

[https://neurosciencenews.com/als-neuron-grafting-23806/?fbclid=IwAR3VKG7n4H1i011RUGDMdvwHE0hKwZhHkClSv\\_aThC\\_gHwFE6BnOXE4-cc](https://neurosciencenews.com/als-neuron-grafting-23806/?fbclid=IwAR3VKG7n4H1i011RUGDMdvwHE0hKwZhHkClSv_aThC_gHwFE6BnOXE4-cc)

# ALS Breakthrough: Neuron Grafting Restores Muscle Function

Featured Neurology Neuroscience Open Neuroscience Articles · August 22, 2023

**Summary:** Researchers have discovered a promising method to restore muscle function in a severe mouse model of ALS using a blend of grafted motor neurons and optical nerve stimulation.

This study showcases compelling evidence that suggests potential therapy avenues for all ALS patients. Current treatments cannot halt the progression of symptoms in ALS patients due to the intricate changes underlying neuron degeneration.

However, this novel method has demonstrated that muscles in ALS models remain responsive to reinnervation by healthy grafted motor neurons, even in the disease's advanced stages.

## ALSin läpimurto: Neuronin eli hermosolun siirtäminen palauttaa lihastoiminnan

Suosittelut Neurology Neuroscience Avoimet neurotiedeartikkelit · 22. elokuuta 2023

**Yhteenveto:** Tutkijat ovat löytäneet lupaavan menetelmän lihasten toiminnan palauttamiseksi vakavassa sairaudessa ALS-hiirikokeilussa käyttämällä siirrettyjen motoneuronien ja optisen hermostimulaation yhdistelmää.

Tämä tutkimus esittelee vakuuttavia todisteita, jotka antavat odottaa mahdollisia hoitokeinoja kaikille ALS-potilaille. Nykyiset hoidot eivät voi pysäyttää ALS-potilaiden oireiden etenemistä hermosolujen rappeutumisen taustalla olevien monimutkaisten muutosten vuoksi.

Tämä uusi menetelmä on kuitenkin osoittanut, että eri ALS-tyyppien lihakset reagoivat terveiden siirrettyjen motoneuronien uudelleenhermotukseen jopa taudin pitkälle edenneissä vaiheissa.

## Key Facts:

1. The team used optical nerve stimulation (ONS) on grafted replacement motor neurons that are light-sensitive, resulting in restored muscle function in a severe ALS model.
2. To ensure proper neuromuscular junction formation, researchers employed a wireless optical stimulation system, leading to a 13-fold improvement in muscle contraction force after 21 days.
3. While the results are promising, numerous challenges remain, including validating the grafting procedure with human motor neurons and assessing its long-term effectiveness.
4. **Tärkeimmät faktat:**

*Ryhmä käytti optista hermostimulaatiota (ONS) siirretyissä korvatuissa motoneuroneissa, jotka ovat valoherkkiä, mikä johti lihasten toiminnan palautumiseen vakavassa ALS-mallissa.*

*Varmistaakseen oikean hermo-lihasliitoksen muodostumisen tutkijat käyttivät langatonta optista stimulaatiojärjestelmää, mikä johti 13-kertaiseen lihasten supistumisvoiman parantumiseen 21 päivän jälkeen.*

*Vaikka tulokset ovat lupaavia, lukuisia haasteita on jäljellä, mukaan lukien siirtomenettelyn validointi ihmisen motorisilla neuroneilla ja sen pitkän aikavälin tehokkuuden arvioiminen.*

Source: Life

Scientists have detailed how a combination of grafted replacement motor neurons and optical nerve stimulation—using light to activate neurons—can improve muscle function in a highly aggressive mouse model of amyotrophic lateral sclerosis (ALS).

*Lähde: Life*

***Tutkijat ovat selvittäneet, kuinka siirrettyjen korvaavien motoristen hermosolujen ja optisen hermostimulaation yhdistelmä - valon avulla neuronien aktivoimiseen - voi parantaa lihasten toimintaa erittäin aggressiivisessa amyotrofisen lateraaliskleroosin (ALS) hiirikokeissa.***

Their research in mice, published today as an eLife Reviewed Preprint, is described by the editors as a fundamental study that presents convincing evidence for the restoration of muscle innervation and contractions in an advanced form of ALS.

