

Behandling af MS med inotodiol - The future is fungi

Julie Bjældager, Louise Badstue og Vibeke Kjærsgaard - 3. UY NEXT Vibenshus Gymnasium Drug Hunters 2026

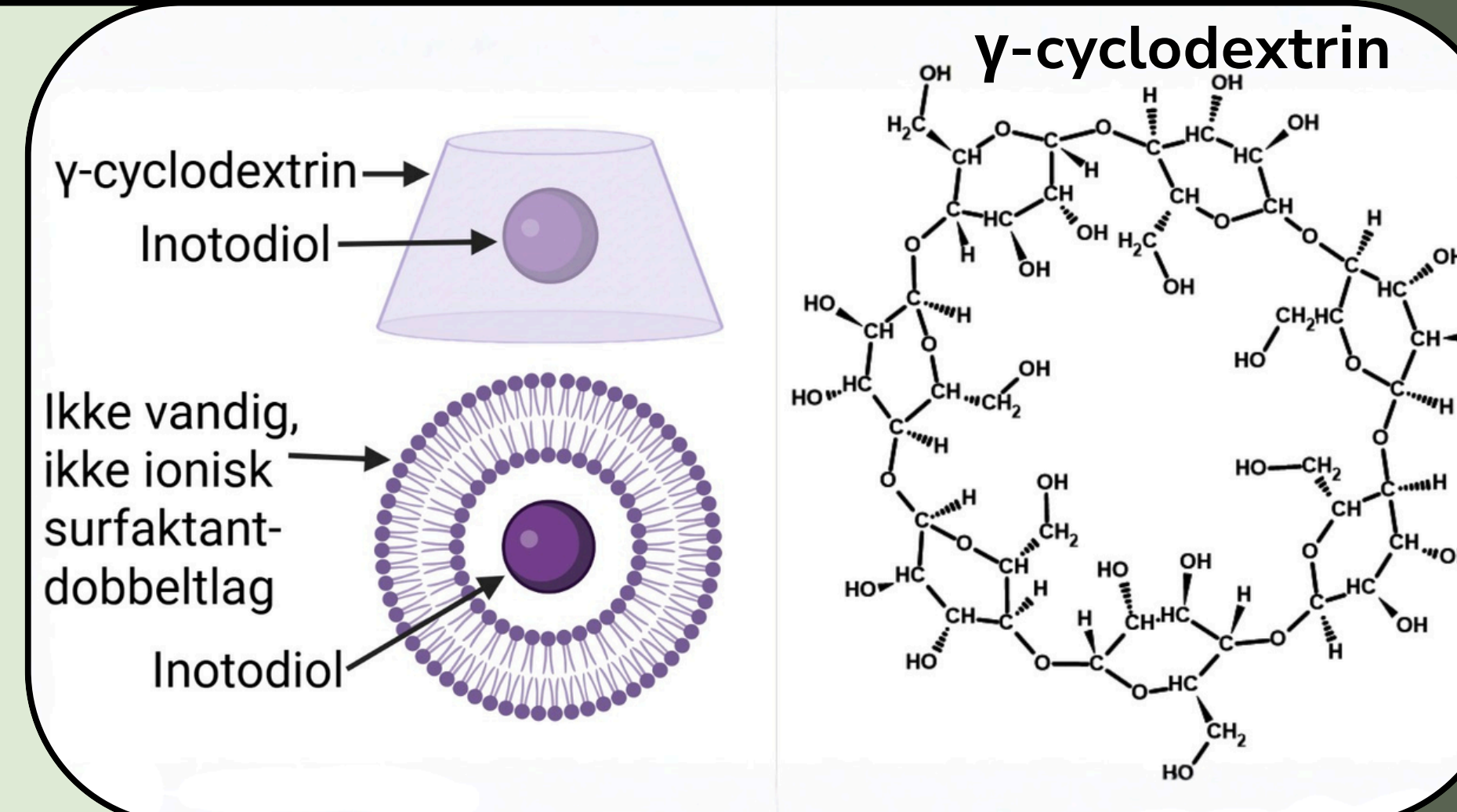
1. Multiple sclerose - en autoimmun sygdom

Multiple sclerose (MS) er en autoimmun sygdom, der påvirker centralnervesystemet (CNS). I MS angribes særligt myelinskeden, hvilket forårsager en betændelsestilstand, forstyrrelser i signaler, og at nervecellerne i sidste ende går til grunde. Personer, der lever med MS, får såkaldte anfald, hvor der indimellem sker forbedring. Symptomerne kan indebære sanseforstyrrelser, kognitive problemer og nedsat muskelstyrke mm. Lige nu findes der ingen kendte metoder til at kurere MS, dog behandler man symptomatisk f.eks. med muskelafslappende lægemidler. Der er stadig udækkede behov, blandt andet at et præparat ikke kan dække alle symptomer eller størstedelen af dem.(1)

