

## Meilenstein auf dem Weg zur personalisierten Therapie: Drei Endophänotypen der frühen Multiplen Sklerose (MS) entdeckt

**MS ist nicht gleich MS. Auf dem Weg zu einer personalisierten Therapie wurde nun ein entscheidender Meilenstein erreicht. Eine Arbeitsgruppe aus Münster entdeckte drei unterschiedliche Endophänotypen der frühen MS, die durch unterschiedliche zelluläre Signaturen und möglicherweise auch durch eine unterschiedliche Pathogenese charakterisiert sind. Damit habe man ein Instrument, um den Krankheitsverlauf sowie das Ansprechen auf eine Therapie vorherzusagen.**

Das Wissen über genetisch-molekulare Grundlagen von Erkrankungen bildet die Basis einer personalisierten Therapie, wie sie bereits Eingang in die Onkologie gefunden hat. Brustkrebs, beispielsweise, ist nicht gleich Brustkrebs und wird auch nicht immer identisch behandelt. Stattdessen werden Therapien je nach Vorliegen einer bestimmten Genmutation oder speziellen Immunsignatur ausgewählt und sind auch nur bei bestimmten Subtypen der Erkrankung erfolgsversprechend. Mit einer aktuellen Arbeit aus Münster kann nun auch die Behandlung der Multiplen Sklerose (MS) diesen wichtigen Schritt in Richtung Personalisierung gehen.

Bereits anhand der klinischen Symptomatik werden zwei Erkrankungsformen der MS unterschieden: Am häufigsten - mit etwa drei Viertel aller Betroffenen - ist die schubförmig remittierende MS. Es kommt zu Krankheitsschüben, bei denen sich bestehende Symptome verschlechtern oder neue hinzukommen, diese sich aber nach dem Schub teilweise zurückbilden. Den weitaus kleineren Teil machen progrediente Formen aus, bei denen es nicht zu Schüben kommt, sondern die Erkrankung kontinuierlich voranschreitet. Oft geht die schubförmige MS im Verlauf der Erkrankung in eine solche progrediente Multiple Sklerose über.

In Deutschland leben etwa 250.000 Menschen mit einer MS - und fast 190.000 haben davon die schubförmige Form. Doch auch innerhalb dieser Gruppe gibt es eine große Heterogenität: Das Spektrum der Symptome ist breit, auch die Dauer zwischen den Schüben. Bei einigen bilden sich die Symptome nach den Schüben vollständig zurück, bei anderen bleiben sie ganz oder teilweise bestehen. Auch scheinen die Therapien nicht bei allen Betroffenen gleichermaßen wirksam zu sein. „Bei der MS handelt es sich um die Krankheit mit tausend Gesichtern, die Symptome und Verläufe können sich ganz unterschiedlich darstellen. Kein Wunder also, dass auch die Therapien oft ganz unterschiedlich anschlagen“, erklärte Prof. Heinz Wiendl, Münster. Seine Arbeitsgruppe vermutete daher, dass es auf Zellebene verschiedene MS-Endophänotypen gibt und untersuchte diese Hypothese im Rahmen einer Studie, die kürzlich publiziert wurde [1].

Aus einer prospektiven, multizentrischen Kohorte von mehr als 1.200 therapienaiven Patientinnen und Patienten mit früher MS ( $\leq 2$  Jahre nach Krankheitsbeginn) wurden bei 309 Betroffenen periphere Blutmonozyten (PBMCs) und Serum analysiert. Diese Proben wurden einer hochdimensionalen Charakterisierung peripherer Immunsignaturen unterzogen, indem multiparametrische Durchflusszytometrie und Proteomik kombiniert wurden.

Im Ergebnis konnte drei immunologische Endophänotypen der frühen MS identifiziert werden. Jeder der drei Subtypen zeigte ein unterschiedliches Muster zellulärer Signaturen und spezifische Merkmale der Immunzell-Kompartimente. Endophänotyp 1 ging mit erhöhten Anteilen von CD4-

Gedächtniszellen einher, die T-Helfer-17 (TH17)-assoziierte Zytokine produzieren, während im Endophänotyp 3 Veränderungen in den CD8 T-Zellen dominierten. Endophänotyp 1 war mit erhöhten Anzeichen frühzeitiger struktureller Schäden und Behinderungsprogression verbunden und wurde entsprechend als degenerativer Endophänotyp bezeichnet, während Endophänotyp 3 durch eine hohe entzündliche Krankheitsaktivität gekennzeichnet war (entzündlicher Endophänotyp). Endophänotyp 2 zeigte hingegen kaum Marker struktureller Schädigungen oder der Neuroinflammation, ausgeprägter waren aber Veränderungen im NK-Zell-Kompartiment. „Diesen Endophänotyp können wir noch nicht wirklich ‚greifen‘ und detailliert beschreiben, hier sind noch weitere Forschungsarbeiten notwendig“, erklärte Studienleiter Prof. Wiendl.

Das Vorhandensein der drei immunologischen Endophänotypen wurde in einer unabhängigen Validierungskohorte von 232 MS-Patienten bestätigt. „Wir konnten zeigen, dass die frühe MS drei verschiedene immunologische Endophänotypen umfasst, die durch unterschiedliche zelluläre Signaturen charakterisiert sind und möglicherweise eine unterschiedliche Pathogenese haben“, so Wiendl. Die Studie zeigte auch, dass sich MS-Standard-Immuntherapien in ihrer Fähigkeit unterscheiden, Immunsignaturen zu verändern, die mit jedem der drei Endophänotypen verbunden sind. Man habe damit ein praktisches Instrument, um den Krankheitsverlauf sowie das Ansprechen auf eine Therapie vorherzusagen: „In Zukunft könnte uns die Stratifikation von MS-Betroffenen nach peripheren Immunsignaturen bei der Wahl der individuell wirksamsten Therapie unterstützen. Das ist ein großer Schritt in Richtung einer personalisierten MS-Therapie.“

[1] Gross CC, Schulte-Mecklenbeck A, Steinberg OV, Wirth T, Lauks S, Bittner S, Schindler P, Baranzini SE, Groppa S, Bellmann-Strobl J, Bünger N, Chien C, Dawin E, Eveslage M, Fleischer V, Gonzalez-Escamilla G, Gisevius B, Haas J, Kerschensteiner M, Kirstein L, Korsukewitz C, Lohmann L, Lünemann JD, Luessi F, Meyer Zu Hörste G, Motte J, Ruck T, Ruprecht K, Schwab N, Steffen F, Meuth SG, Paul F, Wildemann B, Kümpfel T, Gold R, Hahn T, Zipp F, Klotz L, Wiendl H; German Competence Network Multiple Sclerosis (KKNMS). Multiple sclerosis endophenotypes identified by high-dimensional blood signatures are associated with distinct disease trajectories. *Sci Transl Med.* 2024 Mar 27;16(740):eade8560. doi: 10.1126/scitranslmed.ade8560. Epub 2024 Mar 27. PMID: 38536936.