

## MS: Vitamin D zur Verbesserung der Glukokortikoid-Therapie?

**Datum:** 31.08.2021

**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

**DGP - 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>.

# MERKZETTEL

für das Gespräch mit Ihrer Ärztin oder Ihrem Arzt

Damit Sie viel aus dem Gespräch mit Ihrer Ärztin/Ihrem Arzt mitnehmen, empfehlen wir Ihnen, Ihre Beschwerden, aber auch Ihre Behandlungsziele sowie alle Ihre Fragen zu notieren. Wichtig für das Arztgespräch ist eine Liste der **Medikamente oder Nahrungsergänzungsmittel**, die sie derzeit verwenden. Über eventuelle **Allergien und Unverträglichkeiten** sollten Sie Ihre Ärztin/Ihren Arzt ebenfalls immer informieren. Nutzen Sie hierfür unseren Vordruck „Meine Medikations- und Behandlungsübersicht“.

## Meine Beschwerden und/oder Behandlungsziele

---

---

---

## Meine Fragen

---

---

---

## Folgende Themen/Studien möchte ich besprechen

Welches Thema beschäftigt Sie? Was haben Sie z. B. in aktuellen Studien gelesen?

---

---

---

## Notieren Sie die wichtigsten Punkte des Arztgesprächs

So bemerken Sie schnell, ob Sie alles richtig verstanden haben und ob Fragen unbeantwortet blieben

Meine Notizen zum Gespräch am \_\_\_\_\_:

---

---

---

---

---

Weitere Tipps für das Arztgespräch finden Sie unter „Materialien für den Arztbesuch“