

Mechanizm działania fingolimodu w terapii stwardnienia rozsianego

The mechanism of action of fingolimod in multiple sclerosis therapy

Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. Andrzej Głąbiński, Klinika Neurologii i Udarów Mózgu, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. Wojskowej Akademii Medycznej – Centralny Szpital Weteranów, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, tel./faks: +48 42 639 35 91, andrzej.glabinski@umed.lodz.pl

Streszczenie

Fingolimod jest pierwszym zarejestrowanym doustnym lekiem stosowanym w terapii stwardnienia rozsianego. Jego aktywny metabolit – fosforan fingolimodu poprzez działanie na receptory S1PR reguluje uwalnianie limfocytów z tkanek limfoidalnych do krążenia, wykazując efekt immunosupresyjny. Najnowsze badania dowodzą jednak, że na korzystny efekt działania fingolimodu składa się również wielopłaszczyznowe działanie neuroprotektoryjne. Fingolimod przenika przez barierę krew–mózg i wpływa na wykazujące ekspresję receptorów S1PR komórki ośrodkowego układu nerwowego: astrocyty, progenitory oligodendrocytów, mikroglej, a także neurony. Fingolimod pobudza produkcję czynników neurotroficznych oraz hamuje produkcję tlenku azotu przez komórki astrogleju, zmniejszając nasilenie procesu neurodegeneracji. Co więcej, zmniejsza ekspresję prozapalnych cytokin indukowanych przez TNF w astrocytach, zmniejszając ich potencjał prozapalny. Pobudza zarówno migrację, jak i proliferację komórek progenitorowych oligodendrocytów, będących źródłem oligodendrocytów – jedynych komórek ośrodkowego układu nerwowego zdolnych do syntezy mieliny. Leczenie fingolimodem znacząco nasila mechanizmy regeneracyjne w przebiegu autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego. Ponadto zmniejsza reaktywność mikrogleju i spowalnia związany z odpowiedzią zapalną proces neurodegeneracji. Długotrwała aplikacja fingolimodu redukuje wrażliwość komórek nerwowych na czynniki neurotoksyczne, sugeruje bezpośrednie działanie neuroprotektoryjne. Obecnie w różnych fazach badań klinicznych znajdują się selektywne inhibitory poszczególnych podtypów receptorów dla S1P, pozbawione charakterystycznych dla fingolimodu działań niepożądanych oraz posiadające korzystniejsze właściwości farmakokinetyczne. Należą do nich: siponimod, poniesimod oraz ozanimod.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, fingolimod, mechanizm działania, selektywne modulatory S1PR, S1P

Abstract

Fingolimod is the first registered oral drug effective in the treatment of multiple sclerosis. Its active metabolite, fingolimod phosphate, affects S1PR receptors, and regulates the release of lymphocytes from the lymphoid tissues, showing an immunosuppressive effect. However, recent studies have also shown fingolimod to have neuroprotective properties. Fingolimod is able to cross the brain–blood barrier, and thus affect the central nervous system cells expressing S1PR receptors, such as astrocytes, oligodendrocyte progenitor cells, microglia and neurons. It stimulates the production of neurotrophic factors, and decreases the production of nitric oxide in astrocytes, thus relieving the severity of the neurodegenerative process. Furthermore, it limits the expression of pro-inflammatory TNF-induced cytokines in astrocytes, reducing their pro-inflammatory potential. It stimulates the migration and proliferation of oligodendrocyte progenitor cells, which are the source of oligodendrocytes – the only cells in central nervous system capable of synthesizing myelin. Fingolimod treatment significantly enhances the regenerative mechanisms in experimental autoimmune encephalomyelitis. It reduces microglial reactivity, and slows down the neurodegenerative process caused by inflammatory response. Long-term application of fingolimod reduces the sensitivity of nerve cells to neurotoxic agents, suggesting a direct neuroprotective effect. Currently, clinical trials of several selective S1PR inhibitors are in progress, such as siponimod, poniesimod and ozanimod. They seem to show an improved safety profile and pharmacokinetic properties compared to fingolimod.

Keywords: multiple sclerosis, fingolimod, mechanism of action, selective S1PR modulators, S1P

WSTĘP

Stwardnienie rozsiane (*multiple sclerosis*, MS) jest chorobą autoimmunologiczną ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (Compston i Coles, 2008). Wyróżnia się kilka postaci klinicznych MS: rzutowo-remisyjną (*relapsing-remitting multiple sclerosis*, RRMS), postępująco-nawracającą (*progressive relapsing multiple sclerosis*, PRMS), pierwotnie postępującą (*primary progressive multiple sclerosis*, PPMS) i wtórnie postępującą (*secondary progressive multiple sclerosis*, SPMS). W początkowym okresie trwania choroby znaczna większość pacjentów (80–90%) wykazuje objawy RRMS: doświadcza przejściowych ataków (rzutów), występujących naprzemiennie z remisjami choroby. W naturalnym przebiegu choroby u ponad 80% pacjentów z RRMS z czasem rozwija się SPMS, co prowadzi do ciężkiej niepełnosprawności. W momencie opracowania skali progresji choroby – EDSS (Expanded Disability Status Scale) oszacowano, że osiągnięcie 6 punktów, oznaczające niepełnosprawność, następuje po 10–20 latach od diagnozy (Kurtzke, 1983). Najnowsze dane wskazują jednak, że MS jest chorobą postępującą wolniej – osiągnięcie 6 punktów następuje średnio po 20–30 latach (Pittock *et al.*, 2004; Tremlett *et al.*, 2006; Vukusic i Confavreux, 2007).