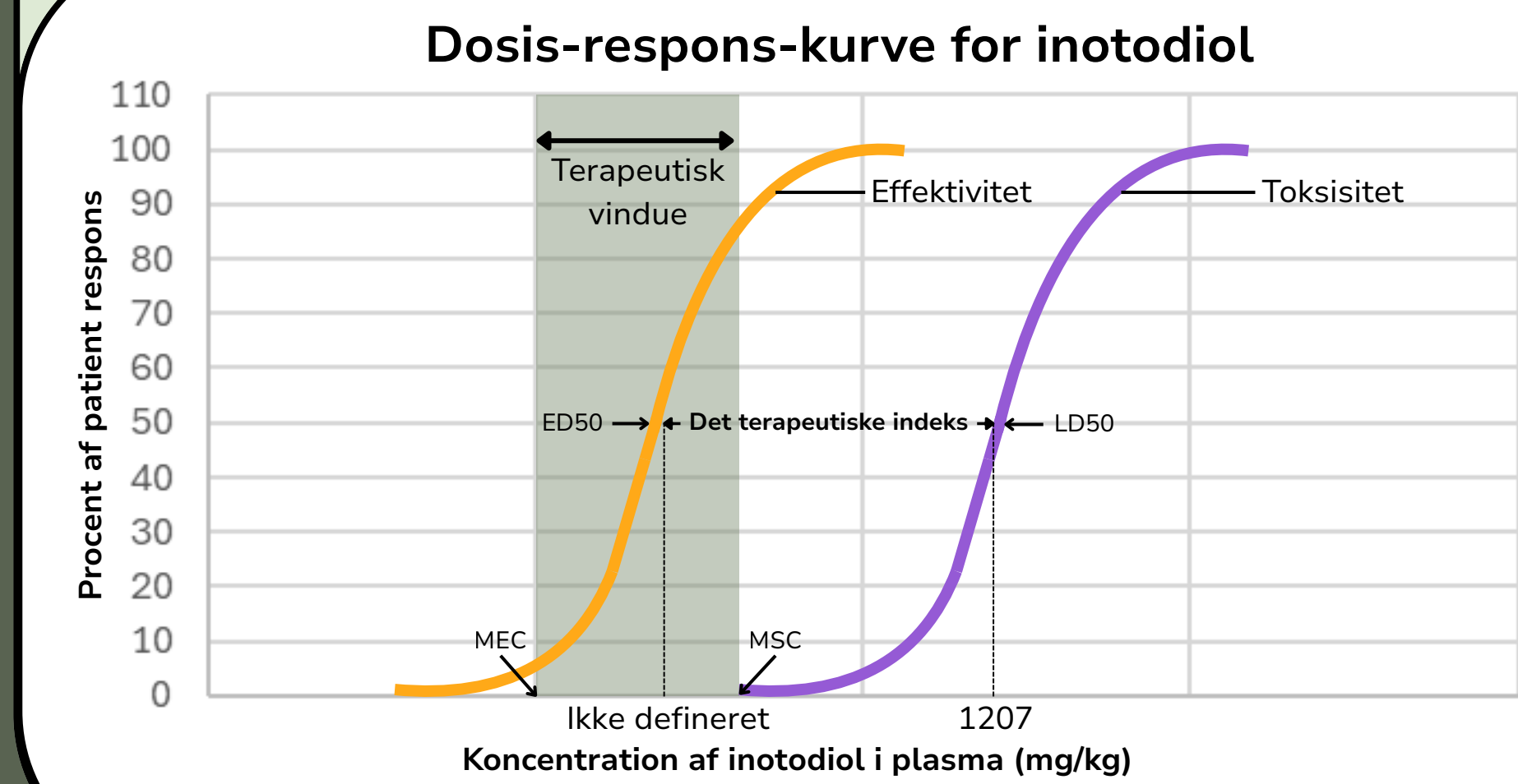


3. Forbedringsmuligheder

Der er ikke grund til at forbedre inotodiols optag i CNS, da stoffet er lipofilt og har relativt lav polaritet, hvilket gør det ideelt til at passere BBB. Dets molekylvægt er 442,72 g/mol, og det har både to hydrogenbindingsacceptorer og hydrogenbindingsdonorer. Dog er molekylets lipofilitet 5,89. Dermed opfylder det kun næsten "Lipinski's rule of five". Derudover har et studie vist, at stoffet passerede BBB. En af udfordringerne ved inotodiol er dets lave biotilgængelighed. På grund af sin struktur rekrystalliseres det også let. Begge disse problemer kan løses ved at stoffet danner et kompleks med γ -cyclodextrin. Dette har også i et studie vist forbedret antiinflammatorisk evne hos stoffet. Endnu en mulighed til forbedring af biotilgængelighed er "Nonionic surfactant vesicular systems", hvor mikroskopiske vesikler lavet af ikke-ioniske stoffer omslutter molekylet. Men denne metode er sensitiv overfor kolesterol, og ville derfor ikke være egnet.(5, 6)



