



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Fakultät für Klinische Medizin Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

**Eingriff in die Glykosylierung von immunrelevanten
Glykoproteinen: eine therapeutische Strategie bei der MS?**

Autor: Silke Walter
Institut / Klinik: Neurologische Klinik
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. K. Faßbender

Die Multiple Sklerose ist eine entzündliche, demyelinisierende Erkrankung mit unklarer Ätiologie. Sie wird durch T-Zellen, die mit Hilfe von Adhäsionsmolekülen und deren Liganden in das ZNS eindringen, vermittelt. Intrazerebral kommt es in der Folge durch Präsentation von Myelinkomponenten zur Aktivierung der immigrierten Lymphozyten mit Freisetzung von toxischen Mediatoren, sowie Produktion von Autoantikörpern. Dies mündet schließlich in der Schädigung des Hirngewebes mit den typischen Entmarkungszonen.

Die meisten bei diesen Vorgängen beteiligten Glykoproteine sind hochgradig glykosyliert, der Kohlenhydratanteil des Adhäsionsmoleküls ICAM-1 beträgt z.B. über 50%. Es wurde daher in der vorliegenden Arbeit untersucht, ob die Blockade der Glykoproteinrezeptoren mit den Glykanliganden Fucoidan und carboxymethyl-sLex oder deren Veränderung durch Abspaltung der Sialinsäurereste mit Neuraminidase und durch Eingriff in die Prozessierung der Oligosaccharide mit Castanospermine (CAST) einen therapeutischen Effekt auf die tEAE, als Tiermodell der MS, hat. Durch ergänzende *in vitro* Untersuchungen sollte der mögliche Wirkmechanismus erarbeitet werden. Im Ergebnis zeigte sich, daß der Verlust der Sialinsäurereste durch Neuraminidase die Erkrankung eher verstärkte, erklärbar durch die *in vitro* beobachtete Verstärkung von Adhäsion und Transmigration. CAST bewirkte eine völlige Protektion vor Ausbildung der EAE. Als möglicher Wirkmechanismus konnte eine dosiswirkungsabhängige Reduktion der antigenspezifischen Proliferation der T-Zellen gezeigt werden.

Weder die Adhäsion noch die transendotheliale Migration wurden durch CAST beeinflusst. Im Gegensatz dazu, inhibierten die Rezeptoragonisten Fucoidan oder csLex die EAE, trotz Reduktion der endothelialen Adhäsion *in vitro*, nicht.

Es konnte hier erstmals durch *in vivo* tEAE Experimente und ergänzende *in vitro* Untersuchungen ein Einblick in die Bedeutung der Oligosaccharidanteile von Glykoprotein bei der Passage von T-Zellen durch die BHS gewonnen werden. Insbesondere CAST stellt dabei eine mögliche neue Strategie in der Therapie der MS und verwandter Autoimmunerkrankungen dar.