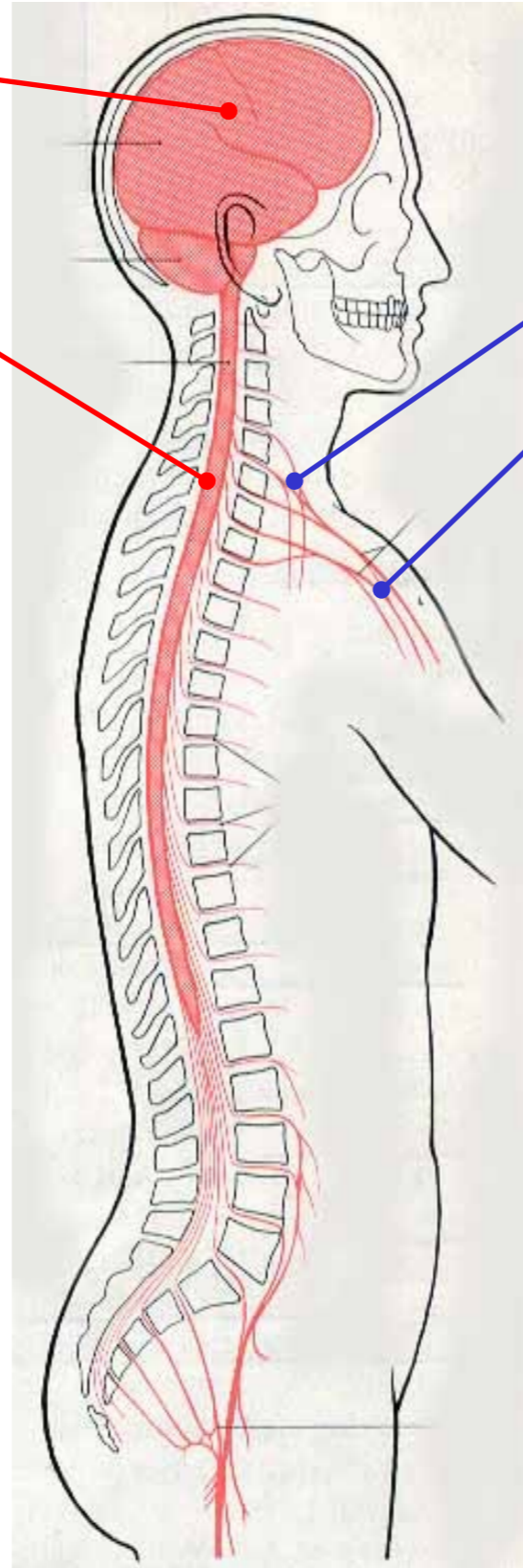


Autoreaktivität aus der Immunforschung

Andreas Lutterotti
Universitätsspital Zürich

