

MULTIPEL SKLEROSE

1

Når Immunforsvaret Går til Angreb

Multipel Sklerose (MS) er en kronisk autoimmun sygdom, hvor immunsystemet angriber myelinskederne i centralnervesystemet, dvs. hjernen og rygmarven, hvilket medfører, at de signalstoffer, der styrer forskellige kropslige funktioner, ikke kan udføre dem eller gør det dårligere. Dette gør, at mange lider af synsforstyrrelser, føleforstyrrelser, koordinations- og balanceproblemer samt træthed og kognitive problemer. Sygdommen forløber ofte uforudsigeligt, med stor variation i symptomer over tid. Hos ca. 85-90% starter sygdommen som atakvis MS, kendetegnet ved, at personen med MS oplever angreb, efterfulgt af perioder med delvis eller fuld bedring. Symptomerne, der opleves under et angreb, afhænger af, hvilket sted i CNS der angribes, og kan variere fra angreb til angreb. Efter typisk 15-20 år overgår de fleste til sekundær progressiv MS, hvor der sker en gradvis, kronisk forværring af symptomerne. Ca. 700 mennesker får diagnosticeret MS hvert år, og diagnosen bliver typisk stillet i 25-45 årsalderen. Ud af de mennesker i Danmark, der har MS, er ca. 69% af dem kvinder.

2

Nervernes isolering

Myelin er den fedtrige kappe der omkranser nervefibre og fungerer som en slags elektrisk isolator. Denne struktur gør at nerveimpulser sendes hurtigt og effektivt. I centralnervesystemet er myelin afgørende for korrekt signaloverførsel, hvilket muliggør alt fra bevægelse til tankeprocesser. Ved multipel sklerose angriber immunsystemet myelinskederne, hvilket fører til nedbrydning af denne isolering. Når myelin går tabt, bliver nerveimpulser langsommere eller helt afbrudt. Denne forstyrrelse i signaleringen er, hvad der gør MS til en farlig sygdom, da nerveceller mister evnen til at kommunikere effektivt, hvilket i sidste ende påvirker hele kroppens funktion.