W patofizjologii MS można wyróżnić trzy główne komponenty: zapalenie, demielinizację i neurodegenerację (Compston i Coles, 2008). W wyniku reakcji autoimmunologicznej skierowanej przeciwko antygenom białek mieliny następuje degradacja mieliny otaczającej aksony komórek nerwowych. Utrata mieliny wpływa na zdolność nerwów do przewodzenia impulsów elektrycznych z i do mózgu, powodując spowolnienie przewodzenia lub całkowitą jego utratę. Uszkodzone obszary są określane jako „plaki” (*plaques*) lub „lezje” (*lesions*) (Poser, 1994). We wczesnych fazach MS po epizodzie demielinizacyjnym następuje spontaniczna remielinizacja uszkodzonych obszarów, co prowadzi do całkowitej lub prawie całkowitej remisji objawów. Wydajność remielinizacji nigdy nie osiąga jednak 100%. Powtarzające się rzuty choroby wiążą się z sukcesywnym zmniejszaniem się efektywności remielinizacji, a w konsekwencji degeneracji odsłoniętych aksonów. Uszkodzenia w układzie nerwowym indukują astrogliozę, prowadzącą do formowania się bliznopodobnej tkanki, określanej jako „stwardnienie” (Moreno *et al.*, 2013; Poser, 1994).

Fingolimod (FTY720), czyli chlorowodorek 2-amino-2-propano-(2-(4-oktylofenylo)etylo)-1,3-diolu (Adachi *et al.*, 1995), jest pierwszym związkiem stosowanym doustnie, którego efektywność została potwierdzona w terapii MS. W początkowej fazie badań klinicznych analizowano zastosowanie jego właściwości immunosupresyjnych w zapobieganiu odrzucaniu przeszczepów (Yanagawa *et al.*, 1998). Obecnie zalecany jest w leczeniu chorych z negatywnym wynikiem leczenia lekami pierwszego rzutu (interferon- β , octan glatirameru). W badaniach klinicznych III fazy u chorych z RRMS wykazano

wyższą skuteczność fingolimodu oraz porównywalny profil bezpieczeństwa w stosunku do interferonu- β (Gilenya Assessment Report, 2011; Komunikat z 26 posiedzenia Rady Przejrzystości, 2016).

Fingolimod jest wskazany w szybko rozwijającej się, ciężkiej RRMS, a także w RRMS o dużej aktywności, utrzymującej się pomimo leczenia interferonem- β . Lek stosuje się w monoterapii w celu zmniejszenia częstotliwości rzutów i opóźnienia progresji choroby (Alsop *et al.*, 2015; Baumruker *et al.*, 2007; Braune *et al.*, 2016; Brinkmann, 2009; Brinkmann *et al.*, 2010; Derfuss *et al.*, 2015; Fonseca, 2015; Gilenya Assessment Report, 2011; Sanford, 2014; Sorensen, 2014).

In vivo fingolimod ulega fosforylacji pod wpływem kinazy sfingozynowej do czynnego metabolitu – fosforanu fingolimodu (Brinkmann *et al.*, 2002). Fosforan fingolimodu (FTY-P) jest analogiem strukturalnym fosforanu-1-sfingozyny (S1P). Łączy się z czterema z pięciu podtypów receptora dla tego zewnątrzkomórkowego, lipidowego mediatora (S1PR₁ oraz S1PR₃₋₅). Receptory dla S1P należą do grupy receptorów związanych z białkiem G, jednak S1P może działać również za pośrednictwem przekaźników wewnątrzkomórkowych. Receptory dla S1P ulegają ekspresji w wielu rodzajach komórek związanych z przebiegiem MS. Odgrywają kluczową rolę w funkcjonowaniu układu immunologicznego, poprzez regulację uwalniania limfocytów z tkanek limfoidalnych do krążenia (Candido *et al.*, 2016; Halmer *et al.*, 2014; Hla i Brinkmann, 2011). Fosforan fingolimodu (FTY-P) aktywuje receptory dla S1P (S1PR₁, S1PR₃ i S1PR₄) na limfocytach. W przeciwieństwie do S1P, który w ciągu kilku minut ulega odłączeniu, FTY-P dzięki obecności łańcucha alkilowego pozostaje związany, a następnie prowadzi do wyciszenia tych receptorów, co zapobiega uwalnianiu limfocytów z węzłów chłonnych (Mullershausen *et al.*, 2009). Uwalnianie limfocytów z grasicy i węzłów chłonnych zależy od gradientu stężeń S1P pomiędzy tkanką limfatyczną a surowicą. Wyciszenie receptora S1PR₁ w tkance limfatycznej uniemożliwia odpowiedź na gradient S1P i uwalnianie limfocytów do krwiobiegu (Thangada *et al.*, 2010). Należy zaznaczyć, że na drodze opisanego mechanizmu dochodzi raczej do redystrybucji limfocytów niż do zmniejszenia ich liczby (Brinkmann *et al.*, 2010). Następuje zmniejszenie migracji autoagresywnych limfocytów do OUN, gdzie mogłyby uczestniczyć w procesach zapalnych i neurodegeneracji.

Podanie fingolimodu skutkuje zmniejszeniem liczby limfocytów we krwi obwodowej już kilka godzin po podaniu pierwszej dawki, jednak po 24 godzinach parametry te wracają do normy (Francis *et al.*, 2014; Kappos *et al.*, 2014). Trwały efekt uzyskać można poprzez kontynuację podawania fingolimodu raz dziennie. Po dwóch tygodniach stosowania liczba limfocytów zmniejsza się do około 20–30% wartości bazowych (Calabresi *et al.*, 2014; Kappos *et al.*, 2015), a przy ciągłym stosowaniu liczba limfocytów wraca do wartości bazowych dopiero po 4–8 tygodniach od odstawienia (Kovarik *et al.*, 2004).

U pacjentów poddanych badaniom genetycznym po trzech miesiącach stosowania fingolimodu w limfocytach CD4+ zaobserwowano istotną zmianę ekspresji 890 genów, z których większość wykazywała zwiększoną ekspresję podczas terapii (Friess *et al.*, 2017). Redukcji uległa ekspresja receptora CCR7, który jest odpowiedzialny za kontrolę dystrybucji limfocytów T do węzłów chłonnych (m.in. komórek Th17) (Sato *et al.*, 2014). Leczenie fingolimodem wpłynęło również na ekspresję receptorów dla chemokin: CXCR1 [receptor zaangażowany w rekrutację leukocytów do tkanek obwodowych (Foussat *et al.*, 2000)] oraz CCR2 [receptor uczestniczący w procesie migracji limfocytów i chemotaksji monocytów w warunkach zapalnych (Chu *et al.*, 2014)] (Friess *et al.*, 2017).