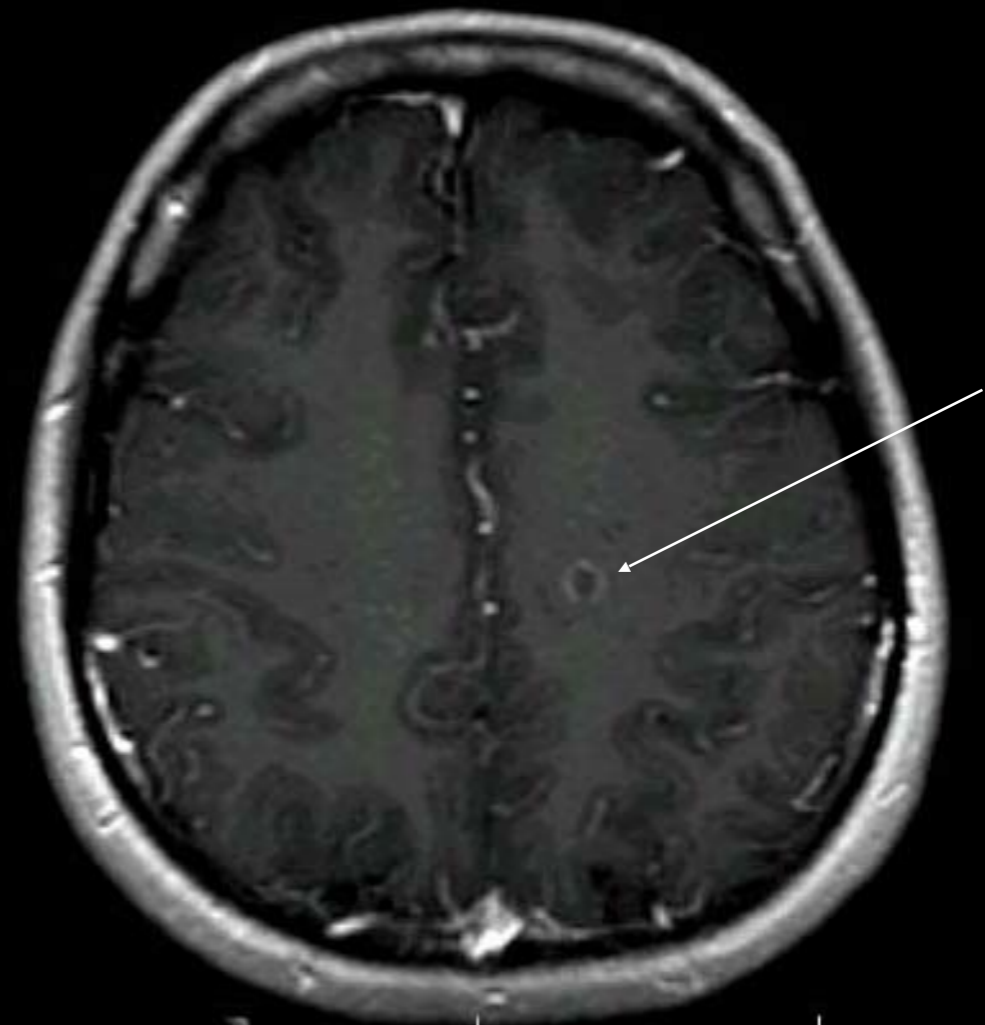
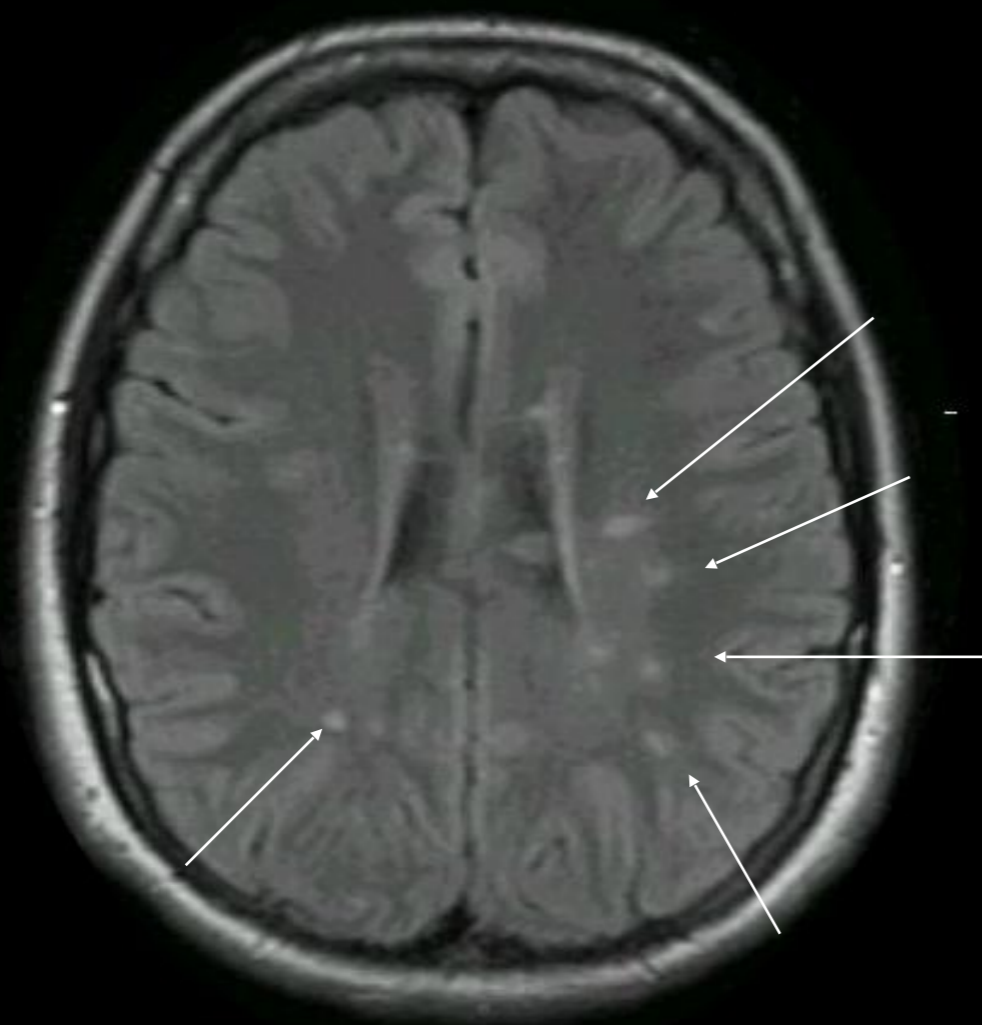
Entzündlich-demyelinisierende Erkrankungen des **zentralen** und **peripheren** NS