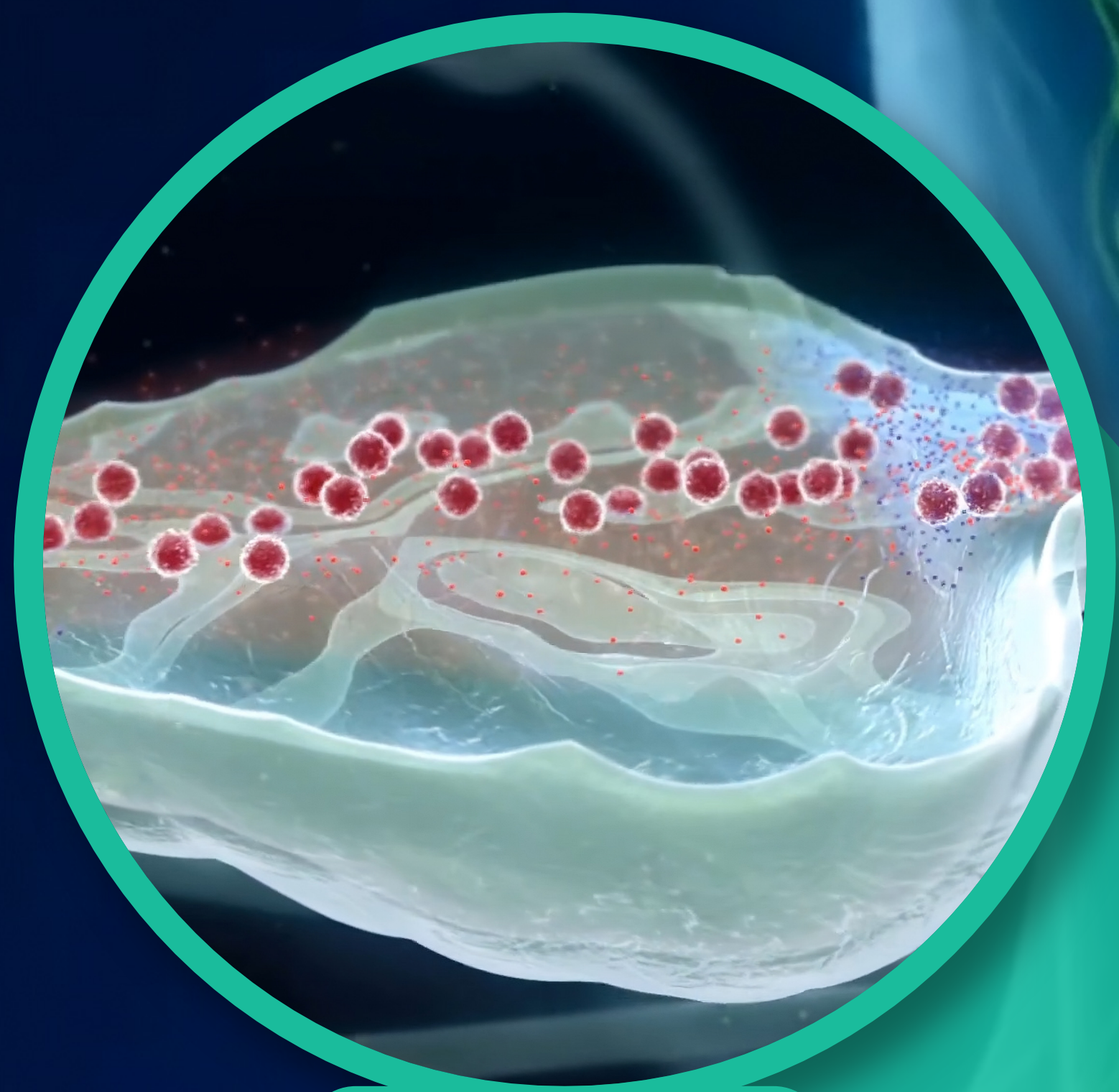
3

Lægemidlet Fingolimod

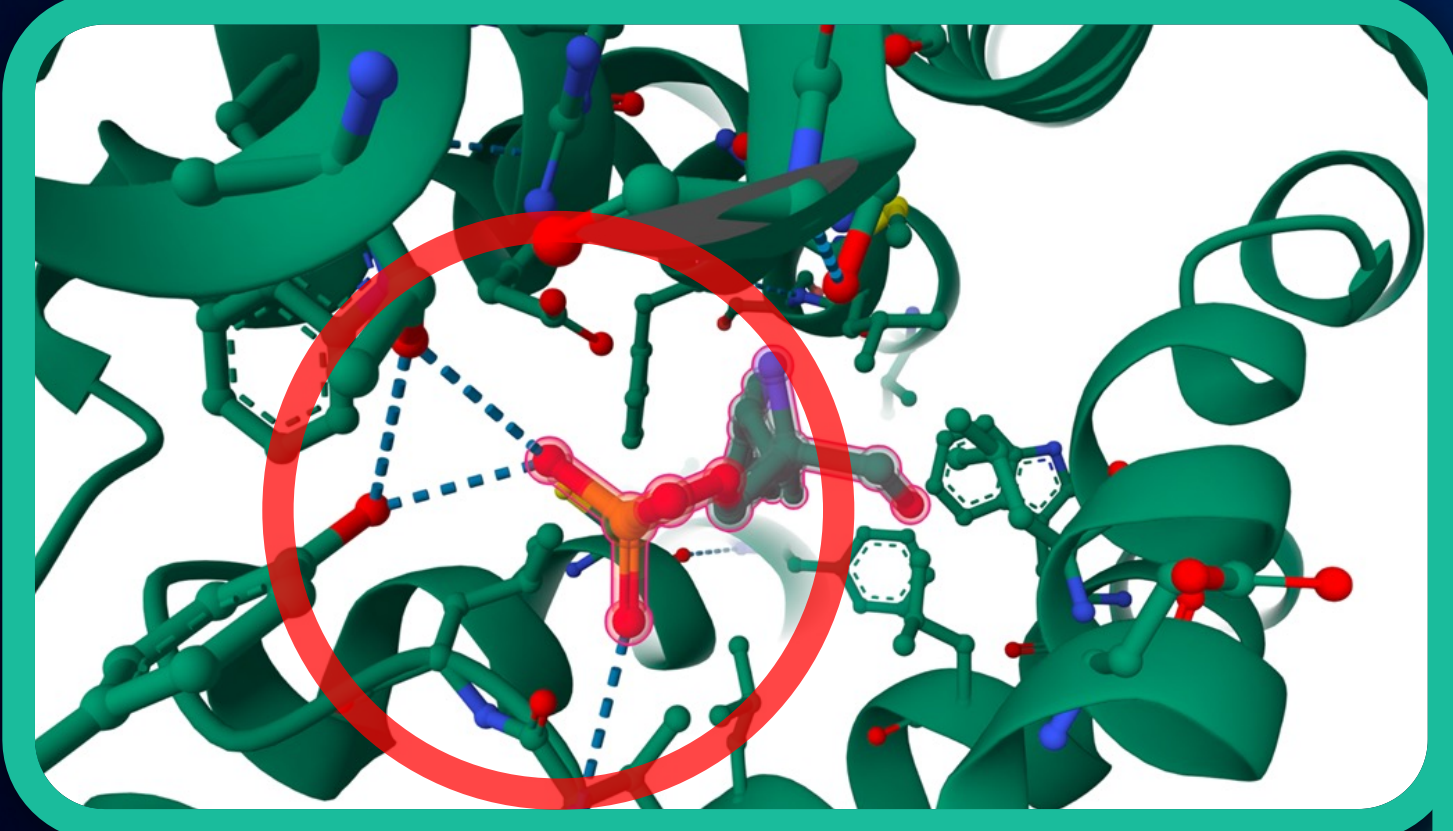
Fingolimod fungerer som en S1P-receptor modulator, der både viser agonist- og funktionel antagonist aktivitet. Når fingolimod bliver fosforyleret til fingolimod-P, binder det sig til S1P1-receptoren. Denne binding aktiverer receptoren, men fører herefter til, at både lægemidlet og receptoren trækkes ind i cellen og nedbrydes. Dette forhindrer de nødvendige signaler for at lymfocytterne kan sendes afsted. Resultatet er at lymfocytterne ”fanges” i lymfeknuderne, hvilket reducerer antallet af T- og B-celler i blodet. Dermed mindskes risikoen for, at disse celler trænger ind i CNS og beskadiger myelinen, hvilket fører til færre anfald og en nedsat sygdomsaktivitet.

