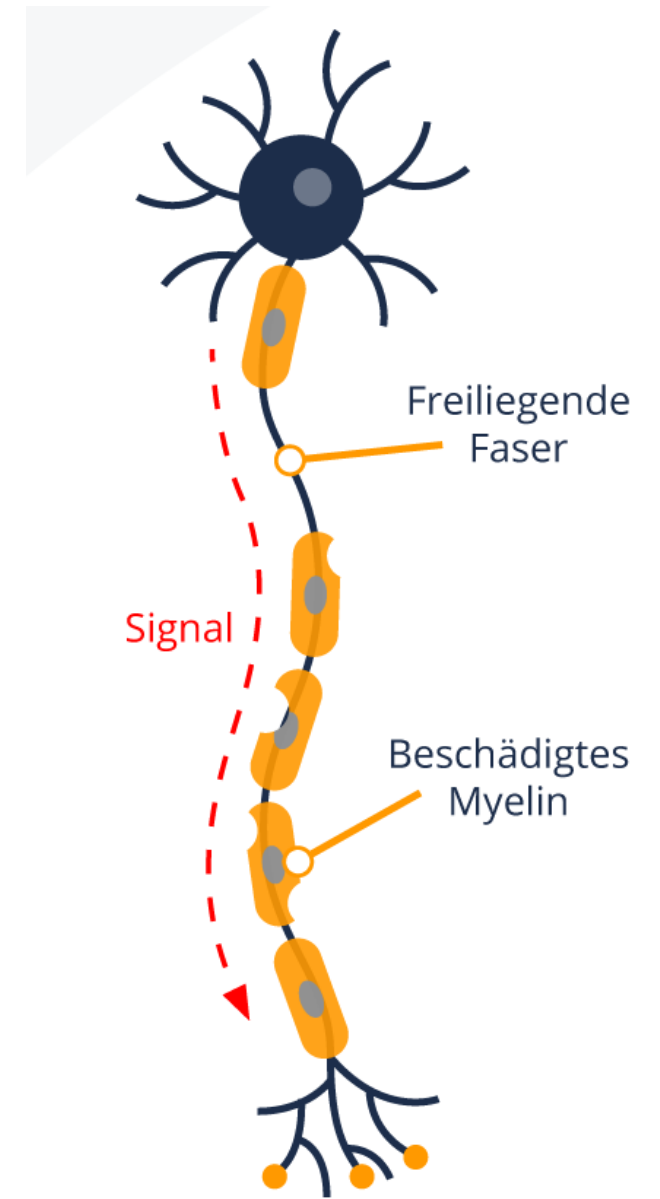


Multiple Sklerose

Vortrag von Leonie Lück und Susanna Schmitz



Allgemeines über MS

- Chronische, entzündliche, demyelinisierende Krankheit des Nervensystems
- Zerfall der Myelinscheiden sowie axonale Schädigungen

➡ Erregungsweiterleitung gestört/ nicht mehr möglich

- Betrifft vor allem weiße Substanz des ZNS
- Deutliche Anzeichen für eine Autoimmunkrankheit
- Genaue Ursachen unbekannt
- Nicht heilbar

