

Betydning af ceruloplasmin for T-celle-stimuleret modning af oligodendrocytter

Status, 2020

Scleroseforeningen har bevilget støtte til mit flerårige ph.d.-projekt, som vil belyse betydningen af ferroxidasen ceruloplasmin (Cp) for modningen af myelin-dannende oligodendrocytter under påvirkning af myelin-reaktive T-celler.

Projektet omfatter delstudier af cellekulturer lavet fra mus, musemodeller til modellering af de læsioner, der optræder i hjernen og rygmærven i patienter med multipel sklerose (MS), og undersøgelse af forskellige typer af læsioner i postmortem hjernevæv fra patienter med MS.

Mine fire delmål og status på disse er:

1. At undersøge effekten af Cp og Cp/cytokiner på modningen af oligodendrocyt forstadiaceller (OPC) i cellekultur ved brug af Cp knockout mus og/eller knockdown.
Jeg har i år foretaget ændringer i protokollen for dyrkningen af OPC'er, som har gjort, at jeg får omkring 10 gange flere celler per kultur end før. Derfor er det nu muligt hurtigere at tilvejebringe data. Jeg forventer at have konklusive data for dette delmål sommeren 2021.
2. At definere ved brug af proteomics, hvilke molekyler og pathways, der er involveret i effekten af 1) Cp, og 2) Cp i kombination med cytokiner, på modningen af OPC i cellekultur. Dette delmål hænger sammen med delmål 1 og udføres overlappende hermed.
3. At undersøge udtrykket af Cp og Cp-associerede gener i OPC og oligodendrocytter i postmortem hjernevæv fra patienter med MS.
Godkendelsen til at arbejde med postmortem hjernevæv fra patienter med MS indsamlet af Netherlands Brain Bank er tilvejebragt. Det humane materiale er blevet processeret til vævssnit. Farvningerne af disse vævssnit og analyse heraf vil blive igangsat senere i år og vil blive videreført 2021.
4. At undersøge effekten af T celle-producerede cytokiner på remyelinisering ved brug af Cp knockout mus. Vi har det sidste år studeret om Cp knockout mus er i stand til at de- og remyelinisere lige så effektivt som genetisk normale mus. Vi har næsten alle mus klar og vil forhåbentligt kunne færdiggøre artiklen herom foråret 2021. På nuværende tidspunkt arbejder vi på at kombinere modellen for de- og remyelinisering med en aktiv immunisering, hvorved vi vil kunne undersøge om der er en forskel i remyeliniseringen i hjernen af Cp knockout mus og normale mus under påvirkning af myelin-reaktive T-celler. Vi arbejder på, at eksperimenterne svarende til dette delmål vil være gennemført sommeren 2021.

Desuden forventer vi at indsende et manuskript med proteom analyse af Cp knockout mus inden udgangen af 2020.