

MS: Vitamin D zur Verbesserung der Glukokortikoid-Therapie?

Datum: 11.07.2022

Original Titel:

Vitamin D increases glucocorticoid efficacy via inhibition of mTORC1 in experimental models of multiple sclerosis

Kurz & fundiert

- Wie können Glukokortikoide zur Schubkontrolle bei MS wirksamer werden?
- Tiermodell experimenteller Autoimmun-Enzephalomyelitis
- Analyse von klinischen Daten: Vitamin D, Glukokortikoid-Wirksamkeit und Genexpression
- Zwei Kohorten mit insgesamt 195 MS-Patienten
- Vitamin D-Mangel assoziiert mit Glukokortikoid-resistenten Rückfällen
- Kontrolle des Vitamin D-Level für effektivere Glukokortikoid-Therapie

MedWiss - Woran liegt es, wenn Glukokortikoide in der Therapie akuter Schübe der Multiplen Sklerose (MS) nicht ausreichend wirken? Forscher untersuchten den Zusammenhang mit Vitamin D-Werten nun in vitro, im Tiermodell und verglichen die Ergebnisse mit klinischen Daten zweier Kohorten von MS-Patienten. Die Daten legen eine wichtige Rolle des Vitamin D-Levels zur Verbesserung der antiinflammatorischen Behandlung mit Glukokortikoiden nahe, die über den mTORc1-Pfad im Immunsystem vermittelt werden könnte.

Die begrenzte Wirksamkeit von Glukokortikoiden in der Therapie akuter Schübe der Multiplen Sklerose (MS) ist ein Problem - immerhin soll mit den Medikamenten eine zunehmende Beeinträchtigung und fortschreitender Behinderungsgrad verhindert werden. Forscher untersuchten daher die Möglichkeit, die Wirksamkeit von Glukokortikoiden mit Hilfe von Vitamin D zu verstärken. Außerdem untersuchten sie den möglichen Mechanismus, der einer solchen Interaktion zugrunde liegt.

Wie können Glukokortikoide zur Schubkontrolle bei MS wirksamer werden?

Dazu ermittelten sie in vitro die Expressionslevel des Glukokortikoidrezeptors und die Induktion von T-Zell-Apoptose zur funktionellen Einschätzung synergistischer Effekte von Vitamin D und Glukokortikoiden.

Darüber hinaus wurde im Tiermodell, der experimentellen Autoimmun-Enzephalomyelitis bei Mäusen, der Mechanismus untersucht - die Tiere waren modifiziert mit einer T-Zell-spezifischen Schwäche im Glukokortikoidrezeptor oder in mTORc1. Über mTORc1 kann auf die Proliferation und Reifung von T-Zellen Einfluss genommen werden - beispielsweise wirkt das Immunsuppressivum Rapamycin hemmend auf mTORc1, allerdings gleichzeitig auch regulierend (Araki et al., 2010 in Immunological Reviews erschienen). mTORc1 wird entsprechend durch seine vielfältigen Effekte im

Immunsystem in verschiedenen klinischen Bereichen untersucht.

Tiermodell experimenteller Autoimmun-Enzephalomyelitis

In zwei unabhängigen Kohorten von MS-Patienten wurden zudem die Vitamin-D-Werte gemessen. Die Patienten hatten entweder einen stabilen Krankheitszustand oder Rückfälle, die entweder auf Glukokortikoid-Behandlung ansprachen oder nicht. Die Genexpression humaner CD8+-T-Zellen wurde bei einem Teil der Patienten analysiert und mit den Vitamin-D-Werten korreliert.

Analyse von klinischen Daten: Vitamin D, Glukokortikoid-Wirksamkeit und Genexpression

In vitro regulierte Vitamin D die Menge an Glukokortikoidrezeptor-Protein hoch. Dies führte zu einer vermehrten Glukokortikoid-induzierten T-Zell-Apoptose. Die Kombinationstherapie mit Vitamin D und Glukokortikoiden milderte den Verlauf der experimentellen Autoimmun-Enzephalomyelitis effektiver ab als die jeweiligen Monotherapien. Dieser Effekt schien abhängig von der Glukokortikoidrezeptor-Expression in T-Zellen zu sein.

Die initiale Kohorte der MS-Patienten umfasste 110 Patienten. Die zweite Kohorte zur Validierung umfasste 85 Patienten. Die Genexpression der speziellen T-Zellen und ihre Korrelation mit Vitamin D-Werten wurde bei 112 Patienten analysiert. Bei den MS-Patienten war ein Vitamin D-Mangel mit Glukokortikoid-resistenten Rückfällen assoziiert.

Vitamin D-Mangel assoziiert mit Glukokortikoid-resistenten Rückfällen

Die Autoren berichten, dass mechanistische Studien synergistische Effekte von Vitamin D und Glukokortikoiden auf die Induktion der Apoptose via mTOR aufzeigen. In den Mauszellen inhibierte demnach auch Vitamin D die mTORc1-Aktivität. Dazu passend war auch ein niedrigerer Vitamin D-Level bei Menschen mit reduzierter Expression von mTORc1 assoziiert, mit Effekt auf die Aktivität der CD8+-T-Zellen. Die Hochregulation des Glukokortikoidrezeptors durch Vitamin D und die synergistische Wirkweise von Vitamin D und Glukokortikoiden war dagegen in vitro aufgehoben, wenn das Tiermodell mit T-Zell-spezifischem Defekt in mTORc1 getestet wurde. In diesen Tieren verschwand auch der therapeutische Effekt der Kombinationstherapie. Darüber hinaus wurde mTORc1 gezielt mit dem Wirkstoff Everolimus gehemmt - auch dies erhöhte die Wirksamkeit von Glukokortikoiden in der experimentellen Autoimmunen-Enzephalomyelitis im Tiermodell.

Kontrolle des Vitamin D-Level für effektivere Glukokortikoid-Therapie

Vitamin D könnte demnach Glukokortikoid-vermittelte Effekte verstärken. In vitro und in vivo scheint dies in einer T-Zell-spezifischen, Glukokortikoid-Rezeptor-abhängigen Weise über die Inhibition von mTORc1 zu geschehen. Die Daten legen eine wichtige Rolle des Vitamin D-Levels zur Verbesserung der antiinflammatorischen Behandlung mit Glukokortikoiden nahe.

Referenzen:

Hoepner, Robert, Maud Bagnoud, Maximilian Pistor, Anke Salmen, Myriam Briner, Helen Synn, Lisa Schrewe, et al. "Vitamin D Increases Glucocorticoid Efficacy via Inhibition of MTORC1 in Experimental Models of Multiple Sclerosis." *Acta Neuropathologica* 138, no. 3 (September 27, 2019): 443-56. <https://doi.org/10.1007/s00401-019-02018-8>.