

Werkingsmechanisme fingolimod

Het behoort tot een nieuwe klasse van immunotherapeutische stoffen, modulators van de singosine-1-fosfaat-receptoren. De binding van het natuurlijke ligand, singosine-1-P, aan S1PR stimuleert de migratie van T-cellen uit de thymus, vermindert de penetratie van T- en B-lymfocyten in de ganglia, stimuleert de verplaatsing via het bloed van cellen die zijn geactiveerd door dendritische antigen-presenterende cellen vermindert de migratie van B-lymfocyten naar de follikels in de milt.

Er bestaan vijf subtypes van S1PR. Fingolimod bindt niet aan S1PR-2 en heeft de hoogste affiniteit voor S1PR-1, dat wordt uitgedrukt door lymfocyten, mastocyten, eosinofielen maar ook neuronen, astrocyten en oligodendrocyten. Het bindt ook, zij het met een geringere affiniteit, met de andere S1PR's zoals S1PR-3, dat wordt uitgedrukt door cardiomyocyten, endotheelcellen en gladde spiercellen. Gefosforyleerd fingolimod werkt als superagonist van de S1PR's en induceert hun internalisatie en vervolgens hun afbraak, waardoor de lymfocyten worden beroofd van het signaal dat noodzakelijk is om te migreren uit de thymus en de ganglia. Het verhoogt ook de opname van lymfocyten in de ganglia vanuit het bloed. Een deel van de lymfocyten wordt dus opgesloten in de secundaire lymfoïede organen zoals de milt of de ganglia. De

sekwestratie is omkeerbaar in vier tot zes weken na stopzetting van de behandeling en lijkt relatief selectief voor naïeve cellen. De Centrale T-geheugencellen worden gespaard. Dit verschijnsel is interessant in het behoud van de afweer tegen infecties of tumorvorming. Gezien de expressie van S1PR's op neurale cellen zou fingolimod bovendien ook directe neuroprotectieve effecten kunnen hebben.