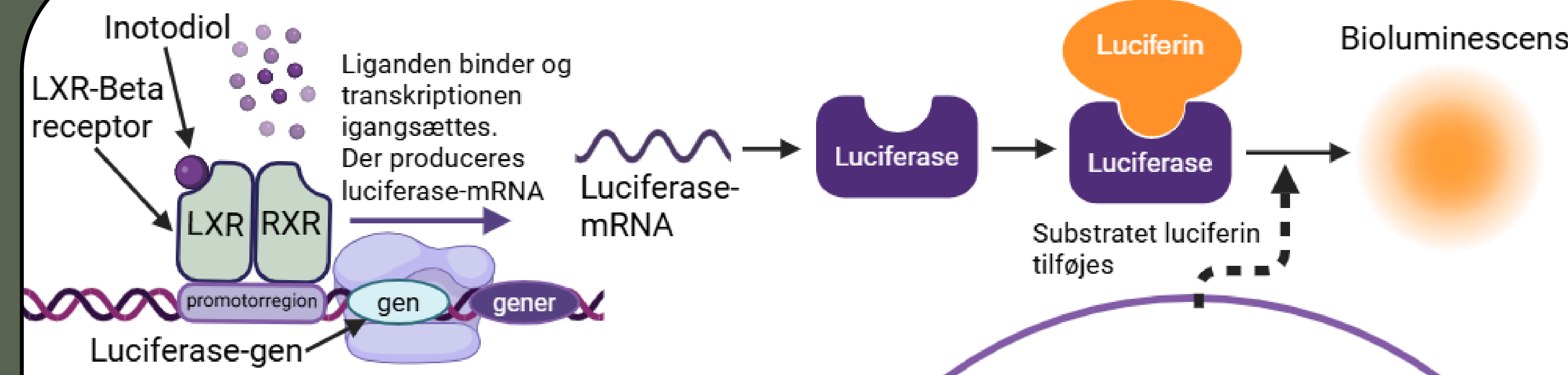
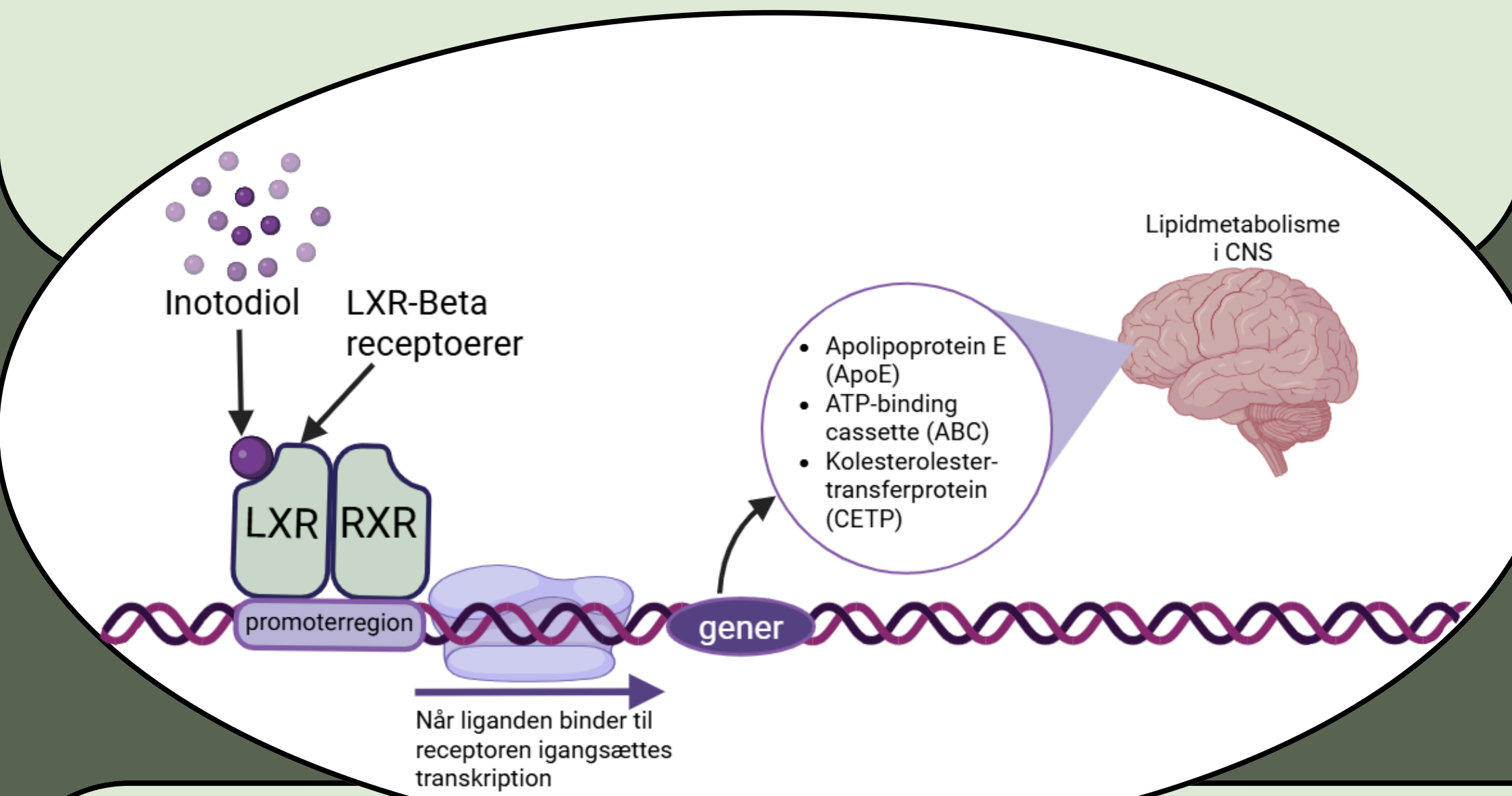
7. Dosis-respons-kurve



Inotodiol er endnu ikke et isoleret lægemiddelstof, derfor er der ikke et fastsat terapeutisk vindue, men det undersøges til forskellig medicinsk brug. Ser man f.eks. på et bestemt murint in vivo forsøg er LD50 på 1207 mg/kg. Det terapeutiske vindue skal stadig undersøges, og en konkret dosis-respons-kurve fastlægges, samt MEC og MSC bestemmes.(11)