På det molekylære niveau involverer bindingen af fingolimod-P til S1P1-receptoren en præcis interaktion i receptorens bindingslomme til lægemidlet. Til fosforatomet er der bundet to hydroxygrupper og et dobbeltbundet oxygenatom. Ved fysiologiske pH-forhold deprotoneres de to hydroxygrupper bundet til fosforatomet. Når de to hydroxygrupper deprotoneres får hele fosfatgruppen en negativ ladning på -2. Dette gør at aminogruppen LYS34 i S1P1-receptoren kan danne en saltbro den negativt ladet fosfatgruppe. THR109 og TYR29 er begge aminosyrer i S1P1-receptoren som kan danne hydrogenbindinger til fosfatgruppen. Ud over fosfatgruppen med den negative ladning, indeholder fingolimod også en aromatisk ring der er med til at fastholde den tredimensionelle struktur som lægemidlet har.

Dog er der også nogle problemer med at bruge fingolimod. Fingolimod kan nemlig binde sig til fire ud af de fem S1P-receptorer (S1P1, S1P3, S1P4 og S1P5). For eksempel bidrager S1P3 til bivirkninger i forbindelse med MS. Dette sker, fordi S1P3 bl.a. er med til at regulerer det vaskulære system, herunder angiogenese. En forstyrrelse i dette kunne føre til problemer med blodgennemstrømning.



