

# Forskning på skelett och ledförändringar

## **Patogenes och behandling av skelett och ledbesvär hos MPS sjukdomar**

Dr Calogera Simonaro, Mt. Sinai School of Medicine New York

Målet med vårt arbete är att använda djurmodeller (MPS IV) med mukopolysacharidoser för att undersöka den underliggande orsaken till brosk och skelett förändringarna vid dessa sjukdomar. Vi har tidigare visat att cellerna i mps-brosk är benägna att dö, och att i respons till den här primära skadan så sker en serie biokemiska förändringar (kända som inflammation) som förvärrar sjukdomen. Vi vill fortsätta utvärdera orsaken till skelett- och brosksjukdom vid mps, identifiera nya vägar att övervaka sjukdomens svårighetsgrad, progress och gensvar till behandling. Vi vill även undersöka nya behandlingsmöjligheter, bl a genom att använda inhibitorer: hämningsmekanismer för inflammation och/eller cell död, såväl som enzymterapi med en ny form av enzym som kan tränga igenom brosket mer effektivt.

## **Patogenesen av brosknedbrytningen hos MPS VI**

Dr Sharon Byers, Department of Genetic Medicine North Adelaide, South Australia

Brosk/led problemen visar sig vara en speciell utmaning för det kliniska omhändertagandet av patienter med MPS. Enzymterapi har potential att förändra progressen av brosk-sjukdomen hos MPS, men för att maximera effekten av enzymterapi måste det ges före symtomen uppkommer. Fördelarna med enzymterapi hos de med redan etablerade symtom är mindre tydliga. Patogenesen av brosk-nedbrytningen hos MPS I är oklar men det verkar ha likheter med det man kan se i osteoartrit (samtidig inflammation i led och angränsande bendel, ben- och ledinflammation) Fokus kommer vara på att förstå mekanismen bakom brosk-nedbrytningen hos MPS, genom att använda MPS VI kattmodell. Nedbrytningen av brosk proteoglykan och påföljande upptag och inlagring av deras GAG komponent kommer undersökas. Denna information kommer användas för att utveckla kompletterande behandlingsformer för att behandla ledproblemen hos MPS.

## **Kännetecken för det inflammatoriska gensvaret hos lysosomal inlagring**

**Dr Mark S Sands Washington University St Louis, MO**

Mål 1 var att ta reda på om kliniska tecken såsom svårigheter att lagra fett, anemi, och muskelförfall, som vi hittade hos MPS I musen var vanliga hos andra lysosomala inlagrings-sjukdomar.

Alla mus-modeller av lysosomala inlagringssjukdomar hade minskat fettlager, mellan 15-57 % mindre jämfört med den normala kontrollmusen.

MPS modellerna (I, IIIB, och VII) hade alla anemi, vissa andra lysosomala diagnoser hade det inte.

Vi håller just nu på att gå igenom muskelvävnad från de olika modellerna.

Mål 2 var att ta reda på om den onormala nivån av pro-inflammatoriska molekyler som man sett hos MPS I modellen var vanliga hos de andra lysosomala inlagringssjukdomarna. Nivån varierade hos de olika modellerna men vi fann tecken på systematisk inflammation hos alla.

Mål 3 var att testa hypotesen att systemisk inflammation bidrog till

progressen av sjukdomen hos modellerna med lysosomal inlagring. Där håller man nu på med olika metoder för att utröna detta.

**Dr. Calogera Simonaro**

**"Pathogenesis and Treatment of the Mucopolysaccharidoses"**

Mount Sinai School of Medicine

New York, NY

Although enzyme replacement therapy (ERT) has recently become available for several of these disorders, it is extremely expensive and requires life-long infusions of recombinant enzyme. ERT also has very limited effects on the bones and joints, major sites of disease in MPS patients. Our laboratory has been using MPS VI animal models to study the mechanism of disease in bones and joints, as well as to evaluate new approaches to treatment. In the first we will continue to investigate the mechanism by which GAG storage leads to bone and cartilage destruction using cells from MPS VI rats. In the second we will obtain fluid from the joints of MPS VI cats, and measure the levels of several proteins to see if they are abnormally expressed. We will determine the level of these proteins as a function of age, and evaluate whether they can be used to predict the severity of disease and/or the outcome of treatment in the bones and joints (i.e., biomarkers). In the last aim we will use MPS VI rats to evaluate the effects of two clinically available "anti-inflammatory" medications on the progression of disease, as well as one experimental medication that targets a pathway we have found abnormal in MPS VI cells. If we obtain evidence in the rats that such therapies are effective, in the future these approaches could be evaluated in MPS patients, alone or as adjuncts to ERT.