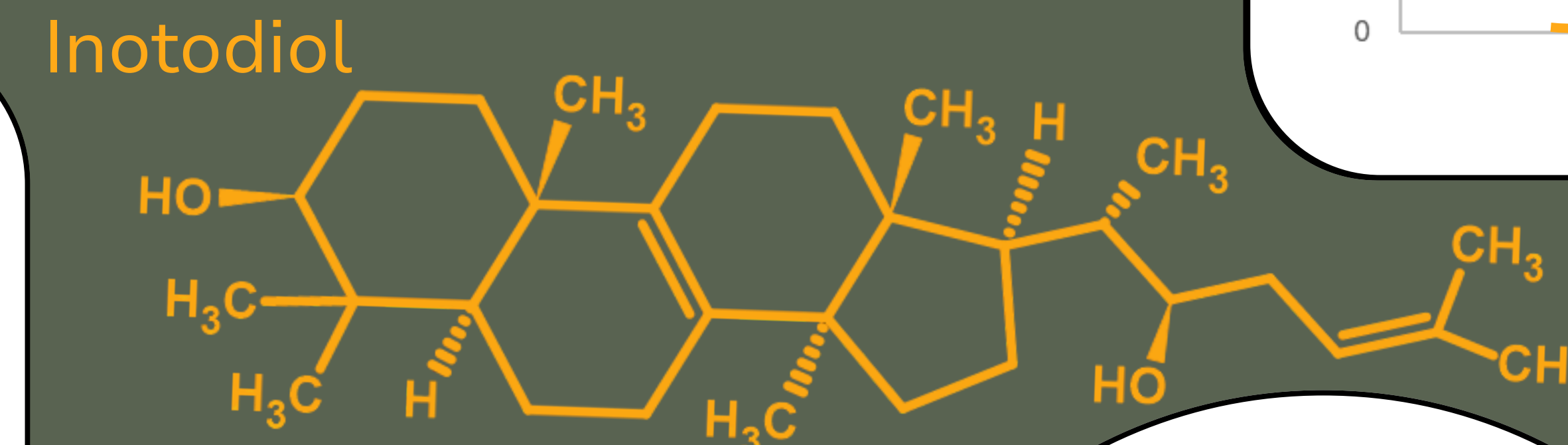
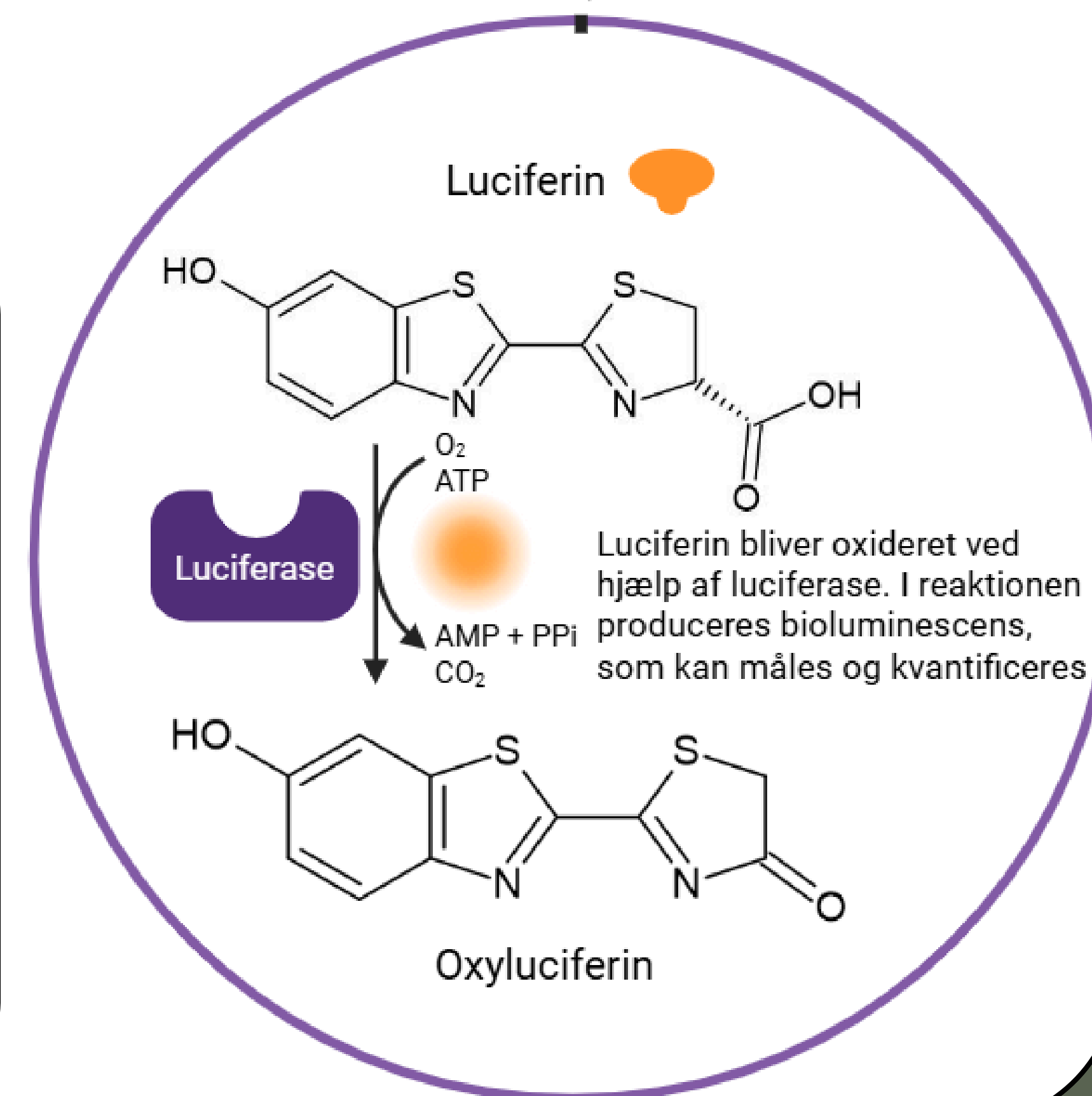
2. Vores behandlingsmetode - inotodiol fra Chaga-svampen

