

Multiple Sklerose: Zwillingsstudie entschlüsselt Einfluss von Umwelt und Genetik auf das Immunsystem

Forschende der Universität Zürich und des LMU Klinikums München haben das Immunsystem von eineiigen Zwillingspaaren untersucht, um den Einfluss von Umwelt und Genetik auf die Multiple Sklerose aufzuschlüsseln. Dabei haben sie möglicherweise Vorläuferzellen der krankheitsverursachenden T-Zellen entdeckt.

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems. Diese Erkrankung ist die häufigste Ursache für neurologische Beeinträchtigungen bei jungen Erwachsenen. Bei der MS attackiert das eigene Immunsystem das Gehirn und Rückenmark. Hierdurch kommt es zu meist fortschreitenden neurologischen Funktionsstörungen wie Sehstörungen, Sensibilitätsstörungen, motorischen Ausfällen (z.B. Einschränkung der Gehfähigkeit) sowie auch kognitiven Einschränkungen. Obwohl die Ursache der MS noch ungeklärt ist, wurden bereits eine Vielzahl von genetischen Risikofaktoren und Umwelteinflüssen mit MS in Verbindung gebracht.

Genetische Veranlagung allein führt nicht zur Erkrankung

Studien der letzten Jahre zeigten deutlich, dass genetische Risikovarianten unabdingbar mit der Entstehung der MS verknüpft sind. „Durch unsere Studie konnten wir zeigen, dass ungefähr die Hälfte der Komposition unseres Immunsystems durch die Genetik bestimmt wird“, sagt Dr. Florian Ingelfinger, Doktorand am Institut für Experimentelle Immunologie der Universität Zürich. Dass diese genetischen Einflüsse zwar bedeutsam sind, aber nicht ausreichen, um eine MS auszulösen, zeigt die Studie, die gemeinsam vom Team um den Immunologen Burkhard Becher, Professor am Institut für Experimentelle Immunologie der Universität Zürich und den Arbeitsgruppen von PD Dr. Lisa Ann Gerdes und Dr. Eduardo Beltrán vom Institut für Klinische Neuroimmunologie des LMU Klinikums München durchgeführt wurde. In dieser Studie wurden 61 eineiige – also genetisch identische – Zwillingspaare untersucht, von denen jeweils ein Zwilling an MS leidet und der andere Zwilling gesund ist. „Obwohl auch die gesunden Zwillinge ein maximales familiäres Risiko für das Auftreten einer MS tragen, gab es bei ihnen keine klinischen Anzeichen für eine MS“, sagt PD Dr. med. Lisa Ann Gerdes, Neuroimmunologin am Institut für Klinische Neuroimmunologie des LMU Klinikums und Leiterin der MS TWIN STUDY.

Zwillingsdesign eliminiert genetische Einflüsse

Dank dieser weltweit einzigartigen Kohorte von eineiigen Zwillingspaaren konnten beim Vergleich von Zwillingen mit und ohne Multiple Sklerose die genetischen Einflüsse ausgeschlossen werden. „Wir wagen uns an die zentrale Frage heran, wie das Immunsystem von zwei genetisch identischen Individuen in nur einem Fall zu dieser deutlichen Entzündungsreaktion und massiven Nervenschäden führen kann, während es beim anderen Zwilling zu keinerlei Schäden kommt“, erläutert Prof. Becher vom Institut für Experimentelle Immunologie der Universität Zürich. Dadurch kann das internationale Wissenschaftsteam ganz gezielt und frei von genetischen Einflüssen die Veränderungen im Immunsystem verfolgen, die letztendlich die MS bei einem Zwilling auslösen, während die jeweilige Zwillingschwester bzw. der Zwillingsbruder von der Erkrankung verschont bleibt.

