades vi öka denna kapacitet. Denna intervention ledde i hög grad till återhämtning från neurologiska symtom i vår MS-modell [Bild 2].<sup>1</sup> Dessa fynd stödjer den rådande konsensusen att dessa inflammatoriska "DAM" representerar en hälsofrämjande inflammation som spelar en avgörande roll i bland annat fagocytos.

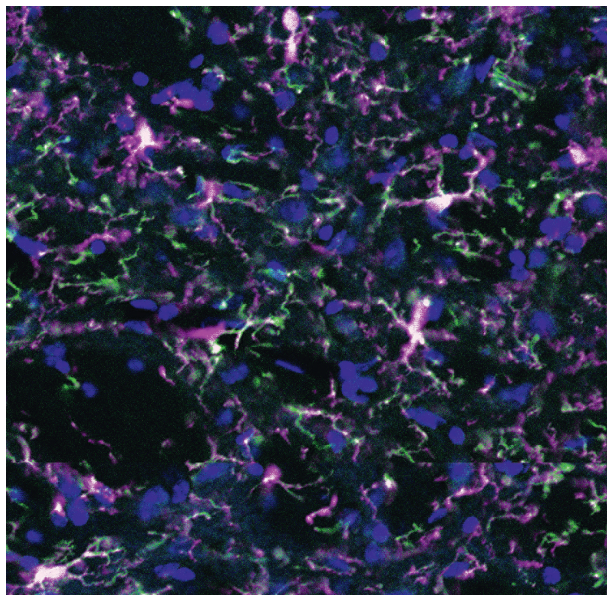
## MIKROGLIA ATT FÖLJAS OCH STÖDJAS

### I FRAMTIDA BEHANDLINGSVÄGAR

Mikroglia är celler som kan överleva i decennier innan de byts ut, vilket möjliggör förvärvad funktionalitet. Detta ställer emellertid krav på plasticitet och anpassning i en föränderlig CNS-miljö. I vår forskning har vi identifierat en subpopulation av mikroglia som från att utgöra några få procent av den totala mikroglia-populationen i unga möss till att nästan utgöra hälften i den åldrade hjärnan.<sup>9</sup> Denna subgrupp återfinns i hjärnans grå kortikala områden och producerar bland annat neruon-



Trots att nya högupplösta MR-undersökningar kan ge bilder av olika lesioner där mikroglia dominerar, saknas ännu möjligheten att noggrant monitorera dessa celler.



**Bild 2.** Mikroglia (grönt) som fagocyterar myelin (rosa) vid neuroinflammation.

stödjande ämnen, såsom BDNF och IGF1, som är avgörande för överlevnaden av nervceller.<sup>9</sup> Profilerings av denna mikroglia-population har visat påtaglig inflammatorisk aktivitet. Samtidigt har vi observerat att dessa celler skyddar hjärnan vid experimentell inflammation liknande MS. Våra studier har också visat att denna specifika mikroglia-population är beroende av autofagi. Avsaknad av en enda autofagiassocierad gen (Ulk1) resulterar i att populationen nästan försvann med stigande ålder, vilket ledde till hög mortalitet vid experimentell neuroinflammation. Vi har också kunnat visa att behandling av möss med signalmolekylen interleukin-34 ökar denna mikroglia-population och därmed skyddar centrala nervsystemet under inflammation.<sup>9</sup>

För att översätta våra upptäckter till mänskliga sjukdomar behöver vi kunna övervaka mikroglia i kliniska sammanhang. Trots att nya högupplösta MR-undersökningar kan ge bilder av olika lesioner där mikroglia dominerar, saknas ännu möjligheten att noggrant monitorera dessa celler. Potentiellt kan en patient med MS progrediera på grund av bristande mikroglia-funktionalitet och identifiering av detta kan framöver underlätta vid val av läkemedel och prognostisering. Vi planerar att adressera detta problem i vår forskning och analysera cerebrospinalvätska för att finna markörer för mikroglia-aktivitet.

Det finns en stark förhoppning om att mikroglia och deras specifika funktioner, såsom fagocytos och direkt neuronstöd-jande signalering, kan öppna upp nya behandlingsvägar för progressiv MS och andra neuroinflammatoriska och degenerativa tillstånd där vi för närvarande saknar medicinska terapier. Vi har nu riktat vårt fokus mot humana mikroglia och undersöker hur olika läkemedel och substanser påverkar deras utveckling mot den hälsofrämjande profilen vi har observerat hos möss. Vi utforskar även hur vi kan påverka dessa mänskliga celler för att främja exempelvis upptaget av skadad vävnad, såsom myelin. Våra och andras resultat gällande mikroglias inflammatoriska egenskaper stöder idén om att dessa celler primärt har en läkande roll och att skadliga effekter oftast är sekundära eller relaterade till feltolkningar av fysiologiska signaler.

Att stimulera immunförsvaret med en läkande agenda är en utforskad väg, men sannolikt en nyckel för ett bättre åldrande vid sjukdomar i hjärna och ryggmärg.



