

Simon Faller  
Dr. med.

## **The blood-cerebrospinal fluid barrier: an active entrance site into the central nervous system for B lymphocytes**

Fach/Einrichtung: Neurologie  
Doktormutter: Prof. Dr. med. Brigitte Wildemann

Multiple Sklerose (MS), eine chronisch-entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), ist nach wie vor eine der führenden Ursachen für neurologische Behinderung bei jungen Erwachsenen. Nachdem MS historisch als T-Zell-vermittelte Erkrankung verstanden wurde, mehrten sich in jüngerer Vergangenheit die Zeichen einer wichtigen Rolle von B-Zellen in der Krankheitsentstehung und -aufrechterhaltung. Als Mechanismen sind hieran nicht nur die Bildung von Antikörpern, sondern auch die Präsentation von Antigenen und die Produktion von Zytokinen beteiligt. Nach wie vor ist jedoch unklar, wie und wo B-Zellen eigentlich in das ZNS gelangen. Ein möglicher Eintrittsort für B-Zellen in das ZNS stellt die Blut-Liquor-Schranke (BLS) dar, die durch das Epithel des Plexus choroideus gebildet wird. Mithilfe eines *In-vitro*-Modells der BLS, welches auf einer Einzelzellschicht von humanen Plexus-choroideus-Papillom-Zellen (HIBCPP) basiert, konnte bereits erfolgreich gezeigt werden, dass Neutrophile, Monozyten und T-Zellen unter bestimmten Umständen durch die BLS migrieren.

Um zu klären, ob auch B-Zellen diesen Weg nutzen können, zielte die vorliegende Arbeit darauf ab, das *In-vitro*-Modell der BLS für die Wanderung von B-Zellen anzupassen, die aus peripherem Blut gewonnen wurden. Weiterhin sollten die Effekte von Chemotaxis, vorheriger B-Zell-Stimulation mit CpG und CD40L, sowie einer Stimulation des Plexus-choroideus-Epithels mit TNF $\alpha$  und IFN $\gamma$  untersucht werden. Nach Effekten der HIBCPP-Stimulation wurde auch mithilfe von qRT-PCR gesucht. Zuletzt wurde eine kleine teilstandardisierte Unterstudie durchgeführt, um nach Unterschieden zwischen MS-Patienten und gesunden Kontrollen zu suchen.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass auch B-Zellen durch das Epithel des Plexus choroideus migrieren können. Während die Basisraten der Migration sehr niedrig blieben, konnten sie durch die Verwendung von Chemokinen, die B-Zellen anlocken, oder durch vorherige *In-vitro*-Stimulation der B-Zellen, signifikant gesteigert werden. Passend zu früheren Ergebnissen bei MS-Patienten, inklusive Daten aus Liquoruntersuchungen, wanderten CD27-positive B-Gedächtnis-Zellen bevorzugt, was zu einer selektiven Anreicherung dieses Subtyps auf der ZNS-Seite im Vergleich zur Blutkreislauf-Seite führte. Zu einer Akkumulation von Memory-B-Zellen im MS-Liquor passt auch die hier beim Vergleich von B-Zellen aus dem Blut von Gesunden und Patienten gefundene Tendenz zu einer gesteigerten Migrationsbereitschaft antigenerfahrener B-Zellen. Jedoch müssen hier, aufgrund des Pilotcharakters der Studie, die geringe Fallzahl und die niedrige statistische Power als Limitationen angemerkt werden.

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass B-Zellen tatsächlich in das ZNS eintreten könnten, indem sie *in vitro* die BLS am Epithel des Plexus choroideus überschreiten. Es ist jedoch weitere Forschung erforderlich, um die beteiligten molekularen Mechanismen zu erhellen und mögliche neue therapeutische Ziele zu identifizieren.