

Timon Fiedler
Dr. med.

The differential role of TNFR1 and TNFR2 in a mouse model of Multiple Sclerosis

Fach: Neurologie
Doktorvater: Prof. Dr. rer. nat Jürgen Haas

Der Tumornekrosefaktor ist ein zentraler Signalstoff des Immunsystems. Globale Inhibitoren dieses Moleküls werden erfolgreich als Therapeutika bei rheumatischen und autoimmunen Erkrankungen eingesetzt. Bei Patienten mit Multipler Sklerose, einer autoimmunen Erkrankung des zentralen Nervensystems mit charakteristischen demyelinisierenden Plaques und im Verlauf zunehmenden neurodegenerativen Veränderungen, führte diese Behandlungsstrategie jedoch zu häufigeren und früheren Krankheitsschüben. In der Folge zeigte sich, dass zwei Rezeptoren, Tumornekrosefaktor-Rezeptor 1 und 2, im zentralen Nervensystem teils sehr unterschiedliche Wirkungen entfalten: Rezeptor 1 wird in der Forschung als primär verantwortlich für pro-inflammatorische Effekte gesehen, während Rezeptor 2 immunmodulierende und neuroprotektive Funktionen besitzt – dies erklärt auch die schädliche Wirkung einer vollständigen Tumornekrosefaktor-Blockade bei Multipler Sklerose. Folglich könnte ein rezeptorspezifischer Ansatz ein wertvolles Therapieinstrument für die Multiple Sklerose sein.

In dieser Arbeit wurde ein Mausmodell der Multiplen Sklerose (Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein-induzierte experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis) verwendet, um die therapeutische Wirkung des Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-Antagonisten H398 und des Tumornekrosefaktor-Rezeptor-2-Agonisten EHD2-sc-mTNFR₂ zu untersuchen. Es wurden der klinische Verlauf (eine ascendierende Lähmung), histopathologische Marker für Demyelinisierung, Immunzellinfiltration und Axonschädigung im Rückenmark und im Nervus opticus sowie die Überlebensrate retinaler Ganglienzellen erfasst. Beide Medikamente waren bereits zuvor im gleichen Modell als Monotherapie angewendet worden und hatten positive Effekte auf den Krankheitsverlauf und auf Veränderungen im Rückenmark gezeigt. Das Hauptziel dieser Arbeit war es, den Effekt der Kombinationstherapie im Tiermodell zu untersuchen und mit den Einzeltherapien zu vergleichen, um Rückschlüsse auf eine Anwendbarkeit bei Multipler Sklerose zu ziehen.

H398 und die Kombinationstherapie milderten den klinischen Verlauf und die Rückenmarksschädigung, EHD2-sc-mTNFR₂ jedoch nicht. Unter Monotherapie mit H398,

jedoch nicht in den anderen Behandlungsgruppen, zeigte sich dagegen eine Verschlechterung der Optikusneuritis verglichen mit der Kontrollgruppe. Während H398 keine Veränderung der Überlebensrate der retinalen Ganglienzellen bewirkte, war diese mit EHD2-sc-mTNF_{R2} und der Kombinationstherapie tendenziell höher. Der Unterschied war jedoch knapp nicht signifikant. Die positiven Effekte der Behandlung mit H398 passen zu früheren Ergebnissen von Tumornekrosefaktor-Rezeptor-1-Antagonisten in Tiermodellen, die auf eine Reduktion der Immunzellinfiltration im zentralen Nervensystem sowie die antiinflammatorische Wirkung dieser Strategie zurückgeführt wurden. Die hier beobachtete Verstärkung der Optikusneuritis war unerwartet und vermutlich auf lokale Besonderheiten der Blut-Hirn-Schranke im Nervus opticus zurückzuführen, die ihn vom Rest des zentralen Nervensystems unterscheiden.

Dass EHD2-sc-mTNF_{R2} anders als in einer vorausgehenden Studie keinen signifikanten Effekt auf den Krankheitsverlauf und histopathologische Veränderungen hatte, liegt bei näherer Betrachtung am ehesten an unterschiedlichen Behandlungsparametern. Vor allem ein früher Start der Behandlung scheint hier relevant zu sein. Außerdem könnte das Auftreten von Antikörpern gegen EHD2-sc-mTNF_{R2}, die am Ende des Experiments in allen untersuchten Serumproben der mit EHD2-sc-mTNF_{R2} behandelten Tiere nachgewiesen werden konnten, die langfristige Wirksamkeit dieser Behandlung einschränken. Jedenfalls ist aufgrund der geringen Menge an Studien mit Tumornekrosefaktor-Rezeptor-2-Agonisten in In-vivo-Modellen der Multiplen Sklerose weitere Forschung notwendig, um den Wert dieses Therapiekonzepts zu untermauern.

Die Kombinationsbehandlung zeigte mit einer H398-Monotherapie vergleichbare positive Effekte auf den klinischen Verlauf und die Rückenmarkspathologie, jedoch ohne signifikante Veränderungen im Nervus opticus. Zudem zeigte sich die auch für EHD2-sc-mTNF_{R2} beobachtete Tendenz zu einem gesteigerten Überleben retinaler Ganglienzellen, sodass die Kombinationsbehandlung die Vorteile beider Einzelwirkstoffe ohne offensichtliche Nachteile verband. Ein wichtiger nächster Schritt wäre nun, den neuroprotektiven Effekt dieser Strategie in der Retina zu bestätigen und die beteiligten Signalwege genauer zu untersuchen.

Zusammenfassend sind die spezifische Blockade beziehungsweise Aktivierung von Tumornekrosefaktor-Rezeptor 1 und 2 bereits für sich genommen interessante Behandlungsstrategien für die Multiple Sklerose, wobei die im Kontext der Neuroinflammation bereits ausführlicher erforschte Inhibition des Tumornekrosefaktor-Rezeptors 1 auch in dieser Arbeit die effektivere Methode war. Diese Arbeit demonstriert

darüber hinaus, dass die simultane Anwendung beider Strategien ein vielversprechendes Konzept ist, das entzündungshemmende und neuroprotektive Effekte vereinen und Nachteile der einzelnen Therapien ausgleichen könnte.