

Lægmandsrapport

Galtiramer acetate (GA; Copaxone™) udgjorde i mange år på danske hospitaler en førstevalgsbehandling til patienter med atakvis multiple sklerose (MS) og er stadig internationalt en væsentlig behandling. I dansk regi er behandlingen nu afløst af nyere præparater. GA har en moderat - men yderst veldokumenteret indflydelse – på MS med en reduktion af attackfrekvensen på ca. 30%. Der har hersket usikker om den farmakologiske virkningsmekanisme, der stadig er af betydelig interesse, idet GA har få bivirkninger, især sammenlignet med præparater, hvor immunsuppression forøger risikoen for infektion. Vores projekt sigter mod at tilvejebringe sikrere og bedre behandlinger af MS med udgangspunkt i GA. Udgangspunktet har været vores observation, at GA fra et kemiske synspunkt ligner såkaldt antimikrobielle peptider, specielt det humane polypeptid LL-37. Trods navnet er det nu kendt, at disse antimikrobielle peptider har en direkte indflydelse på immunsystemet uden involvering af mikrobielle organismer. Netop en modulerende eller undertrykkelse af immunsystemet er en væsentlig fællesnævner for mange eksisterende behandlinger af MS patienter. Vores undersøgelser bekræfter, at denne sammenligning er relevant. LL-37 dræber bl.a. humane T lymfocytter selv efter kort tids eksponering. Det samme sker ved anvendelse af GA. Celledrabet kan mindskes, hvis sialinsyre fjernes fra overfladen af disse celler, hvilket peger på den fælles positive ladning af LL-37 og GA polypeptiderne som en central del af deres drab af T lymfocytterne. Der er næppe nogen tvivl om, at binding af polypeptiderne til cellemembranen ødelægger denne, hvilket bl.a. kunne dokumenteres gennem avanceret flow cytometry, hvor mikroskopibilleder af cellerne, viste en tydeligdeformering af netop cellemembranen. På denne måde mener vi, at den immun modulerende effekt af både LL-37 og GA deler mekanisme, der udøver en relativt simpel immunsupprimerende effekt gennem fjernelse af de immunceller, som i høj grad bidrager til inflammationen ved MS. Oprindeligt med den tanke at undersøge et simpelt cellesystem end humane T lymfocytter (der er relativt kostbare at oprense!) besluttede vi os for også af afprøve den cytotoxiske effekt af GA på prokaryote celler i form af humane patogene bakterier. Noget til vores overraskelse viste det sig, at GA har en antimikrobielt aktivitet, der er sammenlignelig med LL-37. Faktisk ser vi ved behandlingen af bakterierne en tydelig membranbeskadigelse og en ”sammenklumpning” af det cytoplasmatiske indhold. Disse effekter er vi nu også i stand til at genfinde ved behandling af leukocytter fra MS patienter. Da GA – men ikke LL-37 – allerede er et godkendt lægemiddel, har dette rejst en interesse for anvendelsen af GA som antibiotikum, da der som bekendt mangler nye antibiotika i kampen mod især infektioner med gram-negative bakterier - f.eks. *Pseudomonas aeruginosa*. Behandling med GA kan således her komme cystisk fibrose patienter til gavn. Vi har dog bemærket, at MS patienter også er blevet behandlet med antibiotikummet minocyclin. Dette stof rammer også gram-negative bakterier, medens aktiviteten overfor MS stort set er forblevet uforklaret. Vores fund af en tilsvarende aktivitet af GA bringer derfor et fornyet fokus på en evt. rolle af bakterielle infektioner ved MS.