Należy również pamiętać, że receptory dla S1P (S1PR₁, S1PR₂, S1PR₃) ulegają ekspresji nie tylko na komórkach układu odpornościowego, ale i w wielu typach komórek OUN, m.in. astrocytach (Sorensen *et al.*, 2003), oligodendrocytach (Jaillard *et al.*, 2005), neuronach i komórkach mikrogleju (Kimura *et al.*, 2007). Fingolimod przenika przez barierę krew-mózg (*blood-brain barrier*, BBB), dzięki czemu może wywierać bezpośredni wpływ na komórki OUN (Baumruker *et al.*, 2007; Brinkmann *et al.*, 2010; Candido *et al.*, 2016; Delgado i Martínez-Castro, 2016; Gilenya Assessment Report, 2011; Sorensen, 2014). W badaniach *in vivo* warunkowe usunięcie receptora S1PR₁ w komórkach nerwowych myszy zmniejszyło nasilenie objawów w modelu autoimmunologicznego zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego (*experimental autoimmune encephalomyelitis*, EAE), poprzez redukcję procesu demielinizacji, utraty aksonów i astrogliozy (Choi *et al.*, 2011). Sugeruje to potencjalny korzystny efekt modulacji receptora S1PR₁ u pacjentów z RRMS.

WPŁYW FINGOLIMODU NA ASTROCYTY

Astrocyty – najliczniejsze komórki gleju w OUN – wykazują ekspresję receptorów S1PR₁ i S1PR₃ (Dev *et al.*, 2008; Mullershausen *et al.*, 2007). Ich funkcją fizjologiczną jest utrzymywanie homeostazy OUN, m.in. poprzez produkcję przekaźników o działaniu neuroprotektynym, a także wspieranie regeneracji oligodendrocytów i aksonów. Co więcej, astrocyty wydzielają cytokiny prozapalne, regulując procesy immunologiczne w OUN. W MS obserwuje się zwiększoną produkcję czynnika aktywującego limfocyty B (*B-cell activating factor*, BAFF) oraz chemokiny CXCL10. W kilku modelach badawczych wykazano, że FTY-P indukuje ekspresję genów czynników neurotroficznych: czynnika hamującego białaczkę (*leukemia inhibitory factor*, LIF), interleukiny 11 (IL-11) i czynnika wzrostu HBEGF. Ponadto wykazano, że FTY-P zwiększa produkcję białek LIF i IL-11, zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i zapalnych (uzyskanych poprzez inkubację w obecności czynnika martwicy nowotworu – *tumour necrosis factor*, TNF) (Hoffmann *et al.*, 2015). Właściwości neurotroficzne wybranych cytokin zostały szeroko opisane w literaturze.

Ich stymulacja przez FTY-P sugeruje, że związek ten może mieć potencjał neuroprotektynny. W związku z tym, że podobne efekty wywołuje endogenny ligand (S1P), przypuszczać można, że FTY-P wyzwala lub wzmacnia istniejący mechanizm neuroprotektynny.

Dodatkowo zaobserwowano hamujący wpływ FTY-P na ekspresję prozapalnych cytokin indukowanych przez TNF: BAFF oraz CXCL10, będących kluczowymi mediatorami neurozapalenia. Szeroko opisano w literaturze wpływ BAFF na procesy zapalne w układzie nerwowym: jego ekspresja w ogniskach demielinizacyjnych w MS jest porównywalna do tej w tkance limfatycznej, a aktywowane astrocyty produkują większe ilości BAFF niż aktywowane makrofagi (Krumbholz *et al.*, 2005). Uważa się, że BAFF odgrywa kluczową rolę w utrwalaniu odpowiedzi immunologicznej w OUN. CXCL10 z kolei jest ligandem dla receptora CXCR3, którego ekspresję wykazuje wiele komórek odpornościowych. CXCL10 aktywuje rekrutację komórek odpornościowych do OUN, co prowadzi do neurozapalenia (Krumbholz *et al.*, 2005). Zahamowanie tego szlaku działa protekcyjnie na komórki OUN.

TNF jest cytokiną prozapalną, produkowaną zarówno przez komórki odpornościowe, jak i komórki OUN. W ogniskach demielinizacyjnych w MS obserwuje się wysokie stężenie TNF, a jego poziom w płynie mózgowo-rdzeniowym koreluje z progresją choroby. Rozpuszczalny TNF może wywierać bezpośredni wpływ na oligodendrocyty i neurony (poprzez receptor TNFR1), pośrednio zaś wpływa na astrocyty, które mogą nasilać sygnalizację prozapalną (m.in. produkcja BAFF i CXCL10). Zastosowanie antagonistów receptorów TNF wiąże się jednak również z zahamowaniem sygnałów neuroprotektynnych, których mediatorem jest receptor TNFR2. Hamowanie wtórnych mediatorów kaskady TNF, produkowanych przez astrocyty, jest więc szansą na zmniejszenie zapalenia w OUN bez działań niepożądanych związanych z blokadą szlaku TNF (Hoffmann *et al.*, 2015).

W trzech niezależnych modelach badawczych udowodniono, że w działaniu FTY-P pośredniczą dwa receptory błonowe dla S1P: S1PR₁ i S1PR₃, przy czym okazało się, iż receptor S1PR₃ jest zaangażowany w transdukcję sygnału w większym stopniu. Wyniki te kontrastują z wcześniejszymi odkryciami, dotyczącymi znaczącej roli receptora S1PR₁ zarówno w działaniu FTY-P (Choi *et al.*, 2011), jak i w przebiegu doświadczalnego modelu autoimmunologicznego zapalenia mózgu (EAE) *in vivo* (Garris *et al.*, 2013). Badania z użyciem obrazowania jonów wapnia w mieszanym hodowlach komórkowych pozyskanych z embrionalnej kory mózgowej wykazały, że astrocyty są komórkami w największym stopniu odpowiadającymi na fingolimod (Lee *et al.*, 2017). Udowodniono zostało ponadto, że fingolimod może zmniejszać nasilenie procesu neurodegeneracji poprzez hamowanie produkcji tlenu azotu przez astroglej (Colombo *et al.*, 2014).