Symptome

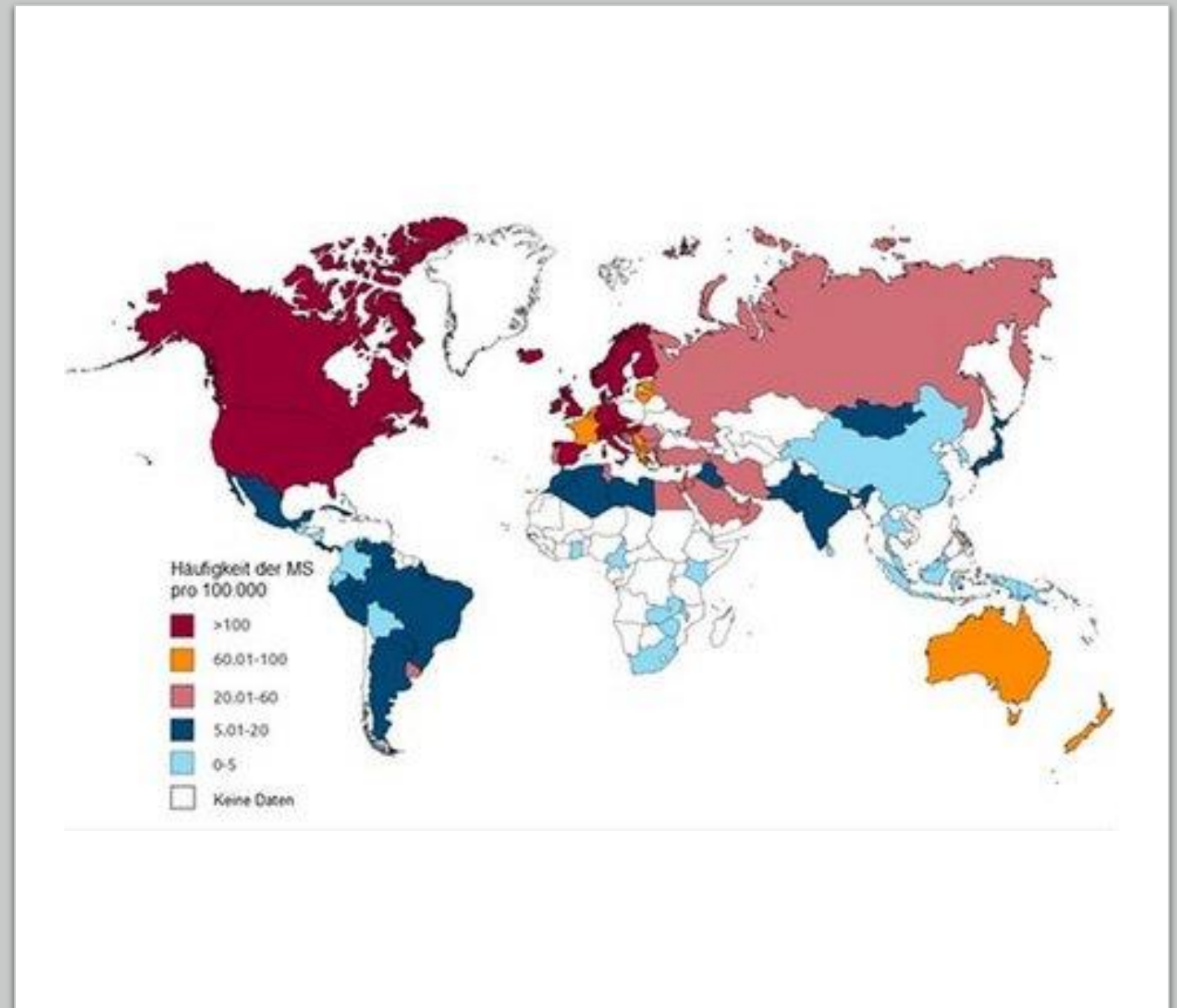
- "Krankheit mit tausend Gesichtern"
- Je nachdem wo das Nervensystem angegriffen wird verschiedenste Symptome
- Störung des Seh- und Gleichgewichtssinns, Schwindelfälle, Taubheitsgefühl, Bewegungsstörungen, Lähmungen, psychische Veränderungen

