

Ansatz für neue Therapieoption gegen Multiple Sklerose gefunden

Wissenschaftler der Universitätsmedizin Mainz entdecken neues Potential eines Impfstoffs gegen Typhus zur Behandlung der Autoimmunerkrankung MS

Einen aussichtsreichen Ansatz für eine neue Therapieoption gegen Multiple Sklerose (MS) haben Wissenschaftler der Universitätsmedizin Mainz und des durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft geförderten Transregio Sonderforschungsbereich 128 gefunden. Sie fanden heraus, dass bei MS-Patienten auf der Oberfläche bestimmter T-Zellen das Protein Prohibitin hochkonzentriert vorkommt und dass dieser Effekt mit einer hohen Aktivität der mitogenaktivierten Proteinkinase (MAPK) CRAF einhergeht. Die Forscher konnten im Modell zeigen, dass sich die Interaktion zwischen Prohibitin und CRAF mittels eines Polysaccharid-Impfstoffs unterbrechen und somit ein Anstieg an anti-entzündlichen regulatorischen T-Zellen erreichen lässt. Dadurch nimmt die Schwere der Erkrankung im Versuchsmodell der Multiplen Sklerose ab. Diese Forschungserkenntnis haben die Wissenschaftler kürzlich im The EMBO Journal veröffentlicht.

Gegenwärtig gilt: MS ist nicht heilbar. Es lassen sich lediglich auf therapeutischem Wege die Symptome lindern. Vor diesem Hintergrund lässt der vielversprechende Ansatz der Wissenschaftler aus der Cell Biology Unit, der Klinik und Poliklinik für Neurologie und des Forschungszentrums für Immuntherapie (FZI) der Johannes Gutenberg-Universität Mainz für eine neue Therapieoption gegen MS aufhorchen.

Im Versuchsmodell der Multiplen Sklerose haben die Wissenschaftler um Univ.-Prof. Dr. Frauke Zipp und Univ.-Prof. Dr. Krishnaraj Rajalingam von der Universitätsmedizin Mainz herausgefunden, dass auf der Oberfläche von Interleukin-17 (IL-17) produzierenden Th17-Zellen (eine Subpopulation von T-Zellen) die Proteine Prohibitin 1 und 2 hochreguliert sind. IL-17 ist ein Botenstoff des Immunsystems. „Diese verstärkte Oberflächenexpression der Prohibitine 1 und 2 ging mit einer gleichermaßen hohen Aktivität der MAP Kinase CRAF und der nachgeschalteten MAP Kinase Signalweiterleitung einher. Diese Beobachtung machten wir nicht nur bei gesunden Menschen, sondern auch für Th17-Zellen von Patienten, die an MS leiden“, unterstreicht Univ.-Prof. Dr. Frauke Zipp, Direktorin der Klinik und Poliklinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz. MAP Kinasen werden durch Wachstumsfaktoren aktiviert. Es kommt zu einer mehrstufigen Signalkaskade (i.S. einer Signalweiterleitung), die letztlich grundlegende biologische Prozesse wie beispielsweise das Zellwachstum reguliert. In vielen Tumorerkrankungen sind Bestandteile dieses Signalweges verändert, was unter anderem ein verstärktes Wachstum von Tumorzellen begünstigen kann.

Auf Grundlage dieser Erkenntnis wollten die Mainzer Wissenschaftler herausfinden, ob und gegebenenfalls wie sich die Interaktion zwischen Prohibitin und CRAF nicht nur unterbrechen sondern verhindern lässt. Im Rahmen ihrer Studie verwendeten sie unter anderem den von der Weltgesundheitsbehörde (WHO) zur Behandlung von Typhus zugelassenen Impfstoff Vi Polysaccharid. Dieser Impfstoff unterbricht die Interaktion zwischen CRAF und Prohibitin und stellt somit eine neue Art von Kinasehemmer dar. Es zeigte sich, dass dieser Impfstoff in der Lage ist, die Aktivität von CRAF in behandelten Zellen stark zu verringern. „In weiterführenden Untersuchungen im Krankheitsmodell konnten wir zeigen, dass die Anzahl anti-entzündlicher regulatorischer T-Zellen

anstieg und sich dadurch die Intensität der MS deutlich verringern ließ“, so der Zellbiologe Univ.-Prof. Dr. Krishnaraj Rajalingam, Leiter der Cell Biology Unit. „In einem nächsten Schritt planen wir, diese Erkenntnisse auch auf andere Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise die rheumatoide Arthritis zu übertragen“, so der Inhaber einer Heisenberg Professur für Zellbiologie und Fellow des Gutenberg Forschungskollegs der Johannes Gutenberg-Universität.

Auch der Sprecher und Koordinator des FZI, Univ.-Prof. Dr. Tobias Bopp, bewertet den neuen Ansatz als Erfolg versprechend, zumal Wirkstoffe, die in der Lage sind, Kinasen zu hemmen, bereits als Therapieform Einzug in die Patientenversorgung gehalten haben. „Die zielgerichtete Therapie von Tumor- sowie Autoimmunerkrankungen mittels Kinasehemmern ist ein vielsprechender Ansatz, der bereits klinische Anwendung findet.“

Originalpublikation: Targeting prohibitins at the cell surface prevents Th17-mediated autoimmunity. EMBO Journal. Ulrike Buehler, Katharina Schulenburg, Hajime Yurugi, Maja Šolman, Daniel Abankwa, Alexander Ulges, Stefan Tenzer, Tobias Bopp, Bernd Thiede, Frauke Zipp, Krishnaraj Rajalingam
DOI: 10.15252/emj.201899429