Wykazano również wpływ fingolimodu na ekspresję astrocytarnych transporterów glutaminianu: SLC1A2 i SLC1A3

w warunkach zapalnych. Fingolimod zwiększa ekspresję genu dla SLC1A2 w astrocytach w warunkach zapalnych (stymulacja IL-1 β i TNF α), nie wpływa jednak na poziom białka. Ponadto fingolimod wykazał pozytywny wpływ na przebieg kliniczny zarówno w ostrej, jak i chronicznej fazie EAE. W tym modelu podanie profilaktyczne fingolimodu (w dniu immunizacji) całkowicie zapobiegło rozwojowi objawów EAE lub znacznie redukowało ich nasilenie (Fujino *et al.*, 2003; Lee *et al.*, 2017; Webb *et al.*, 2004). Co więcej, wykazano wysoką skuteczność leczenia nie tylko w przypadku podania we wczesnej fazie choroby, ale także w przypadku rozpoczęcia leczenia w początkowym etapie chronicznej fazy. Zaobserwowano znaczne zmniejszenie ilości limfocytów T, mikrogleju i makrofagów w rdzeniu kręgowym w porównaniu z nieleczoną grupą kontrolną (Lee *et al.*, 2017).

WPŁYW FINGOLIMODU NA KOMÓRKI PROGENITOROWE OLIGODENDROCYTÓW

Oligodendrocyty są jedynymi komórkami w OUN mającymi zdolność produkcji mieliny. Uszkodzone oligodendrocyty tracą tę zdolność, co rodzi potrzebę tworzenia nowych, w celu utrzymania wydajności procesu mielinizacji. Dojrzałe oligodendrocyty powstają na drodze różnicowania z komórek progenitorowych oligodendrocytów (*oligodendrocyte progenitor cells*, OPCs). W przebiegu MS komórki te napływają do ognisk demielinizacyjnych, jednak wraz z progresją choroby ich różnicowanie i dojrzewanie zostają upośledzone, co prowadzi do zmniejszenia wydajności remielinizacji i powstania deficytów neurologicznych. Możliwości remielinizacji w MS są bardzo ograniczone, dlatego też OPCs wydają się obiecującym przedmiotem badań. Udowodniono, że komórki te wykazują ekspresję receptorów S1PR.

Leczenie fingolimodem znacząco nasila mechanizmy regeneracyjne po wystąpieniu EAE. W tym modelu fingolimod nie wykazał działania neuroprotektynnego we wczesnej fazie demielinizacji, zaobserwowano jednak złagodzenie objawów w dalszej fazie choroby. Oprócz udowodnionego wcześniej wpływu na mechanizmy immunologiczne fingolimod wykazuje bowiem wpływ na proliferację i różnicowanie OPCs, a tym samym proces remielinizacji (Zhang *et al.*, 2015). W badaniach *in vitro* stwierdzono ponadto, że fingolimod zwiększa żywotność progenitorów oligodendrocytów poprzez aktywację neurotrofyny-3 (NT-3) (Coelho *et al.*, 2007; Miron *et al.*, 2008).

Co więcej, udowodniono udział sygnalizacji Shh w działaniu fingolimodu. Jednakże wymagane są dalsze badania w celu poznania ewentualnych dodatkowych szlaków biorących udział w promocji proliferacji i różnicowania progenitorów oligodendrocytów. Nie znaleziono zróżnicowanych oligodendrocytów w strefie podkomorowej (*subventricular zone*, SVZ) – głównym źródle OPCs, niemniej jednak poziom proliferujących OPCs był znacznie zwiększony, co może oznaczać, że zróżnicowane

oligodendrocyty migrowały do ognisk demielinizacji. Konieczne są dalsze badania w celu ewaluacji tego procesu. Warto także zaznaczyć, że efekty dawało leczenie rozpoczęte już po wystąpieniu objawów, co daje szerokie możliwości terapeutyczne.

WPŁYW FINGOLIMODU NA KOMÓRKI NERWOWE

Choć opisano wpływ fingolimodu na produkcję czynników neurotroficznycych przez astrocyty (Hoffmann *et al.*, 2015) i mikroglej (Noda *et al.*, 2013), nadal pozostaje niejasne, czy wywiera on bezpośrednie działanie na neurony i jaki jest mechanizm tego działania. Dotychczasowe badania *in vitro* wykazały, że fingolimod przeciwdziała śmierci neuronów w różnych modelach uszkodzenia na drodze zwiększenia produkcji neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF). By wyjaśnić mechanizmy leżące u podłoża neuroprotektynnego działania fingolimodu na neurony, zastosowano modele uszkodzenia OUN *in vitro* i *in vivo*.

Zarówno w modelach *in vivo*, jak i *in vitro* wykazano, że długotrwałe zastosowanie fingolimodu redukuje wrażliwość komórek nerwowych na czynniki neurotoksyczne. W dalszej analizie *in vivo* potwierdzono neuroprotektynne działanie fingolimodu, jednak dopiero przy długotrwałym jego podawaniu (Cipriani *et al.*, 2015).

Dowiedzenie neuroprotektynnego działania fingolimodu w modelu uszkodzenia z udziałem kwasu kainowego, będącego ekscytotoksyną, może być pierwszym krokiem do dalszych badań nad jego działaniem w innych jednostkach chorobowych przebiegających z ekscytotoksycnością. Ponadto zmniejszenie reaktywności mikrogleju przez fingolimod wiąże się ze zmniejszeniem produkcji prozapalnych cytokin, wolnych rodników i enzymów, mogących nasilić proces śmierci neuronów, a tym samym pogorszyć przebieg choroby (Cipriani *et al.*, 2015).

W neuronach mózdzku fingolimod zwiększał ekspresję genów *c-Fos* i *Egr1* w komórkach OUN w stopniu podobnym do obserwowanego w przypadku BDNF. Powodował on również wzrost ekspresji FosB i Egr2 – czynników transkrypcyjnych stymulujących wzrost aksonów, co nie zostało zaobserwowane w przypadku stymulacji BDNF (Anastasiadou i Knöll, 2016). Wykazano również wpływ fingolimodu na ekspresję genów cytoszkieletu i chemokiny CCL2 (Cipriani *et al.*, 2015).