Krankheitsverlauf

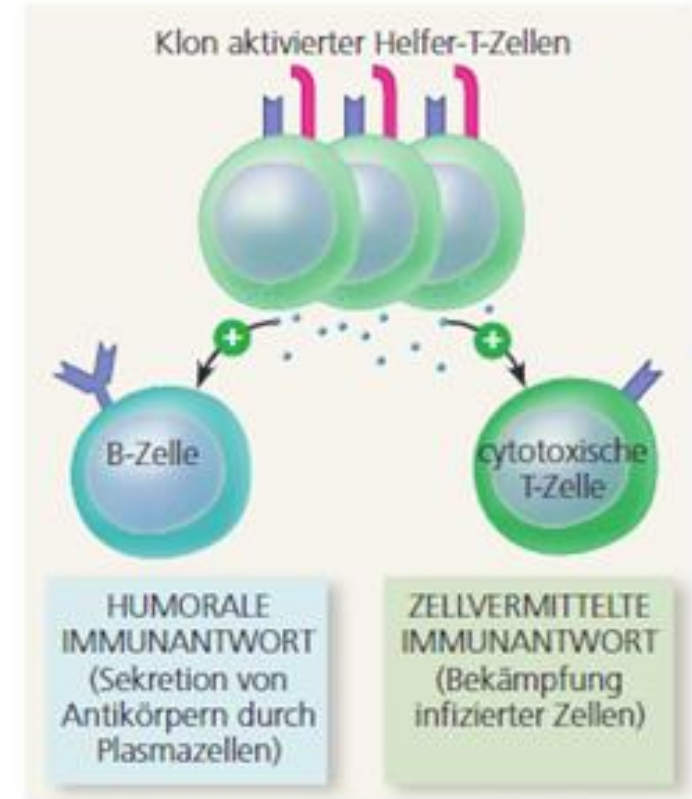
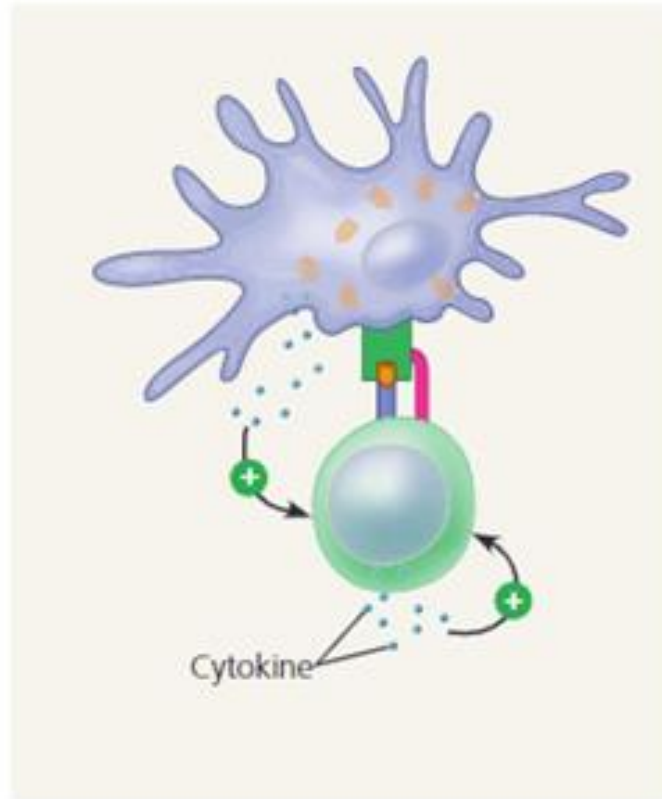
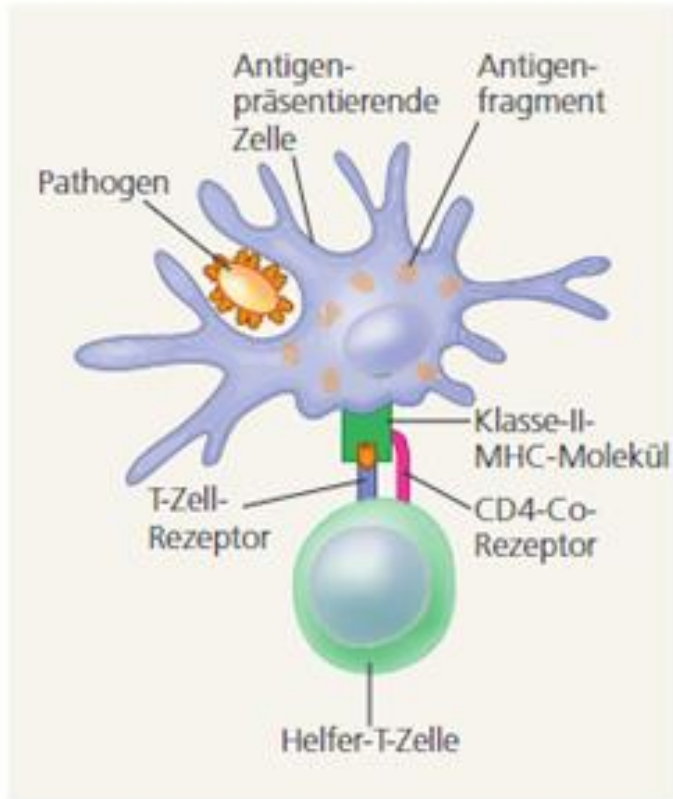
- Charakteristisch:
 1. Vorkommen der Symptome in Schüben (aktive Demyelinisierung)
 2. Remission (Rückbildung der Symptome)
 3. chronisch-progressiver Status
- Verschiedene Verlaufsformen (zeitliche Abfolge & Art und Weise des Auftretens der Symptome)
- 65-85% aller Patienten weisen den schubförmig-remittierenden Verlauf auf

Epidemiologie

- ca. 2,8 Millionen Menschen weltweit von MS betroffen
- Erstmanifestation meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr
- Frauen doppelt so häufig wie Männer betroffen
- In Mitteleuropa eine der häufigsten neurologischen Krankheiten