- **Erkrankungen aus dem Formenkreis der Multiplen Sklerose**
- **Leukenzephalopathien:**
 - **entzündlich (zB. PML)**
 - **metabolisch (zB. ALD, MLD)**



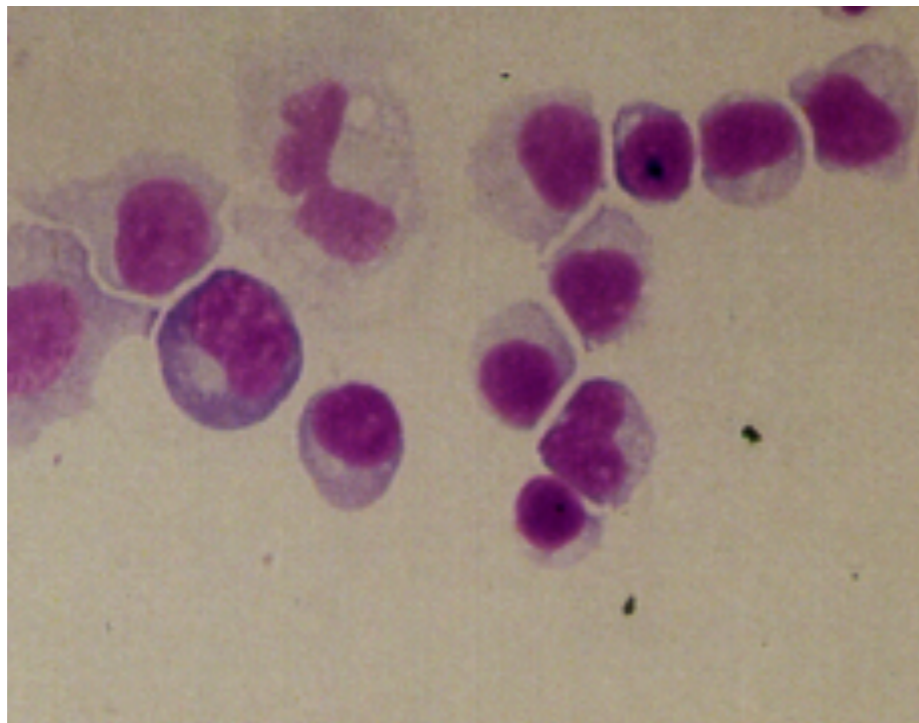
- Immuneuropathien:**
- **Guillain-Barre Syndrom**
 - **CIDP**
 - **Miller-Fisher-Syndrom**
 - **Multifokale motor. NP**
 - **IgM Gammopathie & NP**

Was ist ein „MS-typisches“ MRT?