Sygnalizacja S1P zaangażowana jest w modulację wzrostu aksonów (Strochlic *et al.*, 2008). Wykazano, że inkubacja z fingolimodem stymuluje wzrost neurytów, a w pewnym zakresie stężeń (10–50 nM) efekt ten jest zależny od dawki. Z kolei wysokie stężenia fingolimodu (100 nM) wykazują przeciwny efekt. Podobne efekty uzyskuje się w przypadku inkubacji z BDNF, jednak jednoczesne podanie fingolimodu i BDNF powoduje zmniejszenie długości aksonów (Cipriani *et al.*, 2015). Po uszkodzeniu nerwów regeneracja aksonów zależy od potencjału

uszkodzonych neuronów do reinicjacji wzrostu aksonów. Podanie fingolimodu prawie dwukrotnie zwiększyło regenerację uszkodzonych aksonów w mysim modelu uszkodzenia nerwu twarzewego (Anastasiadou i Knöll, 2016; Moran i Graeber, 2004). W modelu tym zaobserwowano również zwiększenie ilości komórek Schwanna oraz mieliny pod wpływem leczenia fingolimodem (Anastasiadou i Knöll, 2016). Co więcej, wykazano zwiększenie liczby komórek macierzystych i niedojrzałych neuronów pod wpływem fingolimodu w SVZ (Anastasiadou i Knöll, 2016) oraz w hipokampie (Efstathopoulos *et al.*, 2015). W literaturze opisany został również udział sygnalizacji S1P w procesie neurogenety (McGiffert *et al.*, 2002; Mizugishi *et al.*, 2005), co sugeruje bezpośredni pozytywny wpływ fingolimodu na ten proces.

SELEKTYWNE MODULATORY RECEPTORÓW DLA S1P

Siponimod

Siponimod jest modulatorem szlaku S1P nowej generacji, selektywnym dla receptorów S1PR₁ i S1PR₅. W modelu EAE siponimod znacznie zmniejsza nasilenie objawów EAE u szczurów, poprzez modulację wrażliwości receptorów S1P w węzłach chłonnych. U zdrowych ochotników terapia siponimodem skutkowałą zmniejszeniem liczby limfocytów T CD4⁺, T_{naïve} i T_{central memory} i limfocytów B w ciągu 4–6 godzin od podania (Gergely *et al.*, 2012).

Modulacja receptora S1PR₃ w komórkach mięśnia sercowego przez fingolimod związana jest ze znacznym spowolnieniem rytmu serca, poprzez aktywację sprzężonych z białkami G kanałów potasowych „dowewnątrz prostujących” (*G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channels*, GIRKs), regulujących częstotliwość pobudzeń węzła zatokowego oraz kształt i czas trwania potencjału czynnościowego (Koyrakh *et al.*, 2005). Z kolei wpływ na podtypy S1PR₂ i S1PR₃ w mięśniówce naczyń krwionośnych związany jest z obkurczeniem naczyń krwionośnych, prowadzącym do nieznacznego wzrostu ciśnienia tętniczego, obserwowanego u pacjentów leczonych fingolimodem (Hu *et al.*, 2006; Watterson *et al.*, 2005). Pomimo braku wiązania z tymi receptorami po zastosowaniu siponimodu u ludzi zaobserwowano przejściową bradykardię, której nie obserwowano w modelach zwierzęcych. Może być ona związana z bezpośrednim działaniem siponimodu na kanały GIRK w miocytach przedsionków (Gergely *et al.*, 2012).

Ponesimod

Ponesimod jest selektywnym, szybko odwracalnym doustnym modulatorem receptora S1PR₁. W porównaniu z S1P ponesimod wykazuje 4,4-krotnie większe powinowactwo do receptora S1PR₁ oraz 150-krotnie mniejsze powinowactwo do receptora S1PR₃, dzięki czemu jest około

660-krotnie bardziej selektywny niż endogeny ligand (Brossard *et al.*, 2013; Piali *et al.*, 2011). W mysim modelu EAE leczenie ponesimodem zapobiegało pojawieniu się objawów i progresji choroby, zwiększając przeżywalność nawet w przypadku rozpoczęcia stosowania już po pojawieniu się objawów. Udowodnione zostało, że leczenie ponesimodem zmniejsza stan zapalny, demielinizację i utratę aksonów w mózgu, mózdzku i rdzeniu kręgowym. U szczurów wykazano zależną od dawki redukcję liczby limfocytów krwi obwodowej po podaniu ponesimodu (D'Ambrosio *et al.*, 2016).

Pozytywne efekty działania ponesimodu zaobserwowano w zwierzęcych modelach wielu schorzeń autoimmunologicznych. W mysim modelu nadwrażliwości typu opóźnionego podanie ponesimodu zapobiegło pojawieniu się obrzęku, kumulacji komórek zapalnych i uwalnianiu cytokin w skórze. W szczurzym modelu zapalenia stawów indukowanego podaniem adiuwantu ponesimod zapobiegł obrzękowi łap i pojawieniu się stanu zapalnego w stawach (Piali *et al.*, 2011). U myszy NOD (*non-obese diabetic*), spontanicznie rozwijających cukrzycę o podłożu autoimmunologicznym, leczenie ponesimodem zapobiegało rozwojowi choroby oraz indukowało remisję u zwierząt, u których schorzenie już wystąpiło (You *et al.*, 2013).

Ozanimod

Ozanimod jest agonistą receptorów dla S1P, selektywnym dla receptorów S1PR₁ oraz S1PR₅. Krótki okres półtrwania sprawia, że zmniejszenie ilości limfocytów we krwi obwodowej jest szybko odwracalne (Scott *et al.*, 2016). W modelu EAE wykazano, że ozanimod ma skuteczność porównywalną do fingolimodu. Brak wiązania z receptorem S1PR₃ wpływa korzystnie na bezpieczeństwo ozanimodu, nie powoduje on bowiem kardiologicznych działań niepożądanych obserwowanych u innych agonistów receptorów dla S1P, m.in. bradykardii, wydłużenia odcinka QT, nadciśnienia.