***Toimittajat kuvailevat heidän hiirillä tehtyä tutkimustaan, joka julkaistiin tänään eLife Reviewed Preprint -julkaisuna, perustavanlaatuisesti tutkimukseksi, joka tarjoaa vakuuttavia todisteita lihasten hermotuksen ja supistumisen palauttamisesta ennalleen pitkälle edistyneessä ALS-muodossa.***



The authors say there are still many challenges to overcome before this approach could be used to restore muscle function in ALS patients. Credit: Neuroscience

*Kirjoittajat sanovat, että on vielä voitettava monia haasteita, ennen kuin tätä lähestymistapaa voidaan käyttää lihasten toiminnan palauttamiseen ALS-potilailla.*

*Ilmoittaa: "Neurotiede"*

The findings could eventually pave the way for an assistive therapy that can be uniformly applied to all ALS patients.

### ***Uutiset***

***Löydökset voivat lopulta tasoittaa tietä avustavalle hoidolle, jota voidaan soveltaa yhtenäisesti kaikkiin ALS-potilaisiin.***



ALS is the most common form of Motor Neuron Disease (MND) in adults. An early hallmark of ALS is the breakdown of neuromuscular junctions—the connection between the end of a motor nerve and a muscle—which causes the muscle to become denervated.

***ALS on yleisin motoneuronitaudin (MND) muoto aikuisilla. ALS:n varhainen tunnusmerkki on hermo-lihasliitosten hajoaminen – liikehermon pään ja lihaksen välinen yhteys – mikä aiheuttaa lihaksen hermoyhteyden häviämiseen.***

This breakdown leads to muscle weakness, paralysis and ultimately a premature death. The median survival time in ALS, following initial onset of symptoms, is around 20–48 months.

***Tämä hermotuksen häviäminen johtaa lihasheikkouteen, halvaantumiseen ja lopulta ennenaikaiseen kuolemaan. Keskimääräinen eloonjäämisaika ALS:ssä oireiden alkamisen jälkeen on noin 20–48 kuukautta.***

“The cellular and molecular changes that underlie neuron degeneration in ALS are extremely complex, and can vary greatly between individual patients,” explains study lead and co-senior author, Dr. Barney Bryson, MND Association Senior Non-Clinical Research Fellow and NIHR BRC UCL Excellence Fellow, in the Department of Neuromuscular Diseases, UCL Queen Square Institute of Neurology, London, UK.

***"ALS:n hermosolujen rappeutumisen taustalla olevat solu- ja molekyyli muutokset ovat äärimmäisen monimutkaisia ja voivat***

***vaihdella suuresti yksittäisten potilaiden välillä", selittää tutkimuksen johtaja ja toinen vanhempi kirjoittaja, Dr. Barney Bryson, MND Associationin vanhempi ei-kliininen tutkija ja NIHR BRC. UCL erikoisasiantuntija neuromuskulaaristen sairauksien osastolla, UCL Queen Square Institute of Neurology, Lontoo, Iso-Britannia.***

“Due to this, there are currently no therapies that can prevent the progression of symptoms in ALS patients.”

***"Tästä syystä tällä hetkellä ei ole olemassa hoitoja, jotka voisivat estää oireiden etenemistä ALS-potilailla."***

Bryson and colleagues have previously demonstrated a proof-of-concept strategy to overcome muscle denervation in a nerve injury model of muscle paralysis in mice.

***Bryson ja kollegat ovat aiemmin osoittaneet konseptin todistusstrategian lihasten hermotuskadon voittamiseksi hiirten lihashalvauksen hermovauriomallissa.***

The strategy uses a technique called optical nerve stimulation (ONS) to stimulate grafted replacement motor neurons which have been modified to be light sensitive, using a small light-emitting diode.

***Hoitostrategiassa käytetään optista hermostimulaatiota (ONS) kutsuttua tekniikkaa stimuloimaan siirrettyjä korvattuja motoneuroneja, jotka on muunnettu valoherkäksi, käyttämällä pientä valoa säteilevää diodia.***

In the current study, the team aimed to determine whether this strategy could be adapted to reinnervate and restore muscle function in a highly aggressive model of ALS.