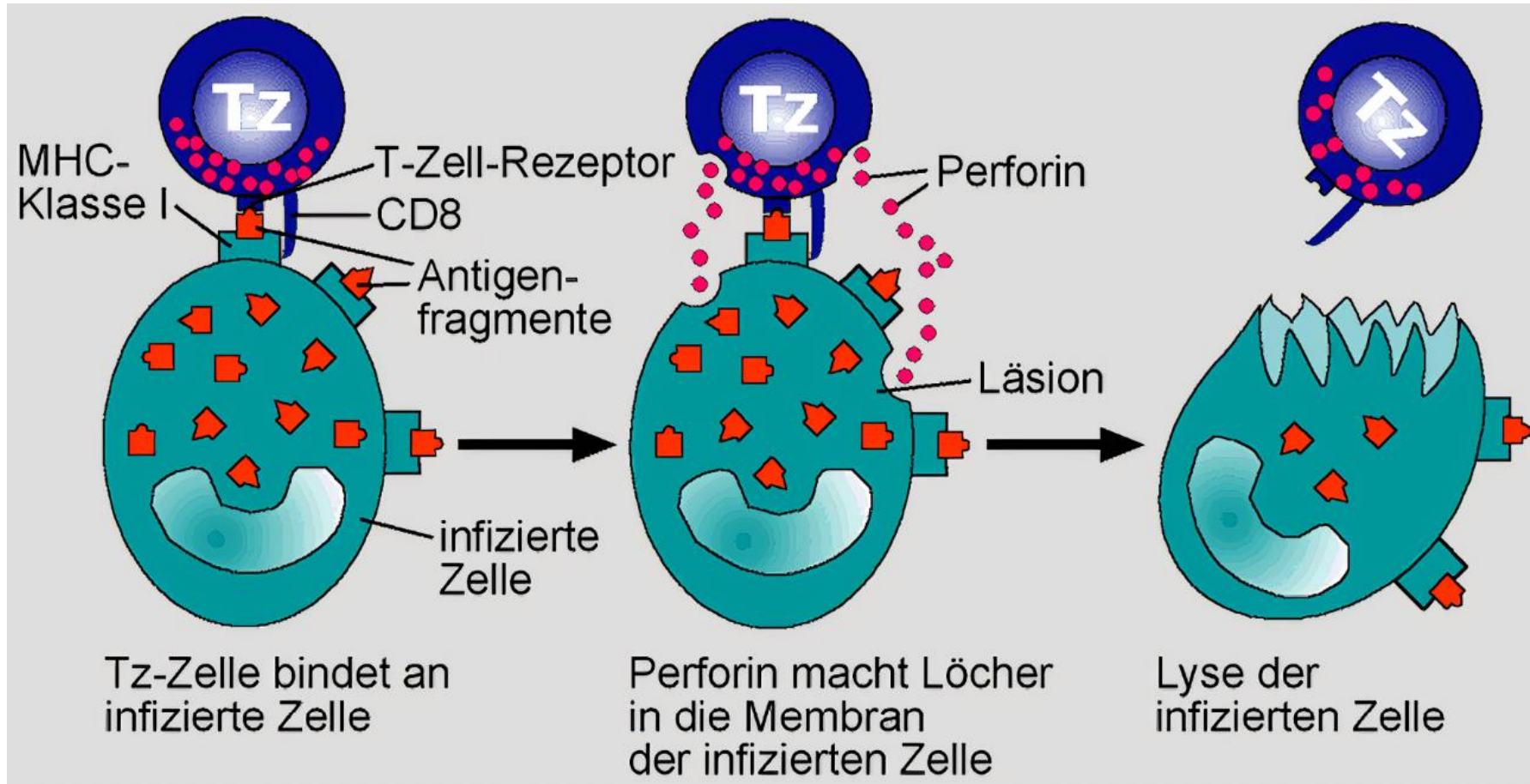
T-Lymphozyten



Ursachen

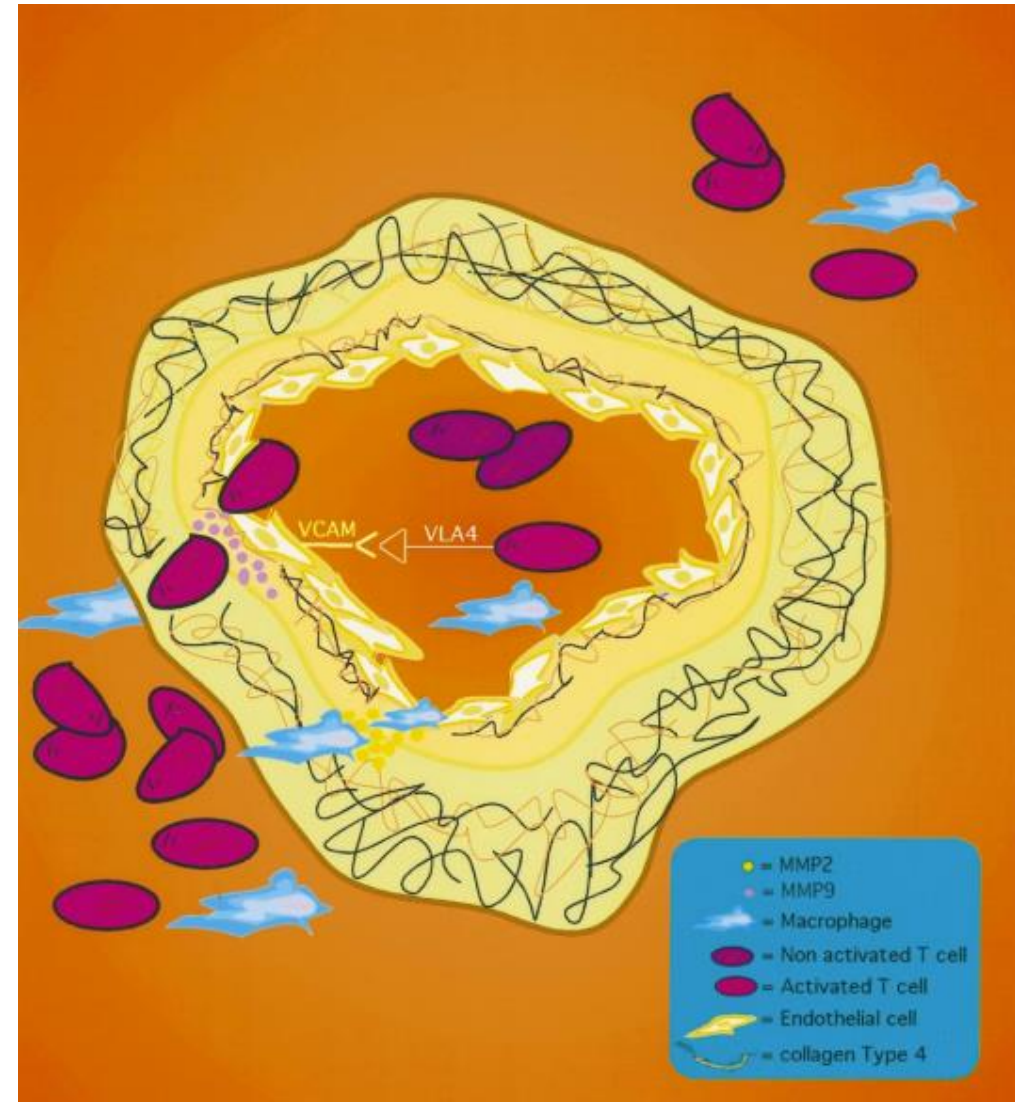
- Bildung autoreaktiver Lymphozyten
- Aktivierung myelinreaktiver T-Zellen
 - Vermutungen:
 - Moleculares Mimicry: Ähnlichkeit zwischen körpereigenen Antigenen und Antigenen infektiöser Pathogene (z.B. MBP zu Hepatitis B/Influenza Virus)
 - Präsentation von aus dem ZNS stammenden Antigenen (z.B. MBP, MOG, PLP) durch Makrophagen

