



Institutionen för Translationell Medicin
Lars B. Dahlin, professor

Stiftelsen Börje Gabrielssons Minnesfond
Att. Ove Engkvist
Villa Snörin, Ulriksdal
170 79 SOLNA

Reseberättelse International Symposium on Peripheral Nerve Regeneration (ISPNR) London 7-8 juli, 2022

Undertecknad har tilldelats medel för att kunna delta i 6th International Symposium on Peripheral Nerve Regeneration som hölls på University College i London 7-8 juli 2022 - ber att få tacka varmt för de medel som tilldelats. Mötet hölls i delvis historiska lokaler och delvis i lite nyare lokaler. Mötet baseras på den europeiska föreningen för perifer nervregeneration (European Society for the Study of Peripheral Nerve Repair and Regeneration; ESPNR). Möten besöks oftast av ett ganska begränsat antal personer, men dessa har mycket hög kompetens inom området perifer nervregeneration. Fokus ligger mer på experimentell nervregeneration, men mötet i år hade också en tydlig klinisk inriktning med inbjudna kliniker som föreläsare. Strukturen på mötet brukar vara att föreläsare till ett antal keynote lectures inbjuds, dels lokala framstående forskare, dels mer internationella framstående forskare: Key note lectures ges mer övergripande under en knapp timma, med frågor, varefter sessions med lite kortare presentationer upp till 10-12 minuter med efterföljande diskussion. Mötet organiserades i år av professor James Philips som har varit en av grundarna till denna society.

Den första dagen innehöll en keynote lecture av professor Alison Lloyd som gav en översikt av "The multicellular complexity of peripheral nerve regeneration", vilket var en fantastiskt intressant "resa" genom många olika mekanismer inom nervregeneration med fokus på hennes egen forskning. Jag kan rekommendera att söka på PubMed på en del av hennes review för att lära sig mer om de detaljerade regenerationsmekanismerna; av stor betydelse även för oss som kliniker. Hemligheten bakom regeneration är att vävnaden måste ha möjlighet att gå från olika stadier d.v.s. från en mer stabil funktionell vävnad till förändring mot en reparationsfas för att därefter gå över till mer stabil fas igen. En kritisk del är givetvis Schwann cellerna i det perifera nervsystemet, vilka normalt är ganska "tysta" och associerade med axonerna. Schwann cellerna genomgår dramatiska förändringar i samband med nervskada och intar en mer "progenitor-like state" i samband med processen. De kan orkestrera ett multicellulärt svar som krävs för en lyckosam regenerationsprocess. Professor Lloyd betonade att man bör använda kombinationer av både in vitro och in vivo modeller och avancerade imaging-teknologier för att kunna studera regenerationsprocessen med fokus på Schwann celler, men mekanismerna är också av relevans för förståelsen av mekanismer vid nervtumörer, neuropatier och smärta.

Postadress: Handkirurgiska kliniken, Jan Waldenströms g 5, pl 3, Skånes Universitetssjukhus, 205 02 Malmö.

Besöksadress: Jan Waldenströms gata 5, pl 3, Skånes Universitetssjukhus, 205 02 Malmö. Telefon: 040-33 67 69

(sekreterare). Fax: 040-92 88 55. E-post: Lars.Dahlin@med.lu.se. Webbadress: <http://portal.research.lu.se/portal/>.

En annan inbjuden keynote lecture var Mr Dominic Power som är Consultant i Birmingham, UK. Han är en av de mest meriterade och erfarna kirurgerna i UK som handlägger omfattande nervskador; inte minst genom att Birmingham är ett av de centra som tar hand om den engelska Försvarsmaktens skadade personal, exv. utifrån konfliktområden kommande. Han behandlar givetvis också "konventionella patienter" inom NHS utöver de "militära patienterna". Mr Power använder ofta nervtransfereringar för att behandla nervskadorna. Han ser också många patienter med neuropatisk smärta. Under pandemiperioden utvecklade många patienter också olika typer av neuropatier, vilket också har varit ett visst fokus hos honom för att lösa dessa problem. Mr Power har också mycket stor erfarenhet i hur man behandlar nervdefekter efter nervskada, där det är viktigt att göra s.k. "tension-less reconstruction" exv. genom användning av nervallograft. Han är troligen en av de som har störst erfarenhet i Europa av nervallografter; inte minst för behandling av neurom.