***Tässä tutkimuksessa ryhmä pyrki selvittämään, voitaisiinko tätä hoitostrategiaa mukauttaa lihasten toiminnan hermoittamiseksi ja palauttamiseksi erittäin aggressiivisessa ALS-tyypissä.***

First, the team sought to ensure the donor healthy motor neurons could survive the grafting process and would not be attacked by the recipient's immune system. After tests with the immunosuppressive drug tacrolimus —which is regularly used in human organ transplants—showed it was unsafe for use in the ALS mouse model, they looked for a more specific form of immunosuppression, leading them to try a type of antibody called H57-597.

***Ensinnäkin ryhmä pyrki varmistamaan, että luovuttajan terveet motoriset neuronit selviäisivät siirtoprosessista ja että vastaanottajan immuunijärjestelmä ei hyökkäisi niihin. Sen jälkeen kun testit immunosuppressiivisella takrolimuusilla, jota käytetään säännöllisesti ihmisen elinsiirroissa, osoittivat, että se ei ollut turvallista käyttää ALS-kokeissa, he etsivät spesifisempää immunosuppression muotoa, mikä johti heidät kokeilemaan H57-nimistä vasta-ainetta. 597.***

This treatment helped prevent graft rejection and successfully restored some of the nerve connections to the target muscles. However, the force of the muscle contractions afforded by the treatment was still relatively weak.

***Tämä hoito auttoi estämään siirteen hylkimisreaktion ja palautti onnistuneesti osan hermoyhteyksistä kohdelihaksiin. Hoidon tuottama lihasten supistumisvoima oli kuitenkin edelleen suhteellisen heikko.***

The formation and maintenance of neuromuscular junctions are activity-dependent processes. This means that, without regular stimulation, grafted motor neurons may survive but are unlikely to form mature

neuromuscular junctions—which could explain the weak muscle contractions observed by the team.

***Hermolihasliitosten muodostuminen ja ylläpito ovat aktiivisuudesta riippuvaisia prosesseja. Tämä tarkoittaa, että ilman säännöllistä stimulaatiota siirretyt motoneuronit voivat selviytyä, mutta ne eivät todennäköisesti muodosta kypsiä hermo-lihasliitoksia - mikä voisi selittää ryhmän havaitsemat heikot lihassupistukset.***

To ensure regular stimulation, they therefore used a wireless optical stimulation system in the mice to impose regular muscle contractions for 1 hour each day. After 21 days of this optical stimulation training, the mice showed a more-than 13-fold improvement in muscle contraction force.

***Säännöllisen stimulaation varmistamiseksi he käyttivät siksi langatonta optista stimulaatiojärjestelmää hiirissä säännöllisten lihasten supistuksia varten tunnin ajan joka päivä. 21 päivän tämän optisen stimulaation harjoittelun jälkeen hiirillä oli yli 13-kertainen lihasten supistumisvoiman parannus.***

These findings are important as they show that affected muscles in an ALS mouse model remain receptive to reinnervation by healthy engrafted motor neurons, even until the late stages of the disease.

***Nämä havainnot ovat tärkeitä, koska ne osoittavat, että ALS-hiirikokeissa sairaat lihakset pysyvät herkkänä terveiden liitettyjen motoneuronien uudelleenhermotukselle jopa taudin myöhäisiin vaiheisiin asti.***

The authors say there are still many challenges to overcome before this approach could be used to restore muscle function in ALS patients. Further studies are required to validate whether the grafting procedure would work with human motor neurons, and whether it would be sufficient to improve the patient's quality of life.

***Kirjoittajat sanovat, että on vielä voitettava monia haasteita, ennen kuin tätä lähestymistapaa voidaan käyttää lihastoiminnan***

***palauttamiseen ALS-potilailla. Lisätutkimuksia tarvitaan sen selvittämiseksi, toimiiko siirtomenetelmä ihmisen motoneuronien kanssa ja riittääkö se parantamaan potilaan elämänlaatua.***

Furthermore, the approach needs to be tested in other forms of MND, especially those with a longer life expectancy, to validate the long-term effectiveness of the procedure.

***Lisäksi lähestymistapaa on testattava muissa motoneuronisairauksissa, erityisesti sellaisissa, joiden elinajanodote on pidempi, jotta voidaan taata menettelyn pitkän aikavälin tehokkuus.***

“Our study demonstrates that replacement motor neurons can robustly and reliably reinnervate target muscles in an advanced model of ALS,” concludes senior author Linda Greensmith, a Professor in the Department of Neuromuscular Diseases, UCL Queen Square Institute of Neurology.