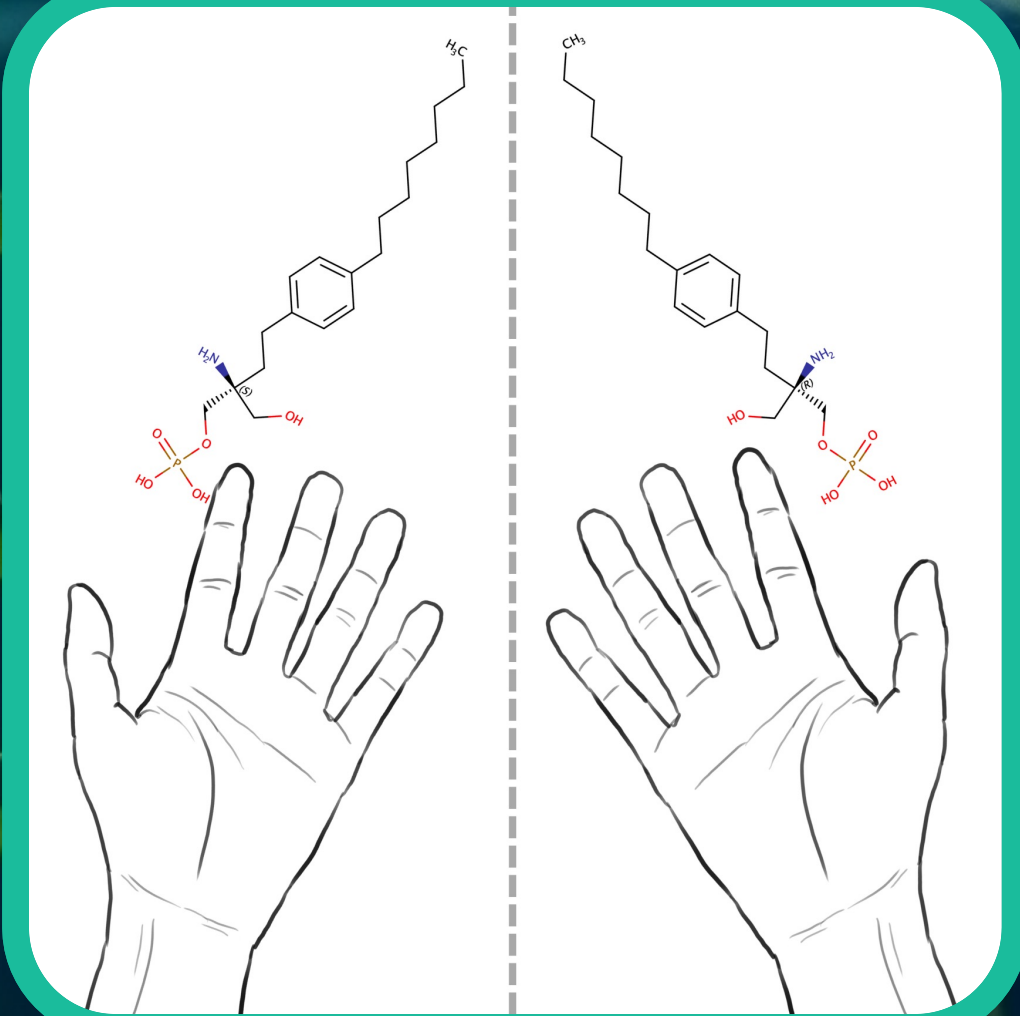
Lymfocytterne fanges



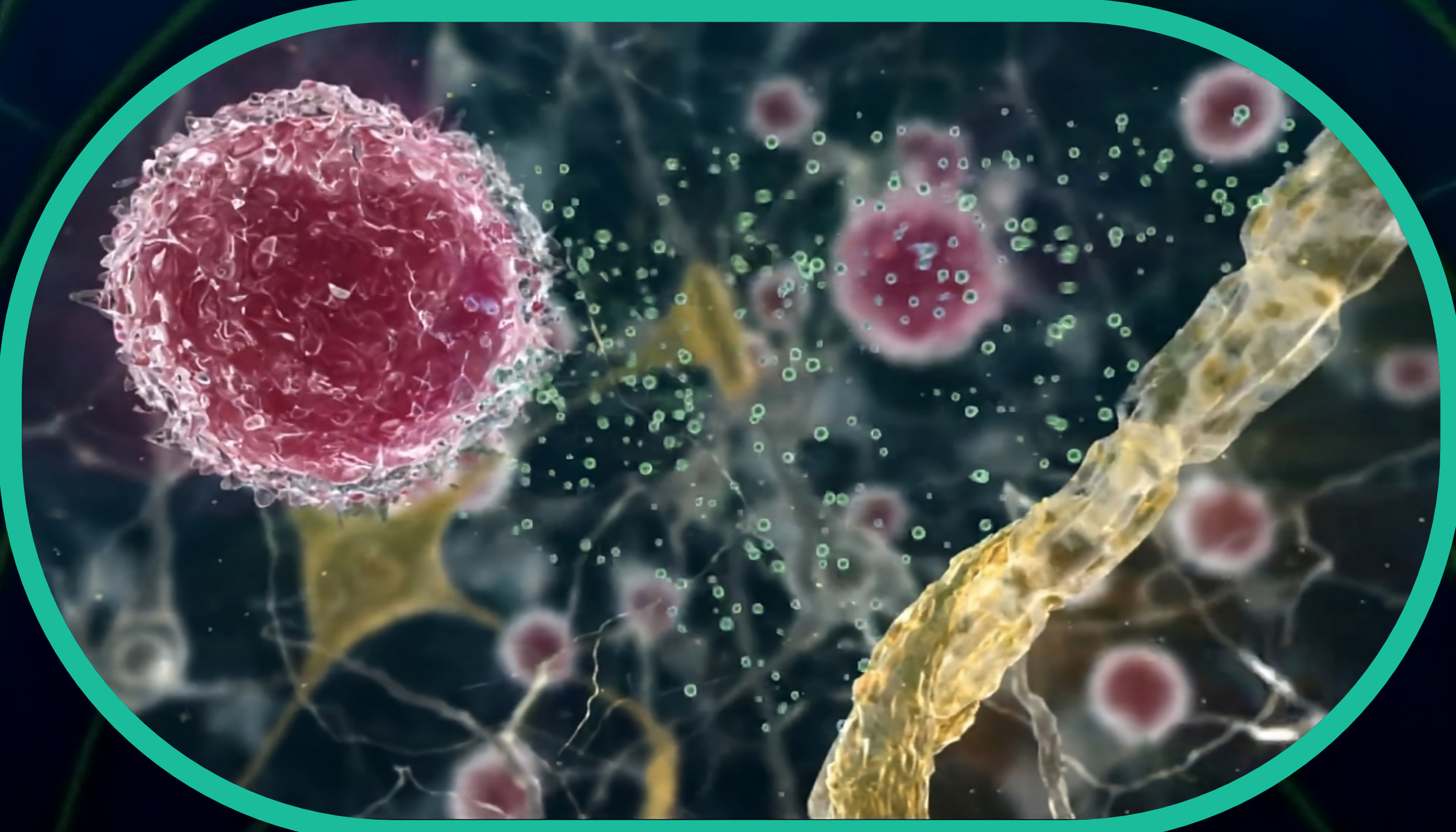