Diagnose der MS

- Liquordiagnostik -



Erhöhte Zellzahl

50%

Intrathekale IgG
Synthese

70%

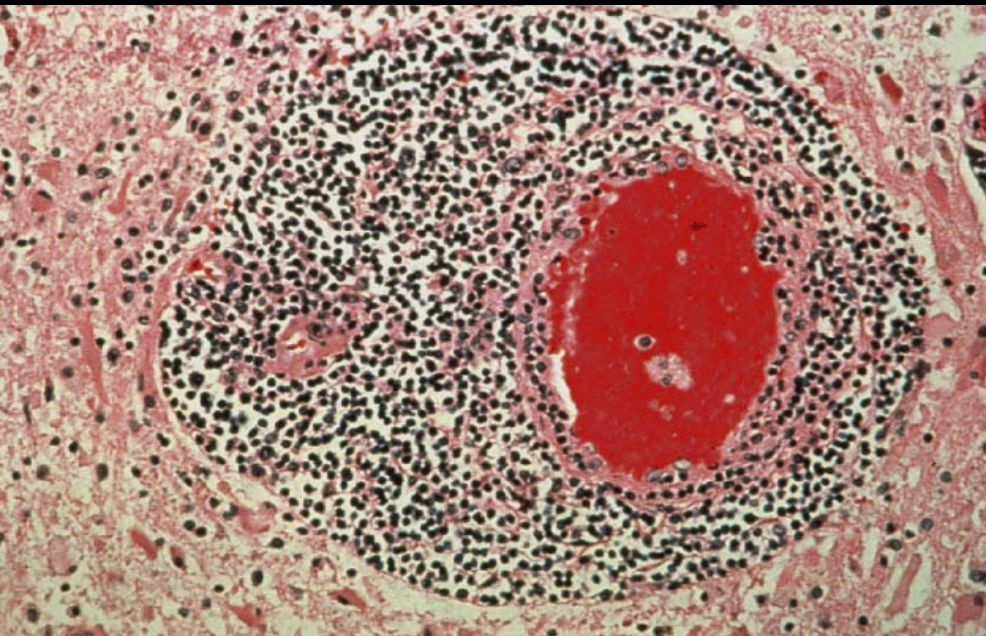


Oligoklonale Banden

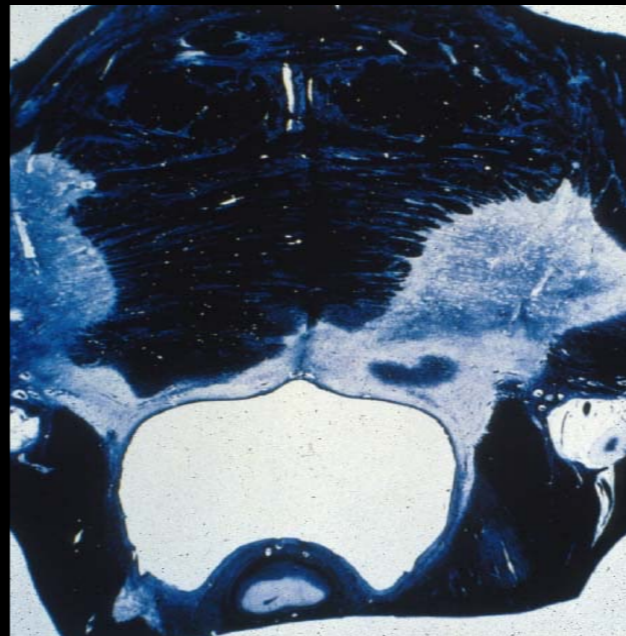
>95%

Multiple Sklerose - Pathologie

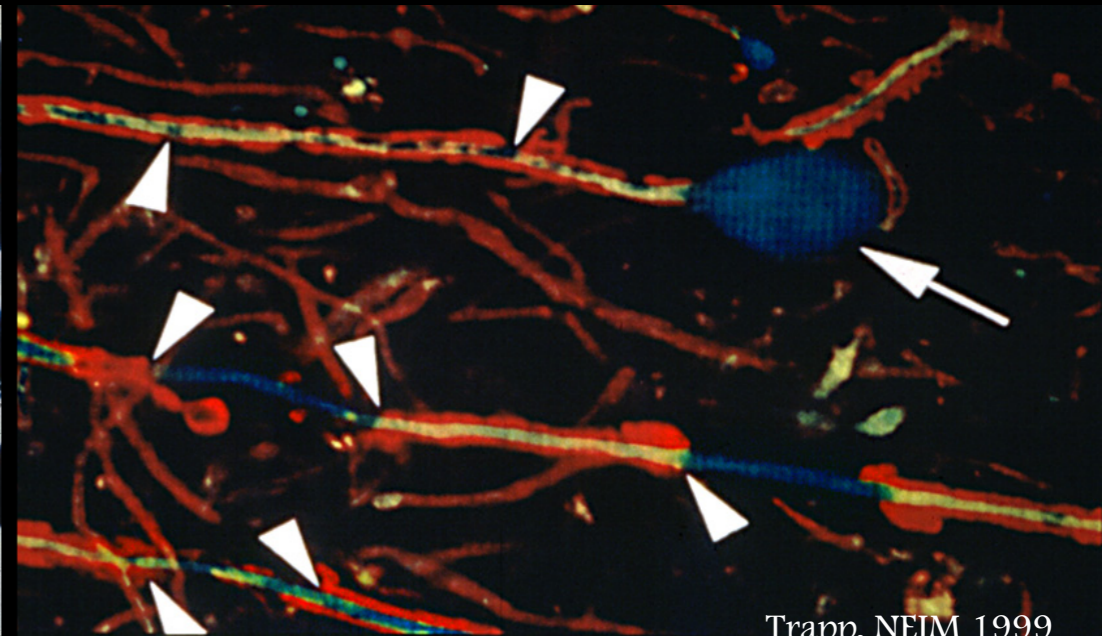
- Entzündung mit Infiltration mononukleärer Zellen (Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen, dendritische Zellen u.a.m.)
- Entmarkung und Gliose
- Axonaler Schaden mit Durchtrennung von Axonen



Entzündung

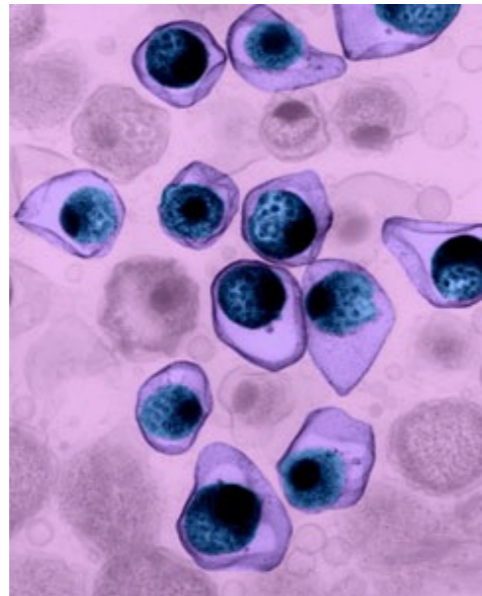


Entmarkung
& Gliose

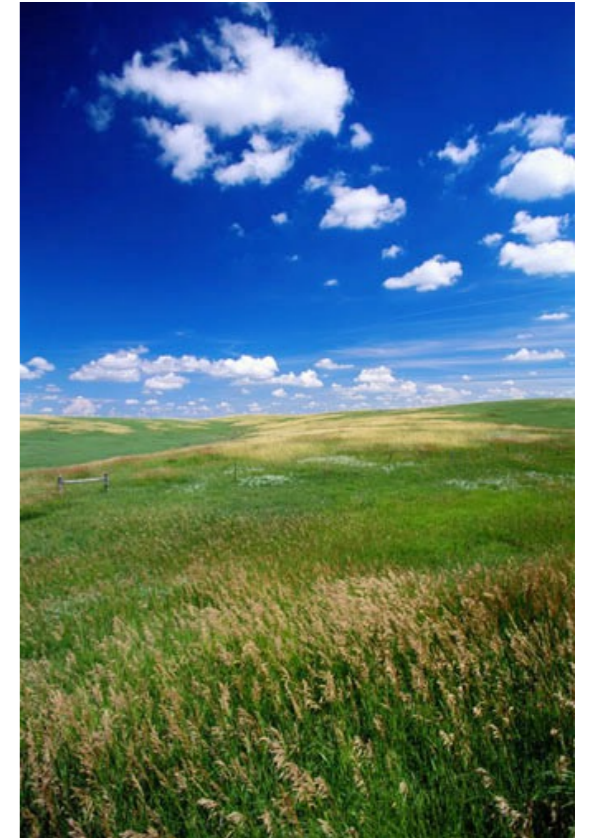


Axonaler Schaden
- Durchtrennung

Ursache der MS ?



