

## Korta, styva muskler och korta, sköra rörben hos barn med CP - underliggande inflammatorisk process?

Ferdinand von Walden, Karolinska Institutet

---

**Bakgrund och syfte:** Barn med cerebral pares utvecklar med stigande ålder tunna, korta och strama muskler, så kallade kontrakturer. Parallellt med denna process kan man se att skelett i armar och ben växer långsammare vilket resulterar i sidoskillnad. Jag har genom min forskning de senaste åren börjat kartlägga en inflammatorisk process i främst muskler och men även systemiskt hos barn med CP. Inom ramen för detta projekt har jag i olika vävnader undersökt tecken till inflammation hos barn med CP och undersökt om cirkulerande faktorer i blodet har en hämmande effekt på muskel- och skelettillväxt.

**Metod:** Vi har tagit muskelprover från barn med cerebral pares då de blivit opererade i sin arm pga att muskulaturen blivit för stram. Från dessa muskler har vi renat fram satellitceller, som vi sedan odlat fram för att studera vilka ämnen dessa celler producerar. Vi har även tagit blodprover från individer med CP och typiskt utvecklade personer.

**Resultat:** Vi har tidigare visat att muskulaturen hos barn med CP uttrycker högre nivåer av inflammatoriska ämnen, cytokiner. Inom ramen för detta projekt har vi studerat om dessa ämnen även läcker ut i cirkulationen. Våra resultat tyder på att detta inte är fallet; cytokinerna TNF och IL-6 återfanns båda i normala nivåer hos individer med CP jämfört med TD.

Vi har även studerat andra faktorer i cirkulationen som kan fungera som signalämnen mellan celler. I blodet och från satellitcellernas odlingsmedium har vi renat fram små membranblåsor, så kallade exosomer. Innehållet i dessa exosomer har vi analyserat med RNAsekvensering och micro(mi)RNA array. Flera miRNA skiljer sig från kontroll och sammantaget skulle de kunna förklara en ökad mängd kollagen, bindväv och fibros i CP muskel samt en tillväxthämning på rörben.

**Konklusion/betydelse:** Våra resultat tyder på att muskulaturen hos barn med CP uttrycker högre nivåer av proinflammatoriska cytokiner än vad som ses hos TD barn. Detta verkar dock ej påverka cytokinnivåerna i blodet. Vi har däremot sett att nivåerna av vissa små mikroRNA är förändrade och att dessa skulle kunna ha inverkan på stamceller i muskeln, på muskelns bindvävsinnehåll och på tillväxtzonen hos skelettet.

## Hur har resultaten redovisats

### A. Vetenskapliga publikationer

Våra molekylära fynd kring ökad mängd bindväv och TGF-beta uttryck ingår i en större publikation i Muscle and nerve.

von Walden F, Gantelius S, Liu C, Borgström H, Björk **L**, Gremark **O**, Stål **P**, Nader GA and Panten

*E. Muscle contractures in patients with cerebral palsy and acquired brain injury are associated with extracellular matrix expansion, pro-inflammatory gene expression, and reduced rRNA synthesis.* March 2018, Muscle & Nerve. DOI: 10.1002/mus.26130

Sistnämnda publikation ingår även i Dr. Stefan Gantelius avhandling som försvarades 2018-11-30 vid Karolinska Institutet.

"Muscle composition, reach, physical activity and botulinum toxin treatment in children with cerebral palsy"

Data kring exosomer, miRNA-innehåll och effekter av fysisk aktivitet har sammanställts i ett manus som planeras skickas in till ett tema i tidskriften Frontiers in Physiology.

Vi har även handlett flera läkarstudenter som skrivit sina masteruppsatser inom ramen för detta projekt och två ytterligare studenter är planerade till våren 2021.

2019

*Circulating levels of IL-6, TNF and IL-1/3 in young adults with cerebral palsy and typically developed individuals before and after endurance exercise.* Warvan Atroushi, Karolinska Institutet

2020

*Circulating extracellular vesicle miRNAs before and after endurance exercise- In young adults with cerebral palsy and typically developed individuals.* Fadi Gevriye, Linköpings Universitet

*Effekten av fysisk aktivitet på cytokinnivåer i plasma hos typiskt utvecklade och individer med cerebral pares.* Samson Teclé, Linköpings Universitet

2021

*Muscle progenitor cell transcriptomics in children with CP and typically developed children.* Peter Kisch, Karolinska Institutet.

### B. Abstracts

AACPDM 2020.

*Small RNA sequencing of circulating vesicular RNA at rest and in response to aerobic exercise in individuals with cerebral palsy and typically developed subjects.* Ivan Vechetti, Jessica Pingel, Rodrigo, Fernandez-Gonzalo, Emma Hjalmarsson, Eva Panten, McCarthy John, Ferdinand von Walden (presenter).