

Interferon regulering af demyelinisering

Lægmandsrapport 2020

Interferoner er antivirale cytokin proteiner, der tilhører immunsystemet. Type I interferoner produceres i centralnervesystemet (CNS), hvor det er blevet vist, at de har en anti-inflammatorisk virkning, og kan beskytte dyr mod eksperimentale multipel sklerose (MS). Interferon-beta tilbydes som førstelinjebehandling til MS patienter. Vi er interesseret i at forstå interferon-beta's virkningsmekanismer i CNS. I modsætning til MS hjælper interferon-beta behandling ikke i andre demyeliniserende sygdomme som neuromyelitis optica (NMO) og myelin oligodendrocyt glykoprotein encephalomyelitis (MOG-EM).

Til at undersøge, hvorfor effekten af interferon i disse sygdomme er forskellig, vi har sammenlignet musemodeller for MS, MOG-EM og NMO (hvor vi har vist en vigtig rolle for stofskifte). Vores resultater peger på, at de forskellige effekter af interferon-beta er afhængig af om demyeliniseringen er forårsaget af antistoffer og komplement eller en T-lymfocyt-medieret inflammatorisk reaktion. I NMO og MOG-EM (hvor vi har vist at interferon-beta forværrer patologien) skyldes demyeliniseringen antistoffer og komplement, mens i MS (hvor vi har vist at interferon-beta er beskyttende) er årsagen en inflammatorisk reaktion. Vi har nu vist at interferon aktiverede mikroglia-celler spiller en patologisk rolle i eksperimental NMO, i modsætning til deres beskyttende rolle i en muse model for MS. Dette peger på en kontekst afhængig effekt af interferoner. Mus, der mangler en cellulær skadessensor, der inducerer interferoner, udvikler øget demyelinisering i MS-modellen med lavere ekspresion af mange interferoninducerede gener og ændret infiltration af immunceller, især CD8+ T-celler. De gener og den aktiverede signaleringsvej vi har identificeret som værende involveret i demyelinisering udgør potentielle terapeutiske mål i kontrollen af demyeliniserende patologi. Vi håber at disse resultater vil føre til en bedre behandling af MS samt NMO og MOG-EM.