

Bedre kendskab til de hjerneforandringer, der kendetegner progressiv multipel sclerose

Formål/hypotese:

I dag har vi mange behandlingsmidler til attackvis MS, men ganske få til primær progressiv MS (PPMS) eller sekundær progressiv MS (SPMS). Behandlingen af progressiv MS (PMS) er en stor udfordring, da de fleste af behandlingsterapierne, der er tilgængelige, ikke er rettet direkte mod PMS og derfor mislykkes.

Specielt kendetegnende ved PMS er at, forandringerne i hjernebarken (kortikale læsioner) ikke er præget af inflammatoriske reaktioner, som normalt kan ses ved MS. Den manglende inflammation betyder blandt andet, at blod-hjerne-barrieren (BBB) ikke er lige så gennemtrængelig. Dette medfører, at behandlingsmidlerne har svært ved at få adgang til PMS-læsioner og derved afhjælpe sygdomssymptomerne.

Eksisterende dyremodeller er egnet til attackvis MS, men vi mangler dyremodeller til PMS for at forstå de grundlæggende sygdomsmekanismer. Manglen på en pålidelig dyremodel for kortikale læsioner, der kendetegner PMS, begrænser det terapeutiske fremskridt. Formålet med vores forskning er at undersøge mulige terapiformer til behandling af PMS ved hjælp af en mere avanceret dyremodel, hvori effekten på kortikale læsioner kan måles.

Vores gruppe er en del af et EU-konsortium, hvis mål er at udvikle nye behandlinger og metoder til at give lægemidler til progressive MS-patienter. Disse inkluderer bl.a. en forbedret metode til indsprøjtning af lægemidler i rygmarvsvæsken.

Vores bidrag til dette projekt vil være at teste disse behandlinger i dyremodeller.

Metode og resultater:

Vi har udviklet en dyremodel for PMS-læsioner. PMS-læsioner karakteriseres som følgende:

- De ligger i cortex (hjernebarken)
- Læsionerne er afgrænset af en bestemt type af aktiverede støtteceller. Disse celler kaldes for mikroglia og udgør hjernens eget interne immunforsvarsceller.
- De forbinder sig med antistofproducerende immunforsvarsceller (B-celler) i hjernebarken, og BBB er næsten intakt. BBB er en tæt membran omkring hjernens blodkar, som beskytter hjernen mod udefrakommende indtrængning.

Mus blev fodret med 0,2 % cuprizon (et toksin, der forårsager tab af myelin) i en forudbestemt tidsperiode, hvorefter de modtog injektioner af aktiverede mikroglia-celler, samt en injektion af inflammatoriske midler ind i rygmarvsvæsken (som epidurale injektioner).

PhD-studerende Bhavya Ojha har i samarbejde med associeret professor Reza Khorrooshi opnået følgende resultater:

Cuprizonbehandlede mus udviklede klynger af aktiverede mikroglia-celler i hjernebarken, uden en indtrængning via BBB. Disse klynger af mikroglia-celler er også karakteriseret ved tab af myelin i den hvide substans i hjernen ifm. MS og ældning, og vi fortolker dem som forstadier til læsioner i den grå substans i hjernebarken.

Ved at injicere specifikke stykker af inaktiveret virus (virale vektorer), der udtrykker bestemte signalproteiner (kemokiner) ind i rygmarvsvæsken, håber vi på, at det lykkes os at rekruttere B-cellerne til hjernebarken.

Og til at efterligne de lokale læsioner bedst muligt, forskes videre i anvendelsen af non-invasiv laserbestråling. Metoden består i, at en kontrolleret laserstråle, igennem musens kranie, belyser specifikke områder i hjernen. Laserstrålen medfører samme læsioner, som ses ved PMS. Herved undgås injektioner med deraf følgende lokale traumer og blødninger.

Perspektiver:

Vores resultater viser PMS-lignende læsioner i hjernehinden. Næste skridt er at teste behandlingsmidler imod disse læsioner og resultaterne af disse undersøgelser danner grundlaget for udvikling og udformning af leveringsstrategier for PMS-terapeutiske lægemidler.