

Undersøgelse af protein, der kan være medvirkende ved skader på blod-hjerne-barrieren hos personer med multipel sclerose og relaterede sygdomme

Formål/hypotese:

Blod-hjerne-barrieren (BBB) beskytter hjerne og rygmarv (centralnervesystemet). BBB bliver svækket ved udvikling og attack af multipel sclerose (MS) og MS-lignende sygdom. MS-lignende sygdom indbefatter NMOSD, MOG-associeret sygdom samt synsnervebetændelse, opticus neuritis (ON). Påvisning af defekter og utæthed i BBB kan derfor være en indikator for sygdomsaktivitet og attack. Projektet drejer sig om et protein, kaldet mikrofibrillar-associeret protein 4 (MFAP4), der ikke tidligere er beskrevet i centralnervesystemet. Formålet er at undersøge, om MFAP4 er en bestanddel af BBB og dets rolle i BBB tæthed. Der formodes, at MFAP4 produceres i centralnervesystemet og bliver nedbrudt ved sygdomsudvikling og attack.

Metode:

Vi har målt MFAP4 i patienters rygmarvsvæske og blod og sammenholdt måleresultaterne med sygdomsaktiviteten. I alt 170 patienter deltog i projektet fra Region Syddanmark og Rigshospitalet Glostrup, og fra Tyskland, Sydkorea, Italien, Frankrig og USA. I samarbejde med Professor Lassmann, Wien, har vi foretaget undersøgelser af væv fra patienter med MS og MS-lignende sygdom samt fra raske og fra sygdomskontroller (personer med slagtilfælde).

I den dyre-eksperimentelle del af projektet har vi skabt musemodeller ved at indsprøjte det antistof, der kendetegner sygdommen NMOSD. Herefter har vi kunnet undersøge hjernen og synsnerven for MFAP4.

Resultater:

MFAP4-niveauet er ændret hos patienter ved attack, især ved akut synsnervebetændelse sammenlignet med raske kontroller (Figur A). Bemærkelsesværdigt hænger sværhedsgraden af attack sammen med MFAP4-niveauet. Der var en sammenhæng mellem MFAP4 og molekyler, der normalt forekommer ved skade på nerveceller og nervernes støtteceller (astrocytter). Vores undersøgelser af væv viste, at MFAP4 findes i hjernebinderne og omkring blodårerne i den raske hjerne. Mængden af MFAP4 er øget i hjernebinderne i den akutte fase (Figur 1) og reduceret / fraværende i veletablerede NMOSD-læsioner (Figur 2).

I den eksperimentelle del af projektet medførte indsprøjtning af antistoffet til både NMOSD-læsioner og tab af MFAP4.

Perspektiver:

MFAP4 er lokaliseret i hjernebinderne og omkring blodårerne i centralnervesystemet. Ændring af MFAP4 forekommer under betændelsestilstande, hvilket tyder på, at MFAP4 fungerer som en markør for BBB nedbrydning og sygdomsaktivitet. Mængden af MFAP4 er formindsket i NMOSD-læsioner. Projektet giver ny indsigt i sygdomsprocessen. Perspektivet er på kort og lang sigt, at MFAP4 kan være en ny biomarkør, der forudsiger betændelsestilstande og attack, og give nye muligheder for behandling.