Vi har arbejdet med naturstoffet inotodiol, der dannes af Chaga-svampen *Inonotus obliquus*. Det skal bevirke en bedre reguleret intracellulær lipidmetabolisme i hjernen, hvilket vil modvirke ophobningen af fedtstoffer på grund af myelindegneration, samt virke antiinflammatorisk. Inotodiol er en LXR-agonist. LXR står for "Liver X Receptors" og er nukleare receptorer, hvilket betyder, at de fungerer som ligandstyrede transkriptionsfaktorer. LXR udtrykkes både som LXR α - og LXR β -isoformerne. Inotodiol er specifik til β -isoformen, den der primært udtrykkes i CNS. Der er mange MS-relevante targetgener for LXR, da flere af dem regulerer lipidhomeostase, mens andre inhiberer ekspresionen af gener, der koder for proinflammatoriske cytokiner.(2, 3, 4)



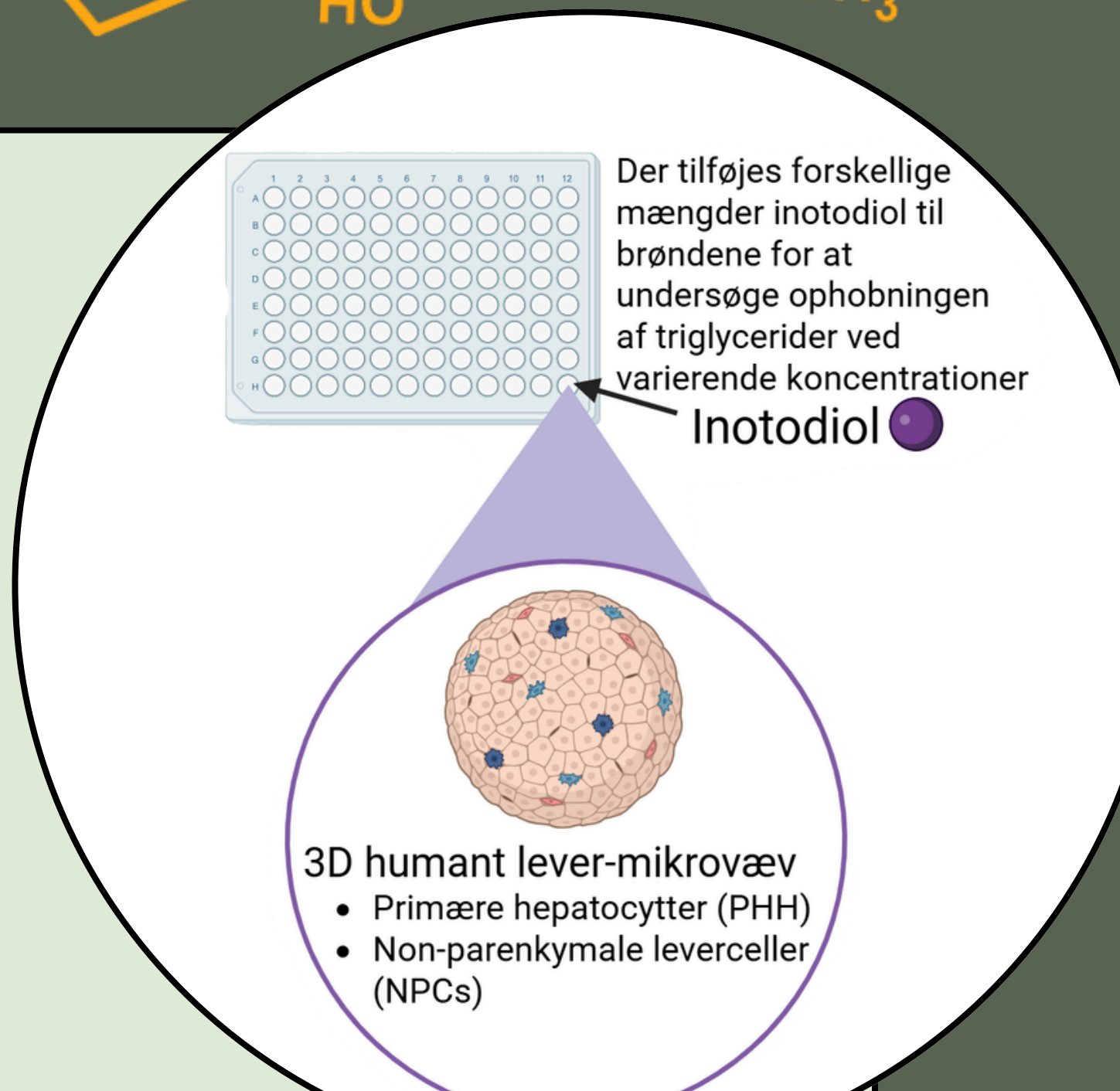
4. In vitro - ligandbinding

Vi vil med en LXR reporter assay påvise, at inotodiol binder som ligand. I assayen er der indsat et luciferase-gen efter LXR-promotorregionen. Hvis inotodiol binder, starter processen vist på figuren, og der produceres bioluminescens. Dette kvantificerer, hvor stor en andel af LXR-receptorerne inotodiol har bundet til. Er in vitro forsøget vellykket, er det et tydeligt tegn på, at target kan nås af stoffet.(7, 8)