Modernste Einzelzell-Technologien und künstliche Intelligenz

Die Forschenden bedienen sich modernster Technologien, um die sogenannten Immunprofile der Zwillingspaare in ihrem Detailreichtum zu beschreiben. „Wir verwenden eine Kombination aus Massenzytometrie und neuesten Methoden der Genetik gepaart mit maschinellem Lernen, um nicht nur charakteristische Proteine der Immunzellen von kranken Zwillingen zu identifizieren, sondern auch die Gesamtheit aller Gene, die in diesen Zellen angeschaltet sind, zu entschlüsseln“ erläutert Florian Ingelfinger vom Institut für Experimentelle Immunologie der Universität Zürich. Dr. Eduardo Beltrán, Experte für Einzelzell-Genomik am Institut für Klinische Neuroimmunologie und Biomedical Center des LMU Klinikums, ergänzt: „Damit stellen wir sicher, dass wir so viele Informationen wie derzeit nur technisch möglich aus diesen wertvollen Proben gewinnen“. Das Team verwendet eine Vielzahl von massgeschneiderten Algorithmen basierend auf künstlicher Intelligenz, um relevante Einsichten aus diesem immensen Datensatz zu gewinnen.

Ein Irrtum in der Kommunikation von Immunzellen

„Erstaunlicherweise fanden wir die grössten Unterschiede in den Immunprofilen von kranken Zwillingen in sogenannten Zytokin-Rezeptoren, also in der Art und Weise, wie Immunzellen untereinander kommunizieren. Das Zytokin-Netzwerk ist quasi die Sprache des Immunsystems“, erklärt Dr. Ingelfinger. Die Forschenden fanden heraus, dass eine erhöhte Empfindlichkeit für bestimmte Zytokine zu einer stärkeren Aktivierung von T-Zellen im Blut von Patientinnen und Patienten mit Multipler Sklerose führt. Diese sind besonders fähig, in das zentrale Nervensystem der Patienten einzuwandern und dort Schäden zu verursachen. Die identifizierten Zellen wiesen Merkmale von erst kürzlich aktivierten Zellen auf, welche sich in einer Entwicklung zu voll funktionsfähigen T-Zellen befanden. „Möglicherweise haben wir hier den zellulären Urknall der MS entdeckt – Vorläuferzellen aus denen krankheitsverursachende T-Zellen entstehen“, erklärt Prof. Becher.

Wichtige Grundlagen um Einfluss von Genetik und Umwelt auf Multiple Sklerose zu verstehen

„Die Erkenntnisse dieser Studie sind besonders im Vergleich mit bisherigen Studien zur MS wertvoll, welche nicht für die genetische Veranlagung kontrollieren“, betont Prof. Becher. „So entschlüsseln wir, welcher Teil der Immunstörung in der MS von genetischen Komponenten und welcher von Umweltfaktoren beeinflusst wird. Dies ist von fundamentaler Wichtigkeit, um die Entstehung der Erkrankung zu verstehen“.

Die Zwillingspaare wurden im Rahmen der nationalen MS TWIN STUDY am Institut für Klinische Neuroimmunologie des LMU Klinikums Münchens für die Studie rekrutiert. „Die einzigartige Gelegenheit, Genetik und Umwelt in der Multiplen Sklerose zu entschlüsseln, verdanken wir allein unseren Patientinnen und Patienten, die sich zu dieser Studie bereit erklärt haben.“, sagt PD Dr. Lisa Ann Gerdes.

Die Forschungsteams um Anneli Peters und Lisa Ann Gerdes haben zudem kürzlich für die MS TWINS STUDY eine hoch angesehene und mit 297.000 USD dotierte Forschungsförderung der US-amerikanischen National Multiple Sclerosis Society erhalten.

Förderung

Die Studie wurde gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation) im Rahmen der Deutschen Exzellenzstrategie und dem Munich Cluster for Systems Neurology (EXC 2145 SyNergy - ID 390857198), der Gemeinnützigen Hertie Stiftung, dem

Bayerischen Landesverband der Deutschen Multiple Sklerose Gesellschaft (DMSG), dem Bundesverband der DMSG, der Dr. Leopold und Carmen Ellinger Stiftung sowie dem „Verein zur Therapieforschung für MS Kranke e.V.“, dem Schweizerischen Nationalfond, der Studienstiftung des deutschen Volkes und dem European Research Council (ERC) unter dem EU Horizon Research an Innovation Programm.

Publikation

Ingelfinger, Gerdes et al.: Twin study reveals non-heritable immune perturbations in multiple sclerosis

Nature. 16 February 2022

[DOI: 10.1038/s41586-022-04419-4](https://doi.org/10.1038/s41586-022-04419-4)