Krótki okres półtrwania ozanimodu (17–21 godzin) powoduje powrót liczby limfocytów do ilości bazalnych w ciągu 3 dni (Tran *et al.*, 2017). Dla porównania, okres półtrwania fingolimodu wynosi 168 godzin, a czas powrotu poziomu limfocytów do wartości bazalnych – 4–8 tygodni (Kovarik *et al.*, 2004). Krótszy okres półtrwania pozwala na większą elastyczność w doborze innych leków immunomodulujących, a także szybszą możliwość zmiany terapii na alternatywną, jeśli zajdzie taka konieczność. Pozwala również na szybsze przywrócenie prawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego w przypadku wystąpienia innych schorzeń, takich jak np. choroby infekcyjne. Istotnym aspektem jest również fakt, że blokowanie szlaku S1P wiąże się z działaniem teratogennym, poprzez upośledzenie procesu dojrzewania naczyń krwionośnych, w związku z czym krótki okres półtrwania daje możliwość szybszego zajścia w ciążę u leczonych kobiet (Allende i Proia, 2002; Allende *et al.*, 2003; Liu *et al.*, 2000).

Typ komórki	Efekt	Mechanizm molekularny
Astrocyty	Działanie neurotroficzne	↑ LIF, ↑ IL-11, ↑ HBEGF
	Hamowanie odpowiedzi zapalnej	↓ BAFF, ↓ CXCL10
	Zmniejszenie nasilenia procesu neurodegeneracji	↓ NO
Komórki progenitorowe oligodendrocytów	↑ żywotności ↑ proliferacji ↑ migracji	↑ produkcji neurotrofyny-3 (NT-3) Wpływ na szlak Shh
Neurony	Działanie neuroprotektoryjne Stymulacja wzrostu aksonów ↑ regeneracji uszkodzonych aksonów	Nieznany ↑ ekspresji FosB i Egr2 oraz genów cytoszkieletu
Mikroglej	↓ reaktywności mikrogleju	↓ produkcji prozapalnych cytokin, wolnych rodników i enzymów

Tab. 1. Wpływ fingolimodu na komórki OUN

PODSUMOWANIE

Doniesienia ostatnich lat sugerują, że oprócz udowodnionego wcześniej efektu interakcji fingolimodu z receptorami dla S1P, czyli redystrybucji limfocytów i modulacji odpowiedzi immunologicznej, na korzystny efekt fingolimodu w terapii MS składają się również inne mechanizmy molekularne, odpowiedzialne za efekt neuroprotektoryjny. Dowiedziono korzystne efekty działania fingolimodu na wiele komórek OUN, w tym astrocyty, komórki progenitorowe oligodendrocytów, mikroglej oraz neurony.

Fingolimod wpływa na produkcję czynników neurotroficznych: LIF, IL-11 i HBEGF przez astrocyty. Zaobserwowano hamujący wpływ FTY-P na ekspresję prozapalnych cytokin indukowanych przez TNF: BAFF oraz CXCL10 – kluczowych mediatorów neurozapalenia. Ponadto te korzystne efekty utrzymują się podczas ciągłej stymulacji FTY-P. Fingolimod wpływa również na proliferację i różnicowanie OPCs, a tym samym nasilenie procesu remielinizacji. Co więcej, długotrwale podawanie fingolimodu redukuje wrażliwość komórek nerwowych na czynniki neurotoksyczne, co wskazuje na bezpośrednie działanie neuroprotektoryjne. Poprawa stanu pacjentów leczonych fingolimodem jest wynikiem wielokierunkowego działania tego związku na drodze różnorodnych mechanizmów molekularnych. Najważniejsze efekty działania fingolimodu na komórki OUN zostały przedstawione w tab. 1. Jednakże wymagane są dalsze badania w celu poznania ewentualnych dodatkowych szlaków biorących udział w działaniu neuroprotektoryjnym. Prowadzone są badania nad selektywnymi modulatorami receptorów dla S1P, wykazującymi się lepszymi parametrami farmakokinetycznymi oraz profilem bezpieczeństwa niż fingolimod. Zastosowanie modulatorów receptorów dla S1P w szeregu schorzeń autoimmunologicznych wymaga dalszych badań i stwarza nowe rozległe możliwości terapeutyczne.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpływać na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo

- Adachi K, Kohara T, Nakao N et al.: Design, synthesis, and structure activity relationships of 2-substituted-2-amino-1,3-propanediols: discovery of a novel immunosuppressant, FTY720. *Bioorg Med Chem Lett* 1995; 5: 853–856.
- Allende ML, Proia RL: Sphingosine-1-phosphate receptors and the development of the vascular system. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1582: 222–227.
- Allende ML, Yamashita T, Proia RL: G-protein-coupled receptor S1P₁ acts within endothelial cells to regulate vascular maturation. *Blood* 2003; 102: 3665–3667.
- Alsop JC, Bergvall N, Cornelissen C et al.: Confirmed disability improvement in patients with active multiple sclerosis treated with fingolimod versus BRACE: a matched comparison of treatments from the PANGAEA and PEARL registry studies. *Value Health* 2015; 18: A750.
- Anastasiadou S, Knöll B: The multiple sclerosis drug fingolimod (FTY720) stimulates neuronal gene expression, axonal growth and regeneration. *Exp Neurol* 2016; 279: 243–260.
- Baumruker T, Billich A, Brinkmann V: FTY720, an immunomodulatory sphingolipid mimetic: translation of a novel mechanism into clinical benefit in multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16: 283–289.
- Braune S, Lang M, Bergmann A; NeuroTransData Study Group: Efficacy of fingolimod is superior to injectable disease modifying therapies in second-line therapy of relapsing remitting multiple sclerosis. *J Neurol* 2016; 263: 327–333.
- Brinkmann V: FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *Br J Pharmacol* 2009; 158: 1173–1182.
- Brinkmann V, Billich A, Baumruker T et al.: Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 883–897.
- Brinkmann V, Davis MD, Heise CE et al.: The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *J Biol Chem* 2002; 277: 21453–21457.
- Brossard P, Derendorf H, Xu J et al.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ponesimod, a selective S1P₁ receptor modulator, in the first-in-human study. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 76: 888–896.