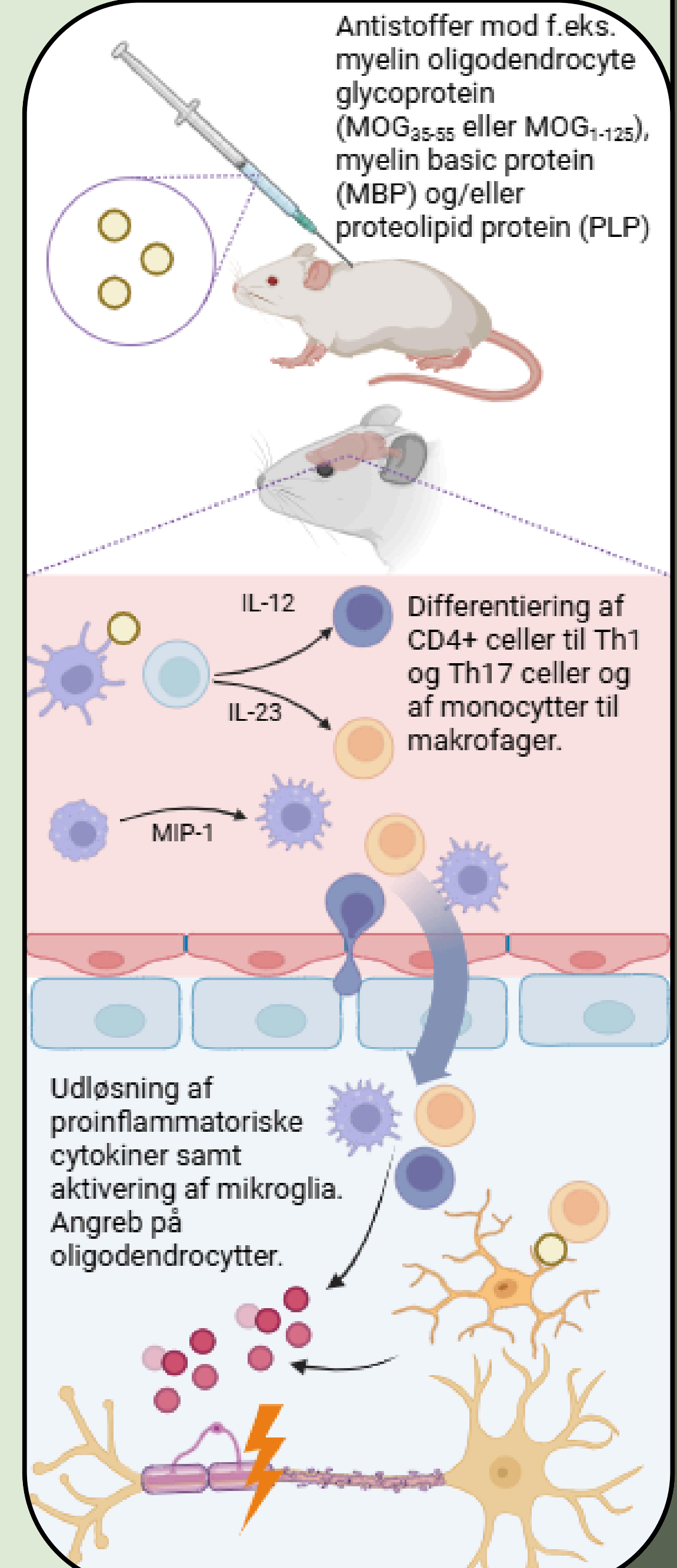
6. In vitro - bivirkninger

Aktivering af LXR kan lede til forhøjede niveauer af triglycerider, især i leveren. Derfor vil vi i dette in vitro forsøg undersøge mulige bivirkninger ved at analysere, hvordan inotodiol i forskellige koncentrationer påvirker triglyceridniveauerne i 3D humant lever mikrovæv. Det bestemmes ved en enzymatisk reaktion der resulterer i bioluminescens. Hvis niveauerne er lave, er det et lovende bevis på, at bivirkningerne kan forventes at være relativt begrænsede.(4, 10)