Foto: EMILIOU LINDER

**RASMUS BERGLUND**  
ST-läkare, Post-doc,  
Institutionen för klinisk neuro-  
vetenskap,  
Karolinska Institutet  
rasmus.berglund@ki.se

## Referenser

- Berglund R, et al. Microglial autophagy-associated phagocytosis is essential for recovery from neuroinflammation. *Sci Immunol* 2020; 5. doi:10.1126/sciimmunol.abb5077.
- Sierra A, Gottfried-Blackmore AC, McEwen BS & Bulloch K. Microglia derived from aging mice exhibit an altered inflammatory profile. *Glia* 2007; 55:412-424, doi:10.1002/glia.20468.
- Plaza-Zabala A, Sierra-Torre V & Sierra A. Autophagy and Microglia: Novel Partners in Neurodegeneration and Aging. *Int J Mol Sci* 2017;18. doi:10.3390/ijms18030598.
- Aman Y, et al. Autophagy in healthy aging and disease. *Nature Aging* 2021; 1:634-650, doi:10.1038/s43587-021-00098-4.
- Ginhoux F, et al. Fate mapping analysis reveals that adult microglia derive from primitive macrophages. *Science* 2010; 330:841-845, doi:10.1126/science.1194637.
- Filipello F, et al. The Microglial Innate Immune Receptor TREM2 Is Required for Synapse Elimination and Normal Brain Connectivity. *Immunity* 2018; 48:979-991.e978, doi:10.1016/j.immuni.2018.04.016.
- Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science* 2019; 365, doi:10.1126/science.aav7188.
- Keren-Shaul, H. et al. A Unique Microglia Type Associated with Restricting Development of Alzheimer's Disease. *Cell* 2017; 169:1276-1290. e1217, doi:10.1016/j.cell.2017.05.018.
- Berglund R, et al. The aging mouse CNS is protected by an autophagy-dependent microglia population promoted by IL-34. *Nat Commun* 2024; 15:383, doi:10.1038/s41467-023-44556-6.
- Absinta M, et al. A lymphocyte-microglia-astrocyte axis in chronic active multiple sclerosis. *Nature* 2021; 597:709-714, doi:10.1038/s41586-021-03892-7.

# Lamotrigin Orion

lamotrigin Tabletter 25, 50, 100 och 200 mg

## Välj ett billigt alternativ!\*

✓ Lamotrigin Orion är det mest kostnadsbesparande alternativet över tid!

✓ Lamotriginläkemedel

- måste väljas aktivt vid receptförskrivning
- byts inte ut på apotek till det billigaste alternativet

✓ Gör ett klokt val vid ordination - Välj Lamotrigin Orion

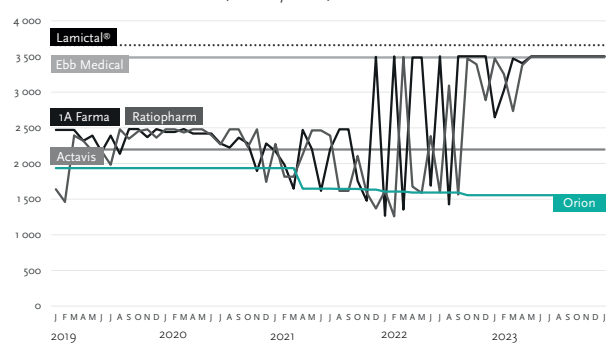


LÄS MER &  
BESTÄLL MATERIAL

1. Kostnadsutveckling (AUP), TLV prisdatabas juni 2019 – januari 2024 (www.tlv.se)

Vid behandling av bipolär sjukdom och epilepsi.

KOSTNADSJÄMFÖRELSE MELLAN DE MARKNADSLEDANDE ALTERNATIVEN JUNI 2019 – JANUARI 2024 BASERAD PÅ ÅRSBEHANDLINGSKOSTNAD\* LAMOTRIGIN 200 MG X 1 (200 MG/DYGN)\*\*



\* Priser för största tillgängliga förpackningsstorlek 56-100 st. AUP.

TLV prisdatabas juni 2019 – januari 2024, www.tlv.se

\*\* Underhållsdos 100-200 mg/dygn, www.fass.se

Gör ett klokt val

ORION PHARMA AB | BOX 85 | 182 11 DANDERYD | ORIONPHARMA.SE

ORION PHARMA

**Lamotrigin Orion** (lamotrigin) antiepileptika [Rx] F. **Indikation och subvention:** Epilepsi: Vuxna och ungdomar från 13 år och äldre, tilläggsbehandling eller monoterapi av partiella anfall och generaliserade anfall, inklusive tonisk-kloniska anfall. Anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom, som tilläggsbehandling men kan ges som initialt antiepileptikum vid start av behandling av Lennox-Gastaut syndrom. Barn och ungdomar från 2 till 12 år, tilläggsbehandling av partiella anfall och generaliserade anfall, inklusive tonisk-kloniska anfall och anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom. Monoterapi av typiska absenser. Bipolär sjukdom: Vuxna från 18 år och äldre, Prevention av depressiva episoder hos patienter med bipolär sjukdom, typ I, vilka upplever övervägande depressiva episoder. Lamotrigin är inte indicerat för akut behandling av maniska eller depressiva episoder. **Försiktighet och varningar:** Det finns rapporterat hudreaktioner som i allmänhet inträffat inom de första åtta veckorna efter behandlingsstart. Hudutslagen är ofta lindriga och övergående, men allvarliga hudreaktioner har rapporterats. Patienter ska informeras om tecken och symtom på hudreaktioner och övervakas med avseende på dessa. Risken för allvarliga hudutslag är högre hos barn än hos vuxna. Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med lamotrigin. Användning av hormonella antikontceptionsmedel minskar lamotriginnivåerna. **Lamotrigin Orion:** Tabletter 25 mg, 50 mg, 100 mg och 200 mg. **Senaste översyn av produktresumé:** 2023-07-03. **För priser och ytterligare information se** [www.fass.se](http://www.fass.se)