

Potentieller Angriffspunkt für MS-Therapie entdeckt

Forschende aus Bonn und Erlangen identifizieren mit dem Protein MLC1 ein Zielantigen bei Multipler Sklerose

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems, deren Ursache im Immunsystem zu suchen ist. B-Zellen, die zu den weißen Blutkörperchen gehören, spielen eine Rolle bei der Entwicklung einer MS und sind somit ein Angriffspunkt für Therapien. Forschende des Universitätsklinikums Bonn (UKB), der Universität Bonn und der FAU Erlangen-Nürnberg identifizierten mit dem Membranprotein MLC1 ein potentielles Zielantigen bei MS. Dazu verwendete das Team eine neuartige Kombination moderner Techniken. Die Ergebnisse der Arbeit sind jetzt im renommierten Fachjournal „Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation“ veröffentlicht.

Charakteristisch für Multiple Sklerose (MS) sind Entzündungen im Gehirn und Rückenmark. Ursächlich dafür ist der Angriff körpereigener Abwehrzellen auf die Myelinscheiden der Nerven. Der Erfolg mit B-Zell-depletierenden Therapien, die gezielt B-Zellen aus dem Körper entfernen, zeigt deren wesentlichen Beitrag zur Krankheitsaktivität der MS. „Das Zielantigen der MS ist schon lange ein Rätsel und es scheint kein definiertes einzelnes Zielantigen zu geben“, sagt Prof. Stefanie Kürten, Geschäftsführende Direktorin des Anatomischen Instituts am UKB. Sie ist auch Mitglied in dem Transdisziplinären Forschungsbereich (TRA) „Life & Health“ sowie im Exzellenzcluster Immunosensation² der Universität Bonn. Vor kurzem konnte bereits das Antigen GlialCAM als relevant für die MS identifiziert werden. Das ist vor allem deswegen interessant, da es hier einen Zusammenhang mit einer Infektion mit dem Epstein-Barr-Virus gibt, das als Risikofaktor für die MS gilt.

Favorit ist das Membranprotein MLC1

Das Forschungsteam um Prof. Kürten kombinierte die Technik der B-Zell-Stimulation von peripheren mononukleären Blutzellen (PBMCs) mit einem humanen proteomweiten Protein-Microarray. Damit testeten sie die B-Zell-Antwort von MS-Patienten im Vergleich zu Gesunden oder Patienten mit anderen neuroinflammatorischen oder neurodegenerativen Erkrankungen. „Eines der Top-Hit-Proteine war das MLC1, auf das wir uns daher fokussierten“, sagt Co-Erstautor Raffael Dahl von der FAU Erlangen-Nürnberg. Die Co-Erstautorin Alicia Weier, Doktorandin der Universität Bonn an der Neuroanatomie des UKB, ergänzt: „Darüber hinaus ist es ein sehr interessanter Kandidat, da das Protein auf Astrozyten und Neuronen exprimiert wird. Auch ist MLC1 ein Bindungspartner von GlialCAM.“

Das Forschungsteam konnte das bestehende Konzept einer äußerst vielfältigen Autoimmunreaktion bei MS bestätigen. Es stellte eine signifikant erhöhte Antikörperreaktion gegen MLC1 in B-Zell-Kulturen und Serumproben von Patienten mit MS fest. Außerdem beobachtete es deutlich erhöhte Titer gegen MLC1 in der Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit bei Patienten mit viral bedingten neuroinflammatorischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Zudem identifizierten die Forschenden Neuronen und Astrozyten als die wichtigsten Zelltypen, die MLC1 im Gehirn von MS-Patienten exprimieren.

Künftige Studien müssen sich mit dem diagnostischen und prognostischen Wert von MLC1-

spezifischen Antikörpern bei neuroinflammatorischen Erkrankungen wie MS beschäftigen und die Rolle der MLC1-Expression von Neuronen und Astrozyten charakterisieren. „Interessant ist beispielsweise, wie die beiden Moleküle MLC1 und GlialCAM miteinander interagieren, welche funktionelle Rolle sie spielen und ob es eine zeitliche Abfolge der Antigenerkennung im Verlauf der MS gibt“, sagt Prof. Kürten. „Zudem besitzt das Protein MLC1 wahrscheinlich eine klinische Relevanz über die MS hinaus.“

Förderung: Die Studie wurde im Rahmen eines Investigator-Initiated-Trials von der Firma Sanofi gefördert und über den SFB1540 EBM (DFG-Projekt 460333672).

Publikation: Raffael Dahl; Alicia Weier et al.: Modulator of VRAC Current 1 Is a Potential Target Antigen in Multiple Sclerosis; DOI: <https://doi.org/10.1212/NXI.000000000200374>