

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN DEMYELINATING DISEASES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Lægmandsrapport

Nyere data tyder på at inflammation i CNS og blodet adskilles mere og mere samtidig med at aksoner ødelægges. Selvom endotelceller i karvæggen spiller en vigtig rolle i at adskille blod og hjernevæv, er endotel cellernes rolle i MS endnu ikke klarlagt.

Vores hypotese er, at en kombination af biomarkører kan afspejle endotelcelle dysfunktion (i blod og spinalvæske (CSV)), systemisk inflammation (i blod), CNS inflammation og aksonal degeneration (i CSV) og dermed give indblik i forskellige mønstre ved MS sygdomme.

I løbet af det seneste år har vi etableret en række metoder til at karakterisere endotelcelle stress og dysfunktion. (i) Vi har målt vigtige metabolitter som produceres af endotelceller under aktivering og stress. (ii) Vi har undersøgt biomarkører for inflammation, og molekyler, der tiltrækker immunceller til CNS gennem karvæggen. (iii) Ved at analysere proteiner i mikrovesikler fra endotel cellelinier produceret i hvile og under stress, har vi identificeret overfladeproteiner, som kendetegner 'stressede' endotelcelle mikrovesikler. Baseret på dette, har vi etableret et antigen-array, som indfanger og kvantificerer sådanne mikrovesikler i serum og CSV. Dette har vi valideret i serum fra fem ubehandlede patienter, der samtidig er blevet undersøgt for udvikling af nye MS læsioner vha. ugentlige MR scanninger. Dernæst har vi undersøgt parrede blod- og CSV-prøver fra 20 ubehandlede patienter med nydiagnosticeret MS og 30 raske kontrolpersoner og regner med totalt at undersøge 50 forsøgspersoner i hver gruppe. Da dimethyl-fumarat påvirker endotelcelle stress og inflammation har vi yderligere undersøgt ændringer i serum og CSV hos patienter efter 6 måneders behandling. Undersøgelse af biomarkører, der afspejler axonal degeneration i de samme prøver er i gang, samt analyse af prøver fra patienter med progressiv MS og NMO.