Fingolimod-P's binding til S1P1



Fingolimod-P ved fysiologisk pH



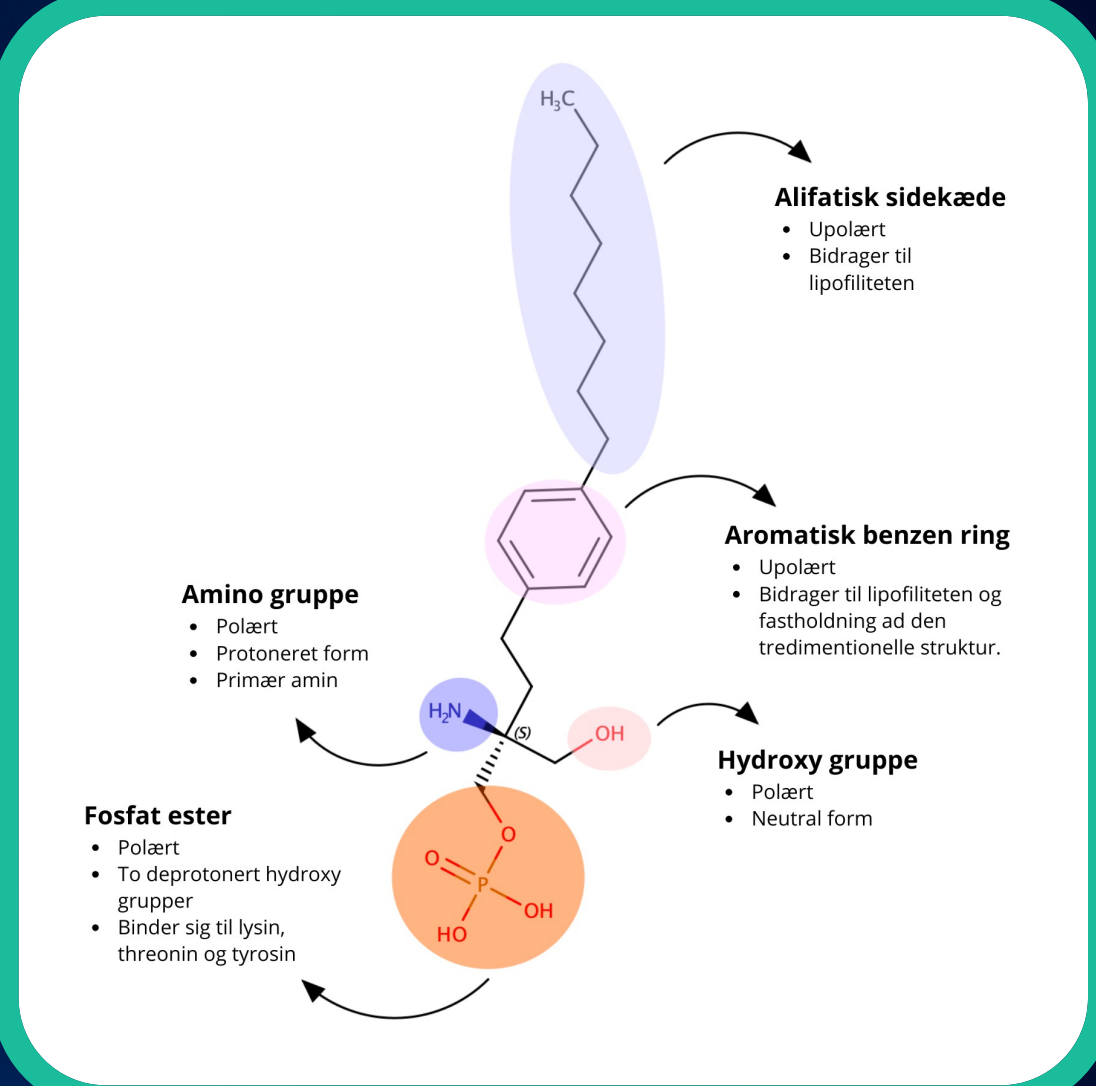
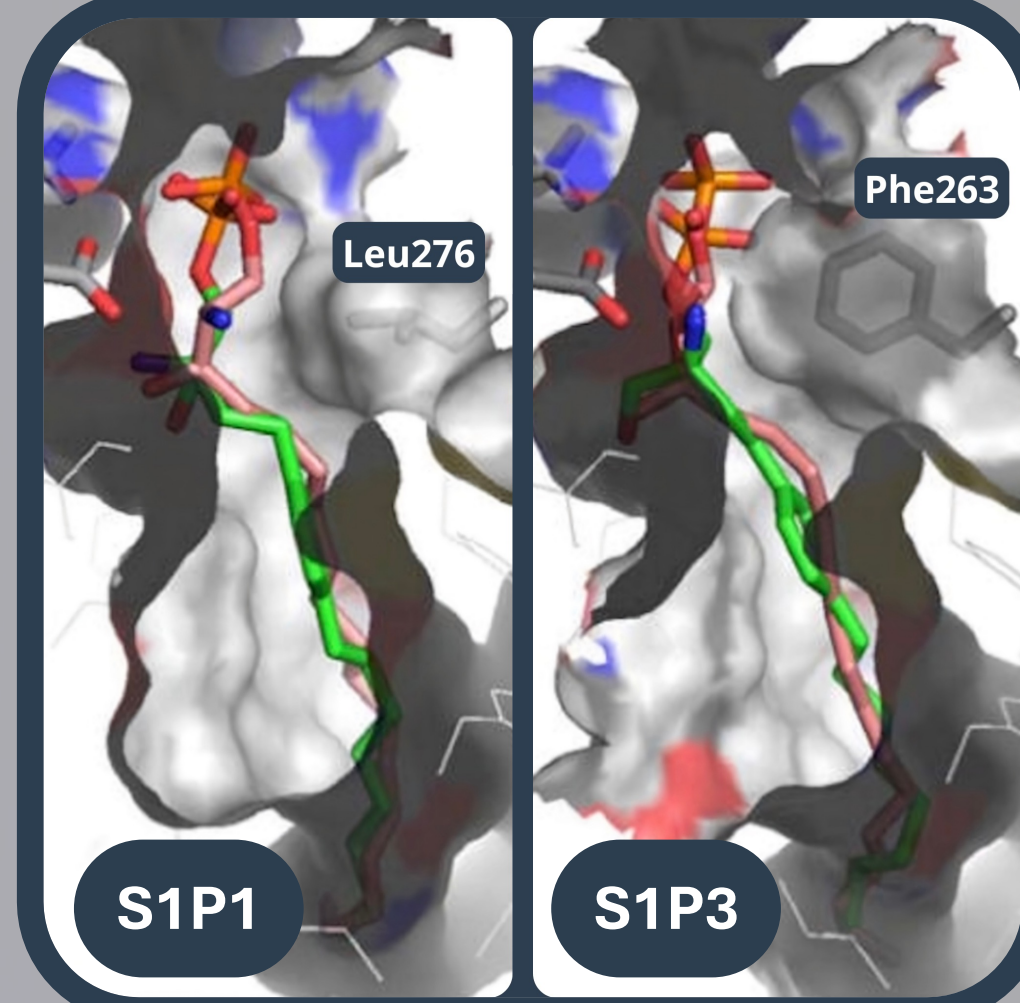
Spejlbilledisomeri