Genetische Veranlagung

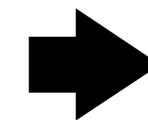


Infektionserreger



Umweltfaktoren

Abnormale Immunantwort



MS

Evidenz für einen autoimmunen Prozess bei MS

- Tiermodell: Experimentell autoimmune Encephalomyelitis
- Histopathologie von MS Plaques
- Ansprechen auf Immuntherapie

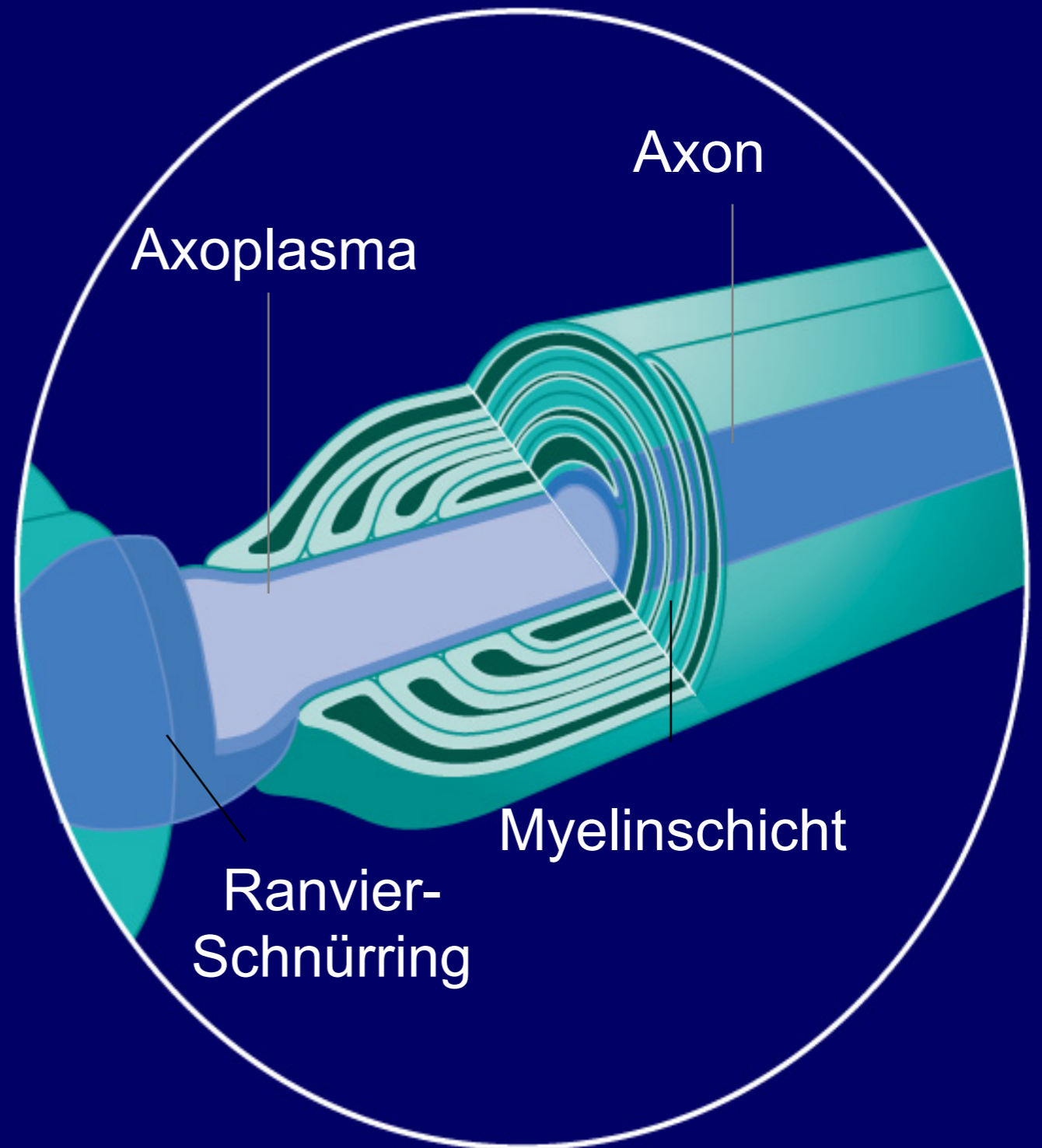
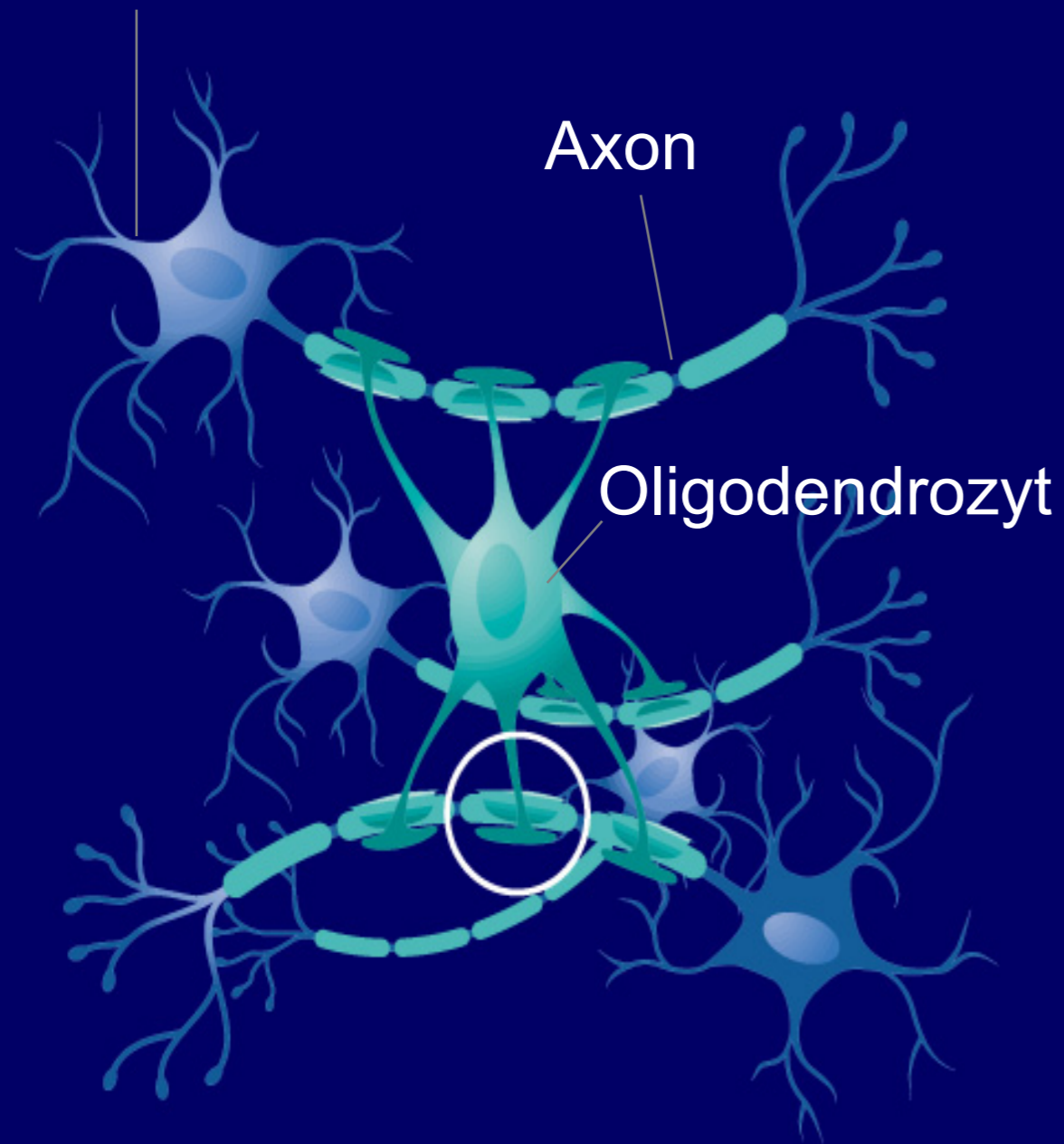


Zielstrukturen: Myelin und Axone

Neuron

Axon

Oligodendrozyt



