

Siponimods effekt på hjernens nerve- og støtte-celler og remyeliniseringsprocessen.

Formål: Progressiv MS er i modsætning til attackvis MS vanskeligt at behandle medicinsk. Det skyldes formentlig at immunforsvarets reaktioner er mindre dominerende i progressiv MS, mens kontinuerlig ødelæggelse af nerveceller og udløbere samt udtømmning af hjernens gendannende reserver er mere udtalt. Siponimod binder specifikt til receptorerne S1PR1 og S1PR5, som findes på hvide blodlegemer, hjernens nerve- og støtte-celler, gliacellerne. Siponimod er den første behandling, som kan bremse progression af handicap i sekundær progressiv MS. Årsagen menes at være en kombination af immundæmpende virkning, men også en potentiel gendannende effekt på hjernen.

Hypotese: Siponimod antages derfor at have myelin-gendannende og nerve-beskyttende egenskaber igennem binding til S1PR1 og S1PR5 på gliaceller herunder bl.a oligodendrocytterne, der danner myelin.

Metode: Vi har tidligere anvendt dyremodeller til at genskabe et cellemiljø som man ser ved MS. Ved at anvende mekanisk transektion af en specifik nervebane i hjernen hos mus, vil vi her undersøge gliacellernes reaktioner under påvirkning af siponimod. Specifikt undersøges siponimods effekt på aktivering af astrocytter, mikroglia, fjernelse af ødelagt myelin, nyudvækst af nervebaner og nydannelse af oligodendrocytter og myelin.

Igennem kemisk ødelæggelse af myelin i et lokalt område af hjernen, kan siponimods påvirkning af nyddannelsen af oligodendrocytter og gendannelse af myelin undersøges. Den kliniske effekt understøttes af adfærdsanalyser.

De indsamlede data undersøges videre igennem indgift stoffer rettet mod specifikke S1PR receptorer, for at klarlægge de molekylære mekanismer bag.

Resultater: Projektet har været forsinket pga vanskeligheder med finansiering. Til trods for dette er alle dyreeksperimentelle metoder veletablerede og projektet forventes nu at kunne sættes i gang i starten af 2023.

Perspektiver: Dette studie forventes at give ny indsigt i det komplekse samspil imellem forskellige gliaceller, som er grundlaget for en vellykket gendannelse af myelin. Med udgangspunkt i den første godkendte behandling til sekundær progressiv MS, vil dette projekt endvidere bringe ny viden om hjernens beskyttende og gendannende mekanismer, der på sigt kan føre til yderligere fremskridt i behandlingen af progressiv MS.