8. In vivo forsøg

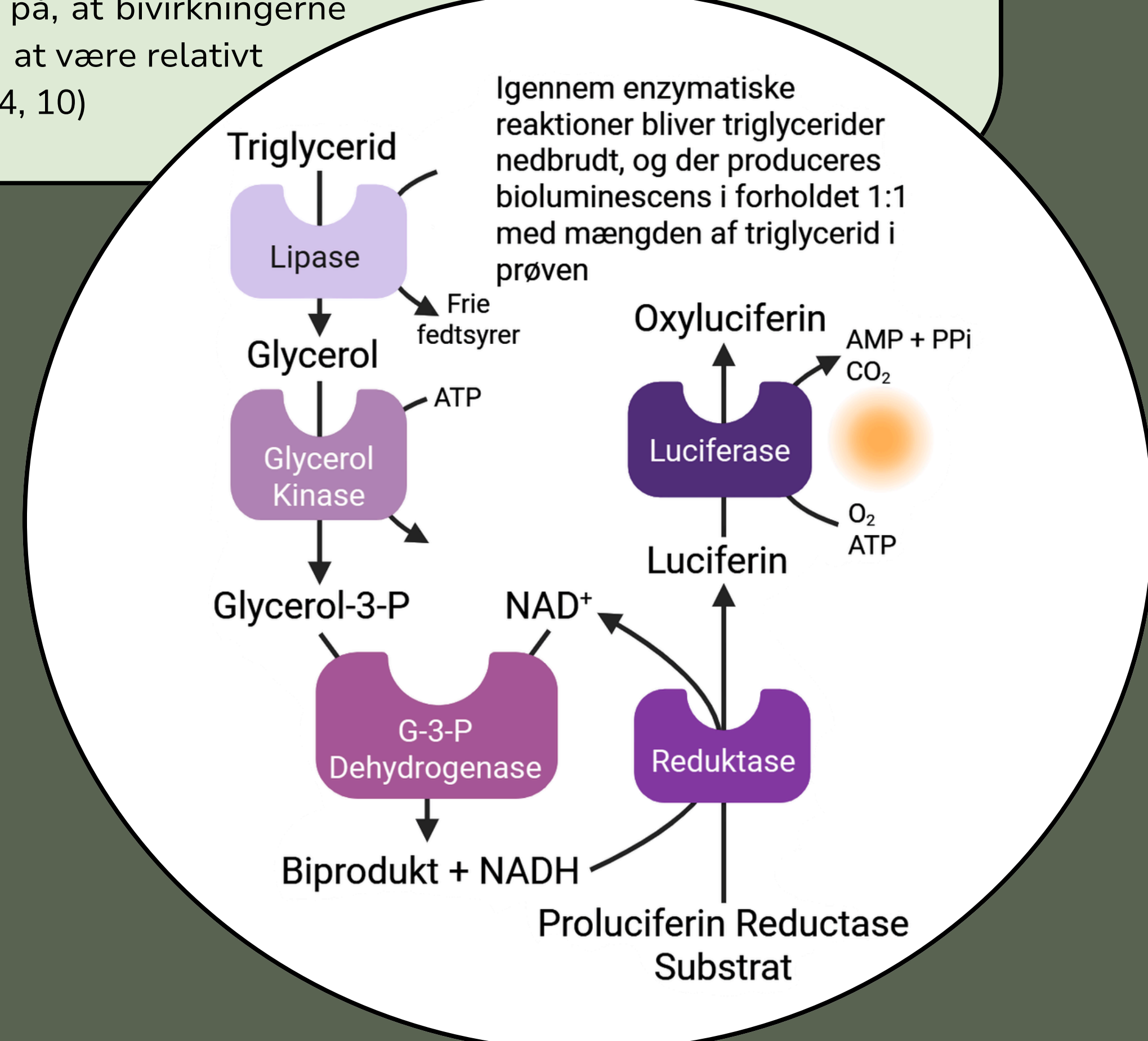
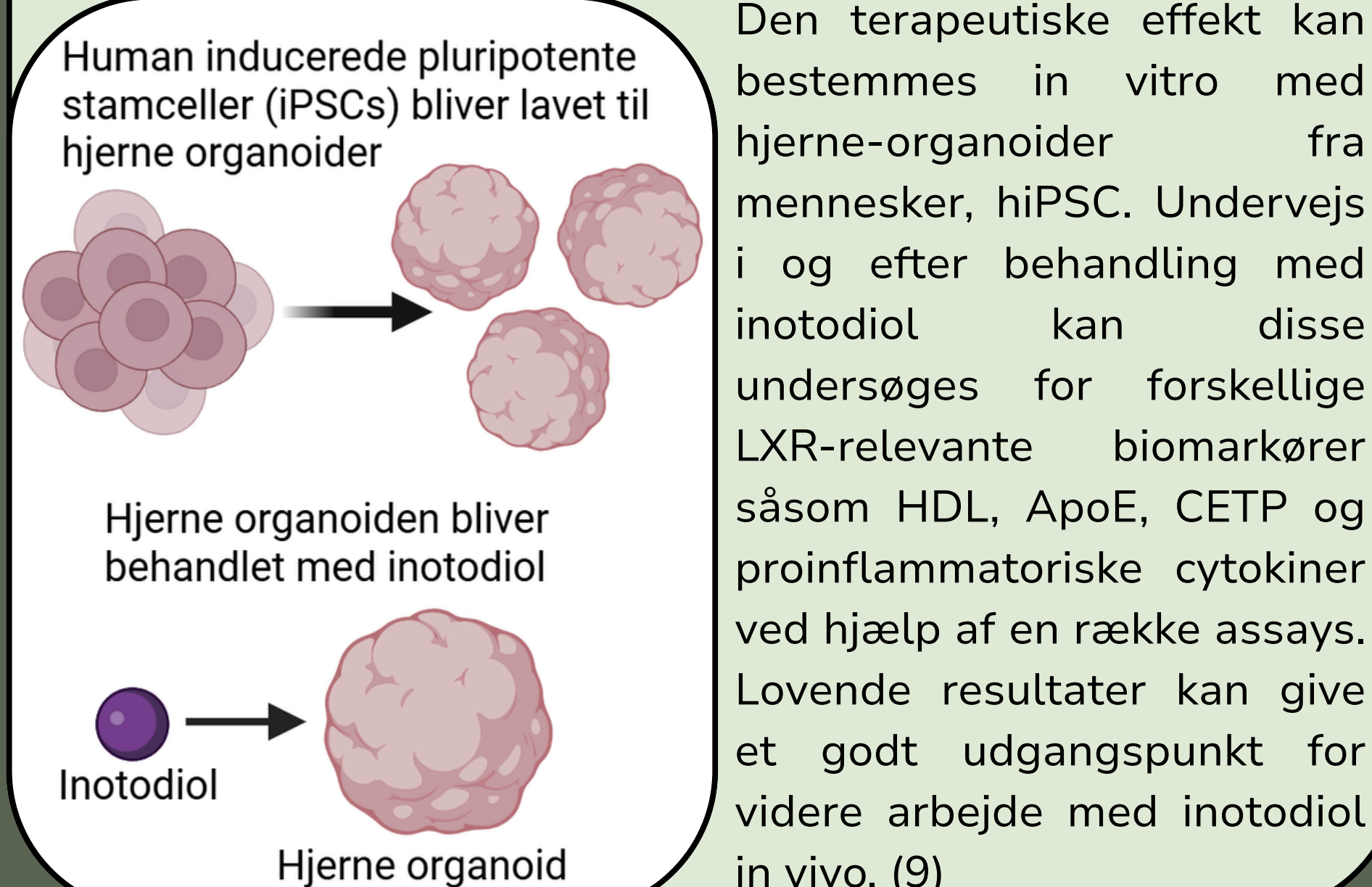
For at undersøge, hvorvidt inotodiol udøver den ønskede farmakologiske og terapeutiske effekt, vil vi anvende en in vivo musmodel, EAE-modellen, som behandles med et oralt medikament. MS- og LXR-relevante parametre måles i serummet og cerebrospinalvæske. Undervejs kan musens symptomer og bivirkninger monitoreres. Slutteligt bør både hjernen og leveren efter endt forsøg udtages og undersøges. Yderligere forsøg med samme model kan anvendes i bestemmelsen af ED50 og MEC. MSC kan bestemmes i raske forsøgsdyr. Med endnu et in vivo forsøg kan LD50 bestemmes. Dette skal ske ved test på minimum to dyrearter, hvor forskellige dosisgrupper bestående af raske dyr undersøges for, hvor mange individer der dør. Disse forsøg bidrager altså alle til opstillingen af dosis-respons-kurven for inotodiol.(12)



