

Genetisk regulering af endogen interferon-beta og pro-inflammatoriske cytokiner ved MS

Lægmandsrapport

Vi har undersøgt, hvordan MS disponerende genvarianter påvirker dannelsen af betændelses - fremmende og - hæmmende cytokiner.

I tidligere studier er det vist at IRF8, NFkB, CD40 og HLA-DRB1 kan påvirke dannelsen af cytokiner, der enten kan have en sygdomsfremmende eller beskyttende effekt på immunsystemet i MS patienter. Vores hypotese er at MS disponerende genvarianter nær disse immungener (IRF8, NFkB, CD40 og HLA-DRB1) kan skævvride forholdet mellem betændelses fremmende og hæmmende cytokiner i MS patienter.

Vi har bestemt de 5 genvarianter i blod fra 198 MS patienter og sammenholdt disse med niveauet af cytokiner. På genvarianterne i IRF8, NFkB eller CD40 fandt vi ingen signifikant sammenhæng til de målte cytokinniveauer, mens vi fandt at det pro-inflammatoriske cytokin TNF-alfa var højere i MS patienter, positive for den MS disponerende vævstype HLA-DRB1.

Disse resultater indikerer interaktion mellem den genetiske disponering HLA-DRB1 og TNF-alfa. I et tidligere studie er vist en ikke-klassisk interaktion mellem CD40 og vævstypen HLA-DRB1 i stimulerede celler, der påvirkede dannelsen af TNF-alfa, IFN-beta og IL-6. Vi undersøgte derfor effekten af at være disponerende eller ikke-disponerende for vævstypen HLA-DRB1 og CD40 varianten i stimulerede celler fra 4 udvalgte grupper af MS patienter. Vi fandt ingen signifikant forskel mellem at være disponerende eller ikke-disponerende for den MS associerede vævstype HLA-DRB1 og CD40 genvarianten på de endogene anti- og pro-inflammatoriske cytokiner i stimulerede celler.

I et delstudie på MS patienterne undersøgte vi effekten af at have neutraliserende antistoffer imod IFN-beta, efter tidligere behandling med beta-interferon, på niveauerne af pro- og anti-inflammatoriske cytokiner. Her fandt vi at MS patienter der har antistoffer imod IFN-beta havde et nedsat respons af endogen type 1 interferon, vist på biomarkørerne MX1 og USP18, samt øget niveau af det betændelses fremmende cytokin IL-1B.