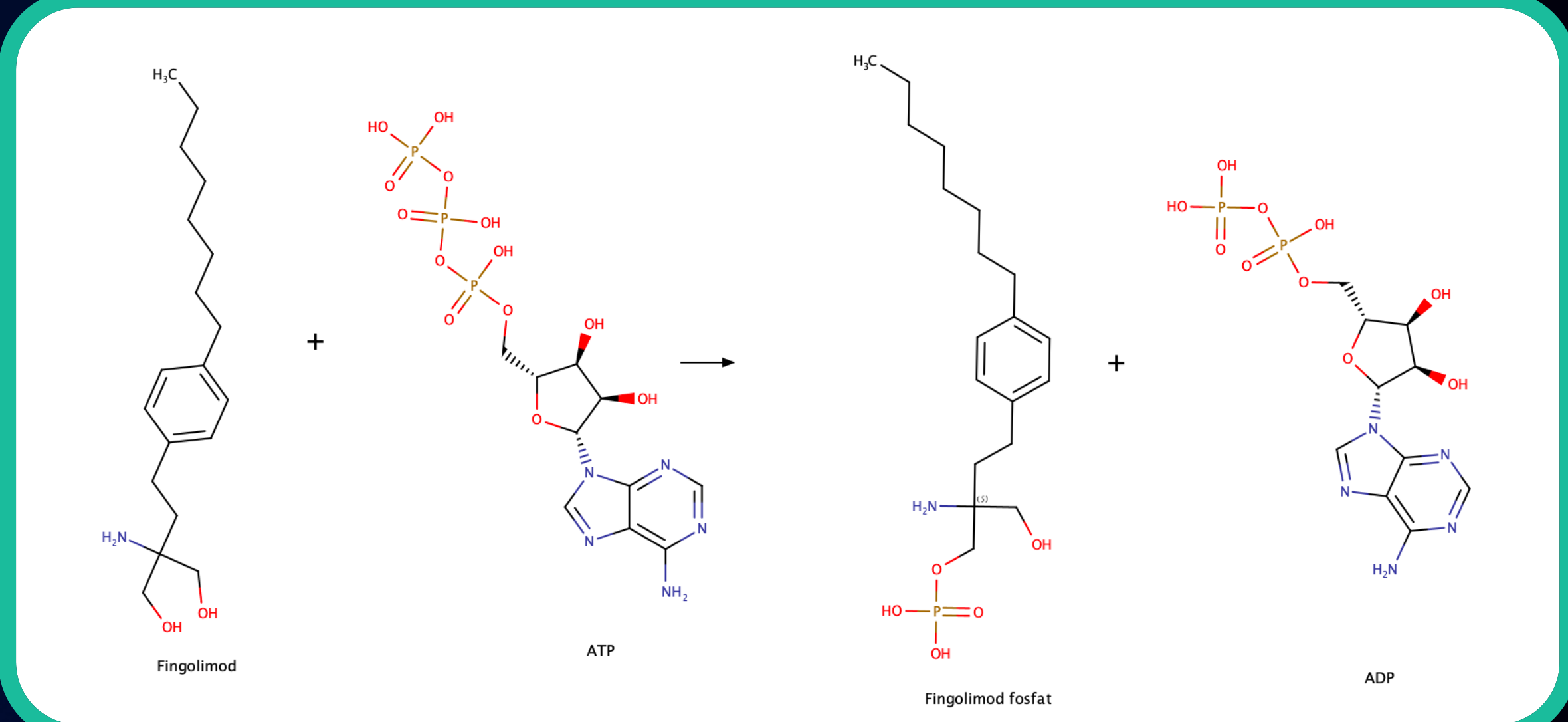
T-celler beskadiger myelinen

Fremtiden

Selvom fingolimod er et effektivt lægemiddel mod multipel sklerose, har det nogle bivirkninger, som man gerne vil undgå. En af udfordringerne er lægemidlets binding til S1P3-receptoren. Kigger vi på de to bindingslommer er de meget ens, den eneste forskel er en udskiftning af en aminosyre. S1P1 har en leucin (Leu276), mens S1P3 har en phenylalanin (Phe263). Denne lille ændring betyder dog meget for den rumlige opbygning, da phenylalanins aromatiske sidekæde gør S1P3's bindingslomme betydeligt snævrere. Med udgangspunkt i dette kunne man forestille sig, at hvis man gjorde fingolimod lidt mere fyldigt, for eksempel ved at tilføje en aromatisk sidekæde af en art, ville lægemidlet blive for stort til S1P3's bindingslomme og dermed undgå binding. Samtidig kunne man bevare den ønskede binding til S1P1, hvor bindingslommen er mere rumlig. Denne tilgang ville utvivlsomt kræve, at man verificerede ændringerne, og sørger for at de ikke bare opnår bedre selektivitet, men bevarer effekten mod MS.



Fingolimod-P (fysiologisk pH)



Fingolimod omdannes til fingolimod-P

Drugability

Lipinskis Rule of Five bruges til at evaluere lægemidlers egnethed som orale lægemidler i den medicinske industri. Man evaluerer lægemidlernes egnethed ud fra dets kemiske og fysiske egenskaber. Det var Christopher A. Lipinski, der i 1997 formulerede reglen. Reglen beskriver lægemidlets molekylære egenskaber, samt dets absorption, distribution, metabolisme og udskillelse. For Fingolimod er det følgende:

Kriterie	Krav	Fingolimod
Molekylætvægt	< 500 Da	307,48 Da
Hydrogenbind ingsdonorer	< 5	3
Hydrogenbind ingsacceptorer	< 10	3
LogP	1 - 5	4,06

Absorption

Fingolimod er en hård hvid og gul kapsel, der indtages oralt. Efter indtagelse bliver den placeret nede i mavesækken. Vores mavesyre har en pH-værdi på cirka 1-2 på en tom mave. Fingolimod har en opløselighed på 1 mol/L , i en pH fra 0-4,4. Fingolimod er lipofilt, da den har en LogP på 4,06 og vi vil helst have at den opløses et sted, som er mere lipofilt, for at mindske mængden der bliver nedbrudt. Vores mavesæk er ikke bygget til at den kan absorbere store molekyler, kun små, såsom ethanol. Fingolimod, som kapsel, har et hårdt lag rundt om sig og det er for at forsinke mængden der bliver nedbrudt i mavesækken. Når Fingolimod går videre fra mavesækken til tyndtarmen. Her sker der passiv transport af fingolimod, hvor den diffunderer igennem cellemembranen, som er meget lipofil.

Distribution

Fingolimod bliver transporteret hen til leveren, igennem vena porta. Den bliver transporteret ved at binde sig på albumin (plasma protein), som hjælper med at få den transporteret.

Metabolisme

Fingolimod omdannes til fingolimod-P (fingolimod fosfat) ved reversibel stereoselektiv fosforylering. Fingolimod reagerer med ATP (adinosintrifosfat), ved hjælp af en SphK2 (Sphingosinkinase 2) katalysator, og danner den aktive (s) enantiomere-fingolimod-fosfat og ADP (adinosintrifosfat). Fingolimod bliver derefter transporteret hen til lymferne. Efter fingolimod har haft dens virkning på kroppen, bliver den hovedsagligt nedbrudt af CYP4F2 enzym.

Elimination

Fingolimod bliver udskilt hovedsagligt udstilt ved hjælp af urinvejene, og en lille del bliver udskilt gennem feces.

Fingolimod opfylder alle fire kriterier i Lipinskis regel, hvilket indikerer, at Fingolimod har gode fysiske og kemiske egenskaber til absorption i kroppen.

