

Projekt titel: Post-transcriptional regulation of tumor necrosis factor and other microglial-produced cytokines

Lægmandsrapport 2018

Multipel sklerose (MS) er en kronisk, progressiv neurologisk sygdom. De neurologiske symptomer opstår ved, at myelinskederne omkring nervefibrene i ledningsbanerne i centralnervesystemet beskadiges af vores immunsystem. Dette skyldes væsentligst, at T celler fra blodbanen infiltrerer nervevævet, hvor de kan virke ved direkte at ødelægge myelinskederne og indirekte ved bl.a. at aktivere hjernens immunceller, benævnt mikroglia.

Vi har i en musemodel for MS observeret, at infiltrerende myelin-specifikke T celler inducerer mikroglia til at øge deres produktion af cytokinet tumor nekrose faktor (TNF), som også findes opreguleret i hjernevæv og cerebrospinalvæske fra patienter med MS. Eftersom TNF er vist at have betydning for udvikling og forløb af MS, undersøger vi i dette projekt mekanismerne, der regulerer mikroglia's produktion af TNF i de inflammatoriske læsioner.

Studiet fokuserer på virkningen af små, ikke-kodende RNA-molekyler benævnt cirkulære-, lange ikke-kodende- og mikro-RNA. Disse molekyler, som er udtrykt i cellerne, er kendt for at være involveret i post-transkriptionel regulering af genekspression, hvilket vil sige, at de har indflydelse på, om et gen bliver oversat fra RNA til protein eller ej. Vores hypotese er, at de myelin-specifikke T celler regulerer denne oversættelse af cytokin mRNA til protein i mikroglia ved at op- og/eller nedregulere disse molekylers udtryk.

Vi har på baggrund af analyser fra RNA sekventeringsstudier af stimulerede versus ustimulerede mikrogliale cellekulturer undersøgt udtrykket af disse RNA molekyler, og vi er aktuelt i gang med at undersøge udtrykket af disse i inflammatoriske læsioner i vor musemodel for MS, hvorefter deres udtryk undersøges i autopsimateriale fra patienter med MS. RNA molekylernes betydning for oversættelse af TNF mRNA til protein undersøges i mikrogliale cellekulturer.

Samlet set kan en forbedret viden om reguleringen af TNF-produktionen i de inflammatoriske læsioner vise sig at være betydningsfuld for udviklingen af nye og bedre behandlingsmuligheder for patienter med MS.