Cytotoxische T-Zellen



Penetration der Blut-Hirn-Schranke

- Überwindung der Endothelzellen (VCAM, VLA-4)
- Durchqueren der extrazellulären Matrix (Matrix Metalloprotease 4 und 9/ Gelatinase A und B)
- außerdem: Proteolyse von Myelinkomponenten, Induktion des Interleukins $TNF\alpha$



Demyelinisierung

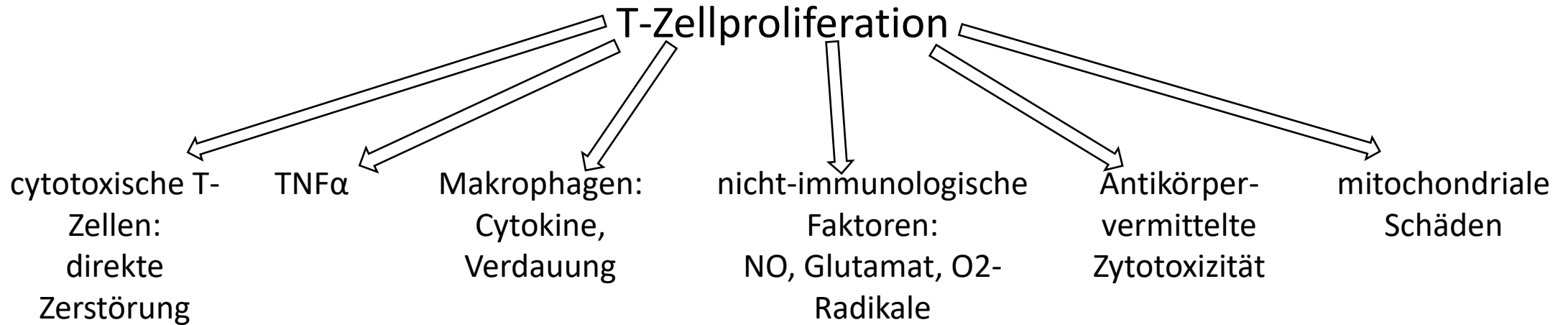
Aktivierung autoreaktiver T-Zellen (ZNS-Antigene, virale/ bakterielle Antigene)