En annan keynote lecture var professor Orit Shefi från Israel som pratade om "Nano-engineered platforms for peripheral nerve regeneration" där man fokuserade på nanoteknologier för neuronal regeneration. Olika 3D-plattformar används för att justera utväxten av axoner, vilket också inkluderade magnetisk manipulation av celler och olika verktyg för att leverera farmakologiska substanser. Denna typ av forskning ligger dock en bit från klinisk tillämpning.

Professor Tessa Gordon, Toronto, Kanada är en mycket respekterad neurobiologisk forskare med ett synnerligen långt CV inom forskning. Hon startade redan 1972 med forskningsverksamhet med viss inriktning på fysiologisk forskning, men har utvecklat en stor kompetens inom neuromuskulära system med fokus på just nervskador. Hennes fokus de senaste åren har varit att studera de positiva beskrivna effekterna av kortare elektrisk stimulering efter nervskada för att förbättra nervutväxten och förstå vad som händer i axoner och Schwann celler samt hur olika neurotrofiska faktorer ger den accelererade nervregenerationseffekten. Professor Gordon har också en stor erfarenhet av att studera mekanismer i samband med amyotrofisk lateral skleros (ALS). Sammanfattningsvis så är hennes forskning inriktad på att studera och förstå hur man kan rädda de känsliga motorneuronen i samband med olika typer av skador. Professor Gordon har också givit ut flera mycket läsvärda reviews som kan rekommenderas.

Slutligen presenterades dr David Hercher, Wien, Österrike som den siste keynote lecturer. Hans ämne var extrakorporeal chockvågsterapi av perifera nerver och användning av 3D-imaging av nervvävnad för att förstå regenerationsmekanismer. Viss del av hans forskning var inriktad just på hur motoriska och sensoriska Schwann celler förändrades i samband med nervskada samt användning av mikro-CT för att studera 3D-histologin med hjälp av nya kontrastagent förbättrade metoder av regenerationsprocessen och relatera detta till automatisk gånganalys. För den mer intresserade läsaren kan det också rekommenderas hans senaste presentationer. Det kliniska användningsområdet är dock fortfarande lite oklart.

Relaterade till dessa keynote lectures var insprängda mindre presentationer inom olika områden inom den perifera nervregenerationssfären. Vissa "gamla forskningsområden" har nu blivit mer populära igen, där intresset för endotelceller och exv. VEGF-faktorn har ökat, dvs. angiogenes som en central faktor för optimal regenerationsprocess. En grupp från Barcelona koncentrerade sig på dynamiken mellan motoriska och sensoriska neuron och hur dessa regenererade. De fann att kutana mekanoreceptorer regenererade snabbare än andra neuronpopulationer. Neuronpopulationer som regenererade mest långsamt var axoner till

proprioceptorer. Vidare sände myeliniserade neuron ut mer regenererande sprouts i kutana än i muskulära grenar exv. i en femoralisnerv och särskilt motorneuron utvecklade fler kollateraler än proprioceptorer. Detta är exempel på detaljerade mekanismer som medför förståelse hur olika neuronpopulationer regenererar efter skada. Andra sätt att skapa nya "nerve guides" eller conduits är att utnyttja artificiella spindeltrådar, vilka används av flera grupper. Den specifika proteinstrukturen i spindeltrådarna har stor inverkan på möjligheter att guida regenererande axoner efter skada. Denna typ av forskning kan ha betydelse för hur man kan förbättra exv. regenerationen i "nerve conduits" i framtiden alternativt med hjälp av andra metoder. Generellt betonade ett flertal arbeten angiogenes och betydelsen av blodkärl d.v.s. den "röda mattan" som Schwann-celler använder för att exv. också kolonisera "nerve conduits", vilka sätts in helt tomma i samband med kirurgi.

Det finns en stor mängd modeller vari nervregeneration kan studeras. Det konventionella är att använda in vivo modeller på mus och råtta, men under senare år har zebrafiskmodeller blivit en intressant modell. Med hjälp av en specifik laserteknik kan man göra en "axotomy" på zebrafisk för att studera Schwanncellinteraktion efter skada i realtid. Betydelsen av modellen för framtiden är fortfarande oklar, men modellen har fördelar ur 3R synpunkt.