- Calabresi PA, Radue EW, Goodin D et al.: Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 545–556.
- Candido K, Soufi H, Bandyopadhyay M et al.: Therapeutic impact of sphingosine 1-phosphate receptor signaling in multiple sclerosis. *Mini Rev Med Chem* 2016; 16: 547–554.
- Choi JW, Gardell SE, Herr DR et al.: FTY720 (fingolimod) efficacy in an animal model of multiple sclerosis requires astrocyte sphingosine 1-phosphate receptor 1 (S1P₁) modulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108: 751–756.
- Chu HX, Arumugam TV, Gelderblom M et al.: Role of CCR2 in inflammatory conditions of the central nervous system. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014; 34: 1425–1429.
- Cipriani R, Chara JC, Rodríguez-Antigüedad A et al.: FTY720 attenuates excitotoxicity and neuroinflammation. *J Neuroinflammation* 2015; 12: 86.
- Coelho RP, Payne SG, Bittman R et al.: The immunomodulator FTY720 has a direct cytoprotective effect in oligodendrocyte progenitors. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 323: 626–635.
- Colombo E, Di Dario M, Capitolo E et al.: Fingolimod may support neuroprotection via blockade of astrocyte nitric oxide. *Ann Neurol* 2014; 76: 325–337.
- Compston A, Coles A: Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 1502–1517.
- D'Ambrosio D, Freedman MS, Prinz J: Ponesimod, a selective S1P₁ receptor modulator: a potential treatment for multiple sclerosis and other immune-mediated diseases. *Ther Adv Chronic Dis* 2016; 7: 18–33.
- Delgado A, Martínez-Cartro M: Therapeutic potential of the modulation of sphingosine-1-phosphate receptors. *Curr Med Chem* 2016; 23: 242–264.
- Derfuss T, Bergvall NK, Sfikas N et al.: Efficacy of fingolimod in patients with highly active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 1687–1691.
- Dev KK, Mullershausen F, Mattes H et al.: Brain sphingosine-1-phosphate receptors: implication for FTY720 in the treatment of multiple sclerosis. *Pharmacol Ther* 2008; 117: 77–93.
- Efstathopoulos P, Kourgiantaki A, Karali K et al.: Fingolimod induces neurogenesis in adult mouse hippocampus and improves contextual fear memory. *Transl Psychiatry* 2015; 5: e685.
- Fonseca J: Fingolimod real world experience: efficacy and safety in clinical practice. *Neurosci J* 2015; 2015: 389360.
- Foster CA, Howard LM, Schweitzer A et al.: Brain penetration of the oral immunomodulatory drug FTY720 and its phosphorylation in the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis: consequences for mode of action in multiple sclerosis. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 323: 469–475.
- Foussat A, Coulomb-L'Hermine A, Gosling J et al.: Fractalkine receptor expression by T lymphocyte subpopulations and *in vivo* production of fractalkine in human. *Eur J Immunol* 2000; 30: 87–97.
- Francis G, Kappos L, O'Connor P et al.: Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. *Mult Scler* 2014; 20: 471–480.
- Friess J, Hecker M, Roch L et al.: Fingolimod alters the transcriptome profile of circulating CD4+ cells in multiple sclerosis. *Sci Rep* 2017; 7: 42087.
- Fujino M, Funeshima N, Kitazawa Y et al.: Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis in Lewis rats by FTY720 treatment. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 305: 70–77.
- Garris CS, Wu L, Acharya S et al.: Defective sphingosine 1-phosphate receptor 1 (S1P₁) phosphorylation exacerbates T_H17-mediated autoimmune neuroinflammation. *Nat Immunol* 2013; 14: 1166–1172.
- Gergely P, Nuesslein-Hildesheim B, Guerini D et al.: The selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator BAF312 redirects lymphocyte distribution and has species-specific effects on heart rate. *Br J Pharmacol* 2012; 167: 1035–1047.
- Gilenya Assessment Report. London 2011.
- Halmer R, Walter S, Faßbender K: Sphingolipids: important players in multiple sclerosis. *Cell Physiol Biochem* 2014; 34: 111–118.
- Hla T, Brinkmann V: Sphingosine 1-phosphate (S1P): Physiology and the effects of S1P receptor modulation. *Neurology* 2011; 76 (Suppl 3): S3–S8.
- Hoffmann FS, Hofereiter J, Rübsamen H et al.: Fingolimod induces neuroprotective factors in human astrocytes. *J Neuroinflammation* 2015; 12: 184.
- Hu W, Mahavadi S, Huang J et al.: Characterization of S1P₁ and S1P₂ receptor function in smooth muscle by receptor silencing and receptor protection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G605–G610.
- Jaillard C, Harrison S, Stankoff B et al.: Edg8/S1P5: an oligodendroglial receptor with dual function on process retraction and cell survival. *J Neurosci* 2005; 25: 1459–1469.
- Kappos L, Cohen J, Collins W et al.: Fingolimod in relapsing multiple sclerosis: an integrated analysis of safety findings. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3: 494–504.
- Kappos L, O'Connor P, Radue EW et al.: Long-term effects of fingolimod in multiple sclerosis: the randomized FREEDOMS extension trial. *Neurology* 2015; 84: 1582–1591.
- Kimura A, Ohmori T, Ohkawa R et al.: Essential roles of sphingosine 1-phosphate/S1P₁ receptor axis in the migration of neural stem cells toward a site of spinal cord injury. *Stem Cells* 2007; 25: 115–124.
- Komunikat z 26 posiedzenia Rady Przejrzystości: Stanowisko w sprawie oceny leku Gilenya (Fingolimod) we wskazaniu leczenia stwardnienia rozsianego fingolimodem po niepowodzeniu terapii lekami pierwszego rzutu ICD-10 G.35. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, 2016.
- Kovarik JM, Schmouder R, Barilla D et al.: Single-dose FTY720 pharmacokinetics, food effect, and pharmacological responses in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 586–591.
- Koyrakh L, Roman MI, Brinkmann V et al.: The heart rate decrease caused by acute FTY720 administration is mediated by the G protein-gated potassium channel I_{KACH}. *Am J Transplant* 2005; 5: 529–536.
- Krumbholz M, Theil D, Derfuss T et al.: BAFF is produced by astrocytes and up-regulated in multiple sclerosis lesions and primary central nervous system lymphoma. *J Exp Med* 2005; 201: 195–200.
- Kurtzke JF: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452.
- Lee DH, Seubert S, Huhn K et al.: Fingolimod effects in neuroinflammation: regulation of astroglial glutamate transporters? *PLoS One* 2017; 12: e0171552.
- Liu Y, Wada R, Yamashita T et al.: Edg-1, the G protein-coupled receptor for sphingosine-1-phosphate, is essential for vascular maturation. *J Clin Invest* 2000; 106: 951–961.
- McGiffert C, Contos JJ, Friedman B et al.: Embryonic brain expression analysis of lysophospholipid receptor genes suggests roles for *s1p₁* in neurogenesis and *s1p₁₋₃* in angiogenesis. *FEBS Lett* 2002; 531: 103–108.
- Miron VE, Jung CG, Kim HJ et al.: FTY720 modulates human oligodendrocyte progenitor process extension and survival. *Ann Neurol* 2008; 63: 61–71.
- Mizugishi K, Yamashita T, Olivera A et al.: Essential role for sphingosine kinases in neural and vascular development. *Mol Cell Biol* 2005; 25: 11113–11121.
- Moran LB, Graeber MB: The facial nerve axotomy model. *Brain Res Brain Res Rev* 2004; 44: 154–178.
- Moreno M, Guo F, Mills Ko E et al.: Origins and significance of astrogliosis in the multiple sclerosis model, MOG peptide EAE. *J Neurosci* 2013; 33: 55–59.
- Mullershausen F, Craveiro LM, Shin Y et al.: Phosphorylated FTY720 promotes astrocyte migration through sphingosine-1-phosphate receptors. *J Neurochem* 2007; 102: 1151–1161.
- Mullershausen F, Zecri F, Cetin C et al.: Persistent signaling induced by FTY720-phosphate is mediated by internalized S1P₁ receptors. *Nat Chem Biol* 2009; 5: 428–434.
- Noda H, Takeuchi H, Mizuno T et al.: Fingolimod phosphate promotes the neuroprotective effects of microglia. *J Neuroimmunol* 2013; 256: 13–18.