Penetration der Blut-Hirn-Schranke



T-Zellproliferation



Diagnose

- Sehr schwierig aufgrund der hohen Varianz der Symptome
- "McDonald-Kriterien" → Beurteilung der räumlichen und zeitlichen Dissemination
- Nachweis der Entzündungsherde durch MRT oder Kernspinresonanztomographie
- Liquoruntersuchung: Untersuchung der Spinalflüssigkeit auf virusspezifische Antikörper/entzündungsverursachenden Proteine
- Evozierte Potenziale (elektrophysiologische Untersuchung): Latenz wird als Indikator für den Demyelinisierungsprozess genutzt

Behandlungsmöglichkeiten

- Keine Heilung möglich, aber Medikamente, welche den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen können
- Akuter Schub: Kortikosteroide (Methylprednisolon)
→ verkürzen und mildern Schub (stabilisiert Blut-Hirn-Schranke, wirkt Antiflammorisch)
- Ab dem chronisch-progressiven Status: keine Behandlung mehr möglich

Verlaufsmodifizierte Therapie:

- Immunmodulatoren und Immunsuppressiva als Monotherapie

Symptomatische Therapie:

- Physiotherapie, medikamentöse symptomatische Therapie

Experimentelle Therapie:

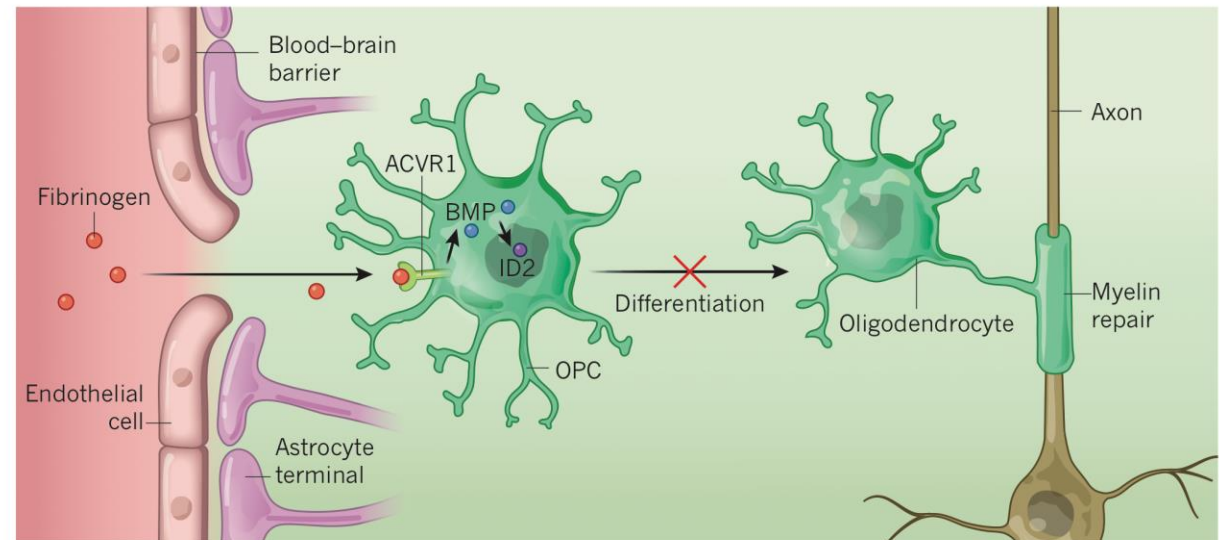
- Ancrod, LIF, Natalizumab

Oligodendrocyten sind
notwendig, um die
Myelinscheiden im ZNS zu
reparieren

Fibrinogen

- Fibrinogen überwindet Blut-Hirn-Schranke
- Bindet an ACVR1 Rezeptor auf den Oligodendrocyten Precursor Zellen (OPC's)
- Signalkaskade aktiviert bone-morphogenetic protein (BMP)
- Transkriptionsfaktor ID2 wird aktiviert
- Durch BMP entwickeln sich die OPC's nicht in reife Oligodendrozyten

