

Global analyse af gener reguleret af FoxA1, centrale i FoxA1⁺T_{reg} celleudvikling og Th1 celleomdannelse

Vi mener, at patienter med multipel sclerose (MS) udvikler sygdom på grund af en uhensigtsmæssig aktivering af celler i immunsystemet, i særdeleshed T celler. Derfor har vi undersøgt, hvordan man kan kontrollere T cellers aktivering og regulering.

Vi har fundet ud af, at hvis T cellerne udtrykker et lille protein kaldet RhoA, øger det T cellernes sygdomsfremkaldende funktioner. Hvis man fjerner RhoA fra T cellerne, er det dermed sværere for MS musemodellen at udvikle MS-lignende sygdom (eksperimentel autoimmun encephalomyelitis / EAE). Dette indikerer en mulighed for at designe en behandling, der blokerer RhoA på T celler for at hæmme deres sygdomsfremkaldende funktioner.

Vi har også tidligere fundet, at FoxA1⁺T_{reg} celler findes i MS-patienter, der responderer positivt på behandling med IFN β . Derudover har vi vist, at disse FoxA1⁺T_{reg} celler er i stand til at hæmme udviklingen af MS-lignende sygdom i mus. For at forstå hvordan vi kan designe mere effektiv behandling, der kan forhindre progression af sygdommen, er vi nødt til at forstå hvordan disse anti-inflammatoriske FoxA1⁺T_{reg} celler udvikles og fungerer.

Vi har påvist, at FoxA1⁺T_{reg} celler uddannes i hjernen, hvor de forhindrer sygdomsaktivitet ved at regulere bestemte proteiner, inklusiv FoxA1-medieret regulering af PD-L1 (programmed death-ligand 1). PD-L1 er et vigtigt molekyle, der regulerer immunceller. Ved at binde til sin receptor, PD1, på sygdomsfremkaldende aktive T celler, kan PD-L1 hæmme inflammation i hjernen.

Vi har desuden undersøgt FoxA1 proteinets funktion i udviklingen og funktionen af FoxA1⁺T_{reg} celler, samt om FoxA1 har forskellige funktioner i kvinder og mænd. Vores data indikerer, at mangel på FoxA1 i T celler påvirker både sygdomsdebut og graden af sygdom. Selvom mangel på FoxA1⁺T_{reg} celler påvirker begge køn, er effekten i overensstemmelse med den rapporterede kønsbias i MS-patienter.