- Piali L, Froidevaux S, Hess P et al.: The selective sphingosine 1-phosphate receptor 1 agonist ponesimod protects against lymphocyte-mediated tissue inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 2011; 337: 547–556.
- Pittock SJ, McClelland RL, Mayr WT et al.: Clinical implications of benign multiple sclerosis: a 20-year population-based follow-up study. *Ann Neurol* 2004; 56: 303–306.
- Poser CM: The epidemiology of multiple sclerosis: a general overview. *Ann Neurol* 1994; 36 Suppl 2: S180–S193.
- Sanford M: Fingolimod: a review of its use in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Drugs* 2014; 74: 1411–1433.
- Sato DK, Nakashima I, Bar-Or A et al.: Changes in Th17 and regulatory T cells after fingolimod initiation to treat multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2014; 268: 95–98.
- Scott FL, Clemons B, Brooks J et al.: Ozanimod (RPC1063) is a potent sphingosine-1-phosphate receptor-1 (S1P₁) and receptor-5 (S1P₅) agonist with autoimmune disease-modifying activity. *Br J Pharmacol* 2016; 173: 1778–1792.
- Sorensen PS: Effects of fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2014; 13: 526–527.
- Sorensen SD, Nicole O, Peavy RD et al.: Common signaling pathways link activation of murine PAR-1, LPA, and S1P receptors to proliferation of astrocytes. *Mol Pharmacol* 2003; 64: 1199–1209.
- Strochlic L, Dwivedy A, van Horck FP et al.: A role for S1P signalling in axon guidance in the *Xenopus* visual system. *Development* 2008; 135: 333–342.
- Thangada S, Khanna KM, Blaho VA et al.: Cell-surface residence of sphingosine 1-phosphate receptor 1 on lymphocytes determines lymphocyte egress kinetics. *J Exp Med* 2010; 207: 1475–1483.
- Tran JQ, Hartung JP, Peach RJ et al.: Results from the first-in-human study with ozanimod, a novel, selective sphingosine-1-phosphate receptor modulator. *J Clin Pharmacol* 2017; 57: 988–996.
- Tremlett H, Paty D, Devonshire V: Disability progression in multiple sclerosis is slower than previously reported. *Neurology* 2006; 66: 172–177.
- Vukusic S, Confavreux C: Natural history of multiple sclerosis: risk factors and prognostic indicators. *Curr Opin Neurol* 2007; 20: 269–274.
- Watterson KR, Ratz PH, Spiegel S: The role of sphingosine-1-phosphate in smooth muscle contraction. *Cell Signal* 2005; 17: 289–298.
- Webb M, Tham CS, Lin FF et al.: Sphingosine 1-phosphate receptor agonists attenuate relapsing-remitting experimental autoimmune encephalitis in SJL mice. *J Neuroimmunol* 2004; 153: 108–121.
- Yanagawa Y, Sugahara K, Kataoka H et al.: FTY720, a novel immunosuppressant, induces sequestration of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing in rats. II. FTY720 prolongs skin allograft survival by decreasing T cell infiltration into grafts but not cytokine production in vivo. *J Immunol* 1998; 160: 5493–5499.
- You S, Piali L, Kuhn C et al.: Therapeutic use of a selective S1P₁ receptor modulator ponesimod in autoimmune diabetes. *PLoS One* 2013; 8: e77296.
- Zhang J, Zhang ZG, Li Y et al.: Fingolimod treatment promotes proliferation and differentiation of oligodendrocyte progenitor cells in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neurobiol Dis* 2015; 76: 57–66.