→ Myelinscheiden im ZNS können nicht repariert werden



Ansätze

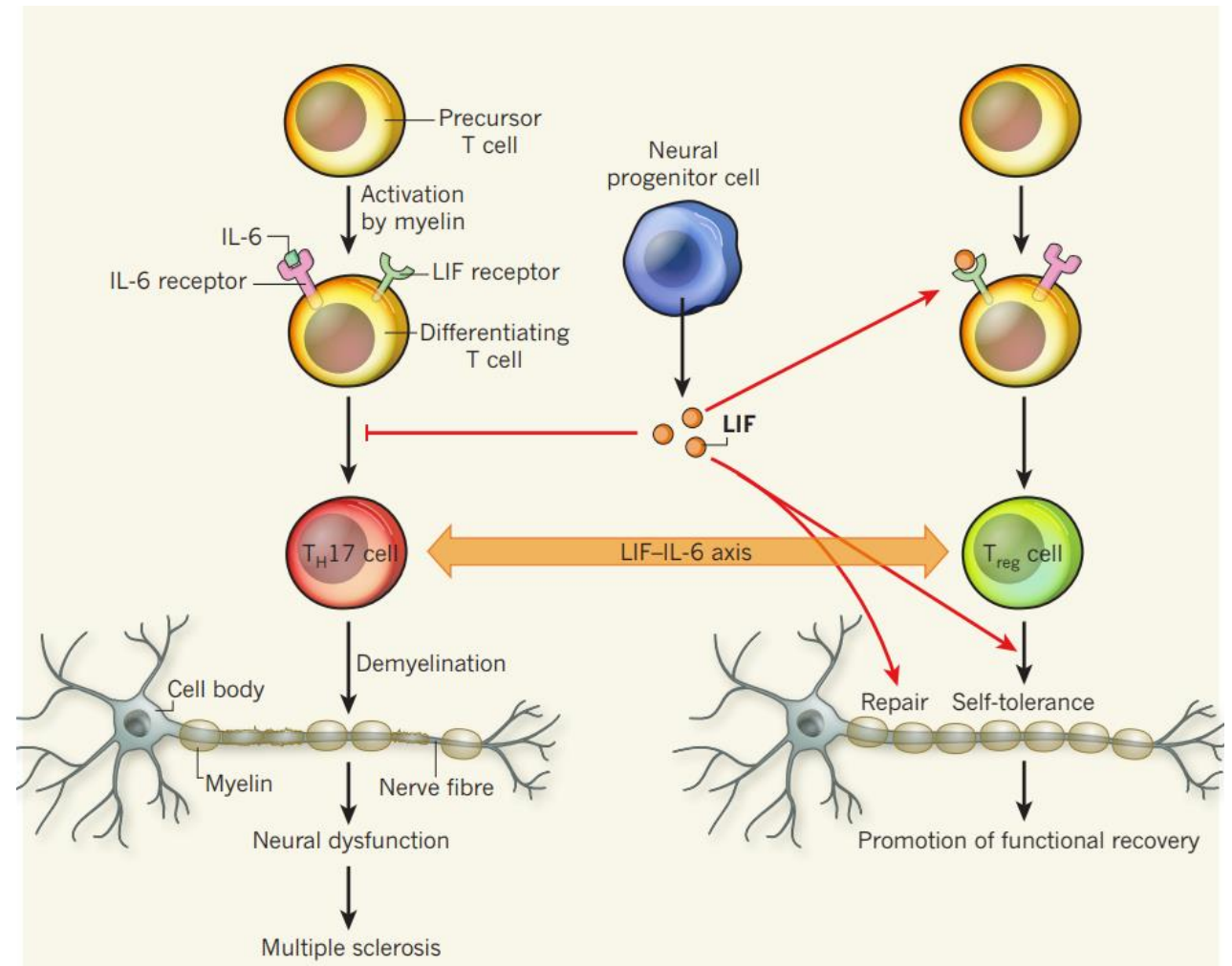
- Fibrinogenspaltendes Enzym Ancrod weist bei Zugabe erhöhte Remyelinisierung des demyelinisierten Axons auf
- In Kombination mit Fibrinogenabbau wiesen Mäuse entzündungshemmende Wirkung auf
- ABER: klinische Tests notwendig
- Gewebe-plasminogenes Aktivator Protein inhibiert den Tod von Oligodendrozyten
→ unterstützt Axonregeneration