Kilder

- (1) Scleroseforeningen. (u.d.). Hentet 11. marts 2026 fra scleroseforeningen.dk: <https://www.scleroseforeningen.dk/>
- (2) Abulaban, A. A., et al. (maj 2025). Role of liver X receptor in multiple sclerosis: A long furtive life behind a barrier. Brain Research Bulletin(224). Hentet fra <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0361923025001455>
- (3) Ban, S.-Y., & et al. (marts 2025). Liver-X receptor β -selective agonist CE9A215 regulates Alzheimer's disease-associated pathology in a 3xTg-AD mouse model. Biomedicine & Pharmacotherapy(184). Hentet fra <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S075332225000897>
- (4) Chan, J. F., Cummins, C. L., & Zhang, Y. (18. januar 2017). Liver X Receptors as Therapeutic Targets for Managing Cholesterol: Implications for Atherosclerosis and Other Inflammatory Conditions. Clinical Lipidology(4), s. 29-40. Hentet fra <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2941513/>
- (5) National Center for Biotechnology Information. (u.d.). PubChem Compound Summary for CID 44422314, Inotodiol. National Library of Medicine. Hentet fra <https://shorturl.at/XJ6K1>
- (6) Choi, K.-O., & et al. (januar 2024). Enhancement of bioavailability and anti-inflammatory activity of inotodiol through complexation with γ -cyclodextrin. Journal of Drug Delivery Science and Technology(91). Hentet fra <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773224723011401>
- (7) Hutchinson, S. A., & Thorne, J. L. (2019). A Stable Luciferase Reporter System to Characterize LXR Regulation by Oxysterols and Novel Ligands. Pubmed. Hentet fra Pubmed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30825141/#:~:text=Generating%20cell%20lines%20that%20contain%20a%20stably,method%20to%20assess%20transgene%20activity%20in%20vivo>
- (8) Indigo. (u.d.). Human LXR β Reporter Assay Kit. Hentet 11. marts 2026 fra indigobiosciences: <https://indigobiosciences.com/product/human-lxr-beta-reporter-assay-kit/>
- (9) Simões-Abade, M., Patterer, M., Nicaise, A., & Pluchino, S. (18. december 2024). Brain organoid methodologies to explore mechanisms of disease in progressive multiple sclerosis. Frontiers in Cellular Neuroscience. Hentet 13. marts 2026 fra <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-neuroscience/articles/10.3389/fncel.2024.1488691/full>
- (10) InSphero. (u.d.). 3D InSight™ Human Liver Microtissues: Assay-Ready Liver Spheroids. Hentet 10. marts 2026 fra <https://insphero.com/solutions/liver-safety/3d-insight-human-liver-microtissues/>
- (11) Nguyen, T. M., Ban, S.-Y., & et al. (23. juli 2022). Evaluation of Toxicity and Efficacy of Inotodiol as an Anti-Inflammatory Agent Using Animal Model. Hentet 3. marts 2026 fra National Library of Medicine: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9331631/#abstract1>
- (12) Biospective Preclinical. (u.d.). What is the EAE (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis) Model of Multiple Sclerosis (MS)? Hentet 10. marts 2026 fra Biospective Preclinical's hjemmeside: <https://biospective.com/resources/what-is-eae>
- (13) Biorender. (2026). Hentet fra biorender.com: <https://www.biorender.com/>
- (14) ChemSketch, version 2024.2.3, Advanced Chemistry Development, Inc. (ACD/Labs), Toronto, ON, Canada, www.acdlabs.com.

5. In vitro - terapeutisk effekt



9. Opsamling

Vi vil behandle multiple sclerose med naturstoffet inotodiol, da dette er et stort skridt på vejen mod en mere omfattende og multifacetteret behandling, der ikke blot er symptomatisk. Med vores lægemiddelkandidat sætter man ind overfor både inflammation, forstyrret lipidhomeostase og til dels selve det autoimmune aspekt, endda på en måde, der minimerer risikoen for bivirkninger.