

## Weniger Unterschiede als gedacht – aber Studie mit eineiigen Zwillingen zeigt: Frühform der Multiplen Sklerose hat spezielles Muster

Sie sind ungefähr so „einfach“ zu finden wie die sprichwörtliche Nadel im Heuhaufen: eineiige Zwillinge, von denen einer an Multipler Sklerose (MS) erkrankt ist und der andere nicht. Neuroimmunologen des LMU Klinikums München haben – um im Bild zu bleiben – ein ganzes Nadelset zusammengestellt und ihre münsterschen Kollegen haben Blutproben dieser Zwillinge analysiert. Nun untersuchten sie anhand von 43 Zwillingespärchen dieser Art: Gibt es bestimmte Kennzeichen im Immunsystem, die eine MS ausmachen – also so etwas wie die „Signatur“ der Krankheit? Das Ergebnis der Studie ist überraschend. Es wurde nun im Fachjournal PNAS veröffentlicht.

Wie das Team herausfand, unterscheidet sich die Zusammensetzung der einzelnen Zelltypen im Blut innerhalb der Paare kaum. Bei gesunden Zwillingspaaren wäre das nicht verwunderlich – teilen sie doch dieselben Gene und Umwelteinflüsse. „Aber auch die MS hat kaum Einfluss auf Signaturen im Blut“, resümiert Claudia Janoschka, Doktorandin aus dem Team von Neuroimmunologin und Oberärztin Prof. Dr. Luisa Klotz, Münster. Nur rund ein Prozent der Unterschiede zwischen Gesunden und Erkrankten ist tatsächlich durch die MS zu erklären. Angesichts der weitreichenden Schäden, die die heimtückische Krankheit am Nervensystem – und in Folge an Bewegung, Sprache und Denken – verursacht, ist das bemerkenswert. Zum Vergleich: Der Faktor Alter ist allein für vier Prozent der Unterschiede in der Zusammensetzung des Immunzell-Netzwerks verantwortlich.

Doch eine wichtige Besonderheit entdeckten die Wissenschaftler: Nicht alle der scheinbar gesunden Zwillingsgeschwister waren tatsächlich frei von Anzeichen einer MS. Einige von ihnen zeigten unterschwellig Hinweise auf diese Entzündung des zentralen Nervensystems auch dann, wenn die Krankheit gar nicht ausgebrochen war. „Diese Menschen mit einem möglichen Vorläuferstadium der MS müssten den Patienten mit diagnostisch erwiesener Erkrankung ja eigentlich in ihrer Immunzell-Zusammensetzung ähnlicher sein als die ganz ohne Krankheitshinweise“, sagt Janoschka.

Tatsächlich fanden die Wissenschaftler bei ihren Arbeiten innerhalb des DFG-geförderten Sonderforschungsbereichs TR128 „Multiple Sklerose“ eine Gemeinsamkeit: Eine deutliche Übereinstimmung fand sich insbesondere bei CD4-positiven Effektor-T-Zellen, die am Entzündungsprozess beteiligt sind. „Sie spielen daher im Frühstadium der MS vermutlich eine wichtige Rolle“, schlussfolgert Janoschka, eine der beiden Erstautorinnen der Arbeit, die nun im hochangesehenen Fachjournal PNAS veröffentlicht wurde. „Diese spannenden Ergebnisse sind wieder ein Beispiel, wie die „Zwillingforschung“ überaus wertvolle Beiträge zum Verständnis der MS liefern kann“ bestätigt Ko-Erstautorin Priv.-Doz. Dr. Lisa Ann Gerdes vom Institut für Klinische Neuroimmunologie am LMU Klinikum München.

Ermöglicht wurde die fruchtbare Zusammenarbeit der Münchener und Münsteraner Kollegen durch den Aufbau einer klinischen Translationsplattform zur systematischen und standardisierten Untersuchung von Patientenmaterial im SFB „Multiple Sklerose“. „Die hier mittlerweile etablierten technischen Möglichkeiten ermöglichen es uns, anspruchsvolle Fragestellungen direkt an humanem Patientenproben untersuchen zu können, um die Entstehung komplexer Erkrankungen wie der

Multiplen Sklerose besser zu verstehen“, erklärt Prof. Klotz, Projektleiterin des Kooperationsprojektes.

Für die Entwicklung neuer Therapien ist diese Erkenntnis ebenfalls bedeutend: Multiple Sklerose muss nämlich so schnell wie möglich behandelt werden, da sie sonst irreversible Schäden hinterlässt. Potenziell könnten somit Medikamente, die CD4-positive Effektor-T-Zellen hemmen, als Strategie zur MS-Prävention bei Risikokandidaten eingesetzt werden.

#### **Publikation:**

Gerdes LA, Janoschka C, Eveslage M, Mannig B, Wirth T, Schulte-Mecklenbeck A, Lauks S, Glau L, Gross CC, Tolosa E, Flierl-Hecht A, Ertl-Wagner B, Barkhof F, Meuth SG, Kümpfel T, Wiendl H, Hohlfeld R, Klotz L. Immune signatures of prodromal multiple sclerosis in monozygotic twins. Proc Natl Acad Sci U S A.

PubMed-Link: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32817525/>

#### **Weitere Informationen:**

[http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Institut-fuer-Klinische-Neuroimmunologie/de/aktuelles/neuigkeiten\\_MS/20161119\\_Zwillingsstudie.html](http://www.klinikum.uni-muenchen.de/Institut-fuer-Klinische-Neuroimmunologie/de/aktuelles/neuigkeiten_MS/20161119_Zwillingsstudie.html)

#### **Über die MS Zwillingskohorte:**

Die nationale MS Zwillingskohorte umfasst derzeit 85 eineiige Zwillingspaare, von denen jeweils ein Zwilling an MS erkrankt ist, der andere jedoch zumindest “klinisch” gesund ist. Da jedes Zwillingspaar jeweils dieselben Gene trägt, eröffnet diese Konstellation einzigartige Möglichkeiten, um die Rolle nicht-genetischer Einflüsse auf die MS-Entstehung zu erforschen, wie zum Beispiel den Einfluss der Darmflora (Mikrobiota) oder die Rolle epigenetischer Veränderungen. Die nationale MS-Zwillingskohorte des LMU Klinikums München steht unter der Leitung von Priv.-Doz. Dr. Lisa Ann Gerdes und Prof. Dr. Reinhard Hohlfeld und wird u.a. gefördert von der DFG (Exzellenzcluster SyNergy), der Gemeinnützigen Hertie-Stiftung und dem DMSG (Bundesverband und Landesverband Bayern).