LIF

- Protein
- Wird von unreifen Neuronen sekretiert (Neural progenitor cell)
- Stamm-Zell verwandtes Zellsignal- Protein, genannt Leukaemia Inhibitions Faktor (LIF)

LIF

- LIF/IL6: Kontrolle der Zelldifferenzierung des körpereigenen Regenerationssystems
- LIF inhibiert die Differenzierung in den Immunzelltyp "TH17-Zelle" (T-Zelltyp)
- Gegenspieler von IL6-Signalkaskade
- IL6 (Cytokin) ist ein Initiator von Entzündungen und wichtig für die TH17-Zellentwicklung
- LIF und IL6 strukturell sehr nah beieinander
- IL6 kann an LIF-Rezeptor binden, LIF kann aber nicht an den IL6-Rezeptor binden



Ansätze

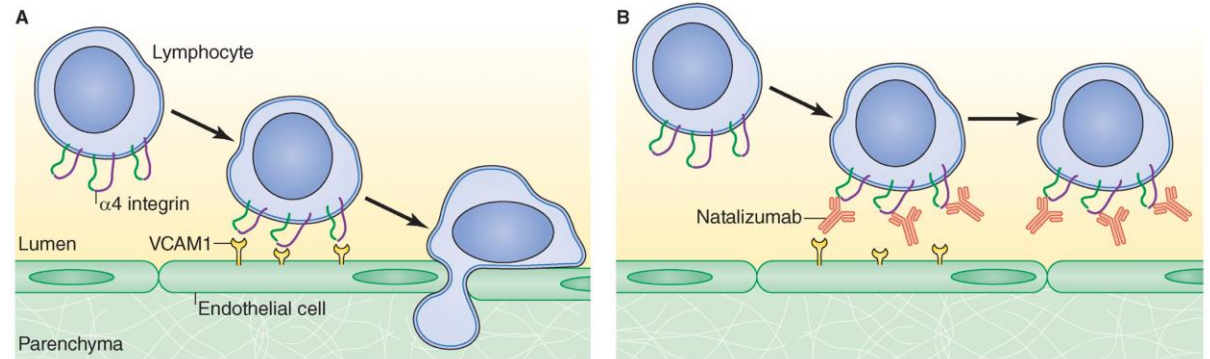
- Undifferenzierte, periphere T-Zellen exprimieren bei Aktivierung vorübergehend gp190 → LIF kann vor IL6 binden
- Bei LIF- Zugabe wird diese Expression fortgeführt, es werden T-Regeneration Zellen gebildet
- Demyelinisierung wird entgegengewirkt und demyelinisierte Zellen können regeneriert werden

Natalizumab

- Humaner Antikörper gegen α 4-Integrin
- Schlüssel- Adhäsionsmolekül für den Transport ins Hirn
- Natalizumab blockiert das Eindringen von Lymphozyten (T-Zellen) ins Gehirn

Natalizumab

- α 4- Integrin bindet an das vasculäre Zelladhäsionsmolekül VCAM1 und Osteopontin am entzündeten Endothel
- Lymphozyten dringen ins ZNS ein
- Natalizumab blockiert die Bindungsstellen an VCAM1 und Osteopontin.
- verhindert das Eindringen von Lymphozyten



Quellen

- Lassmann, H. et al. Nat. Rev. Neurol: Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis, 25.09.2012; doi:10.1038/nrneurol.2012.168
- Colon P., Oksenberg J. R., Zhang J., Steinmann L.: The Immunobiology of Multiple Sclerosis: An Autoimmune Disease of the Central Nervous System, 02.03.1999
- Steinmann, L: The discovery of natalizumab, a potent therapeutic for multiple sclerosis, 29.10.2012, Stanford University
- Meuth S.G., Melzer N., Kleinschnitz C., Budde T., Wiendl H.: Ionenkanäle und Transporter als pharmakologische Zielstrukturen in entzündlicher Neurodegeneration, 15.11.2008, Würzburg
- Nave K., Ehrenreich H.: A bloody brake on myelin repair, 2017, doi:10.1038/d41586-017-08232-2
- Heinisch, Jürgen J., Paululat, Achim (Hrsg.): Campbell Biologie 10. aktualisierte Auflage, Pearson Deutschland GmbH, 2016
- <https://www.spektrum.de/thema/multiple-sklerose/1295899>, 29.04.2022
- <https://www.spektrum.de/lexikon/neurowissenschaft/multiple-sklerose/8005>, 02.05.2022
- [https://flexikon.doccheck.com/de/Multiple Sklerose](https://flexikon.doccheck.com/de/Multiple_Sklerose), 03.05.2022