En annorlunda inriktning uppvisade en grupp från Italien och Tyskland där man diskuterade kring axeln "tarm-perifera nervsystemet" och betonade betydelsen av nya interaktioner mellan tarm-mikrobiota och det perifera nervsystemet. Tarm-mikrobiota kan ha olika effekter vid olika typer av neurodegenerativa sjukdomar, neurologiska patologier och även psykiatriska tillstånd. Nu beskrevs också en inverkan på försenad utveckling av PNS, en abnormal utveckling av nervtrådar med en hypermyelinisering och även påverkan på utvecklingen av muskelfibrer. Tanken tarm-PNS axeln kan ha betydelse i samband med perifera nervskador samt hur dessa skall läka under de mest optimala betingelserna.

Inom "biomaterial-forskningen" finns det varierande typer av studier med bioaktiverade "devices", där också det äldre chitosanmaterialet är aktuellt att användas. Andra "gamla" material, som polycaprolactone med modifieringar, presenterades också, vilket är en variation på tidigare beskriven forskning. Graphene är ett annat material av intresse för optimal interphase mot nervfibrer, vilken kan påverka cellviabilitet, axonutväxt och elektrofysiologiska egenskaper.

Ett av problemen i samband med radikal prostatektomi är att de tunna nervtrådarna som ligger nära prostatakörteln skadas, vilket ger impotensproblem. Denna forskningsfråga har inte tidigare uppmärksammats i stor omfattning på möten om perifer nervregeneration, men flera grupper presenterade data, särskilt av en grupp från Italien.

Undertecknad gav en presentation av Heat Shock Proteiner från humana posterior interosseous nerv biopsier. Vi har hos 56 individer, varav 33 med diabetes (både typ 1 och typ 2 diabetes) och 23 friska kontroller, uppvisat en palett av olika Heat Shock Proteiner. Vi har identifierat 32 st olika Heat Shock Proteiner, men p.g.a. antalet biopsier kan vi (underpower) inte mer än visa en tendens att exv. HSP27 är ökad hos patienter med typ 1 diabetes. HSP27 har betydelse för nervfunktionen i samband med diabetesneuropati. Proteinintensiteten av HSP korrelerar inte direkt till densiteten av myeliniserade nervtrådar i samma nerv eller mot neurofysiologiska data från närliggande ulnarisnerv.

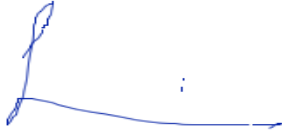
Slutligen var det en speciell session om "Clinical translation" med flera presentationer från Stanmore i London, vilka inkluderade möjlighet att använda MR för att studera

muskelreinnervation efter plexus brachialis skador, och motorisk funktionsåterkomst av armbågsflexionen efter nervtransfereringar, bedömning av uttröttning och co-contraction efter nervtransferering för att få en bättre armbågsflexion samt karaktärisering av smärta hos barn med plexusskador som inte betonats mycket tidigare.

Det fanns också en speciell avdelning med en stor mängd poster som presenterade användning av nämnda spindelsilkefibrer, mesenchymala stamceller (verkar dock vara av ett mindre intresse numera inom perifer nervregeneration), regenerationskapacitet hos olika perifera neuronala populationer, den beskrivna zebrafiskmodellen, betoning av neurovaskulär interaktion avseende nervregeneration, och decellulariserade nervgraft d.v.s. den typ av allograft som används kommersiellt. Vårt eget arbete av hur en lactoferrin peptide, vilken har effekt på additionsbildning efter flexorkirurgi, också potentiellt kan ha på nervregeneration presenterades också. Vi kan dock i en råttmodell inte se någon stimulerande effekt på axonal utväxt eller Schwann cellbeteende.

Sammanfattningsvis var det ett mycket bra möte med god balans mellan prekliniska och kliniska forskare. Som kliniker får man förståelse för neurologiska mekanismer i samband med nervregeneration. Pågående diskussioner om angiogenes, nya regenerationsmodeller som zebrafisk för att klarlägga detaljerade mekanismer, nya aktuella material för att stimulera axonal utväxt samt användning av spindelsilkefibrer och Graphene är också viktiga. Mötet är lagom stort, vilket medför initierade diskussioner med kollegor utan parallella sessioner. Jag kan varmt rekommendera alla som är intresserade av klinisk perifer nervregeneration att även åka på detta möte, vilket innehåller mycket neurobiologisk information.

Malmö som ovan

A handwritten signature in blue ink, consisting of a stylized 'L' followed by a horizontal line and a small dot.

Lars B. Dahlin
Professor och överläkare