***"Tutkimuksemme osoittaa, että korvaavatut motoneuronit voivat tehokkaasti ja luotettavasti hermottaa kohdelihaksia pitkälle kehittyneessä ALS-sairauden tyyppissä", päättelee vanhempi tutkija Linda Greensmith, professori UCL Queen Square Institute of Neurologyn neuromuskulaaristen sairauksien osastolta.***

“If this approach can be successfully translated to ALS patients, the redundancy of the motor neuron subtype used would mean that a single type of motor neuron could be produced to target a large number of different muscles in individual ALS patients. This in turn would lead to a more efficient and wide-scale treatment option.”

***"Jos tämä lähestymistapa voidaan onnistuneesti soveltaa ALS-potilaille, käytetyn liikehermosolun alatyypin korvaaminen merkitsisi sitä, että yhden tyyppinen motoneuroni voisi tuottaa suuren määrän erilaisia lihashermotuksia yksittäisille ALS-potilaille. Tämä puolestaan johtaisi tehokkaampaan ja laajempaan hoitovaihtoehtoon."***



# About this ALS research news

**Author:** [Linda Greensmith](#)

**Source:** [eLife](#)

**Contact:** Linda Greensmith – eLife

**Image:** The image is credited to Neuroscience News

**Original Research:** Open access.

[“An optogenetic cell therapy to restore control of target muscles in an aggressive mouse model of Amyotrophic Lateral Sclerosis”](#) by Linda Greensmith et al. eLife

## Abstract

### **An optogenetic cell therapy to restore control of target muscles in an aggressive mouse model of Amyotrophic Lateral Sclerosis**

of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) that blocks neuromuscular transmission, leading to muscle weakness, paralysis and, ultimately, premature death. Currently, no therapies exist that can prevent progressive motor neuron degeneration, muscle denervation or paralysis in ALS.

## Yhteenveto

### **Optogeneettinen soluterapia kohdelihasten hallinnan palauttamiseksi aggressiivisessa ALS-hiirikokeessa**

*ALS, joka estää hermo-lihasvälityksen, mikä johtaa lihasheikkouteen, halvaukseen ja lopulta ennenaikaiseen kuolemaan. Tällä hetkellä ei ole olemassa hoitoja, jotka voisivat estää etenevää motoneuronien rappeutumista, lihasten hermotushäviötä tai halvaantumista ALS:ssä.*

Here, we report important advances in the development of an optogenetic, neural replacement strategy that can effectively restore innervation of severely affected skeletal muscles in the aggressive SOD1G93A mouse model of ALS, thus providing an interface to

selectively control the function of targeted muscles using optical stimulation. We also identify a specific approach to confer complete survival of allogeneic replacement motor neurons.

***Tässä raporttoimme merkittävistä edistysaskeleista tarkasti geneettisten, hermojen korvaamisen kehittämisestä, joka voi tehokkaasti palauttaa vakavasti vahingoittuneiden luustoon kiinnityneiden lihasten hermotuksen ALS:n aggressiivisessa SOD1G93A-hiirimallissa ja tarjoaa siten liittymän kohdelihasten toiminnan valikoivaan ohjaamiseen optisen stimulaation avulla. Tunnistamme myös erityisen lähestymistavan toisilta henkilöiltä siirrettyjen motoneuronien täydellisen selviytymisen takaamiseksi siirteen saaneessa potilaassa.***

Furthermore, we demonstrate that an optical stimulation training paradigm can prevent atrophy of reinnervated muscle fibers and results in a 10-fold increase in optically-evoked contractile force.

*Together, these advances pave the way for an assistive therapy that could benefit all ALS patients.*

***Lisäksi osoitamme, että optisen stimulaation harjoitusparadigma voi estää uudelleen hermottuneiden lihassäikeiden surkastumisen ja johtaa 10-kertaiseen lisääntymiseen optisesti aiheuttamassaan supistusvoimassa.***

*Yhdessä nämä edistysaskeleet tasoittavat tietä avustavalle hoidolle, joka voisi hyödyttää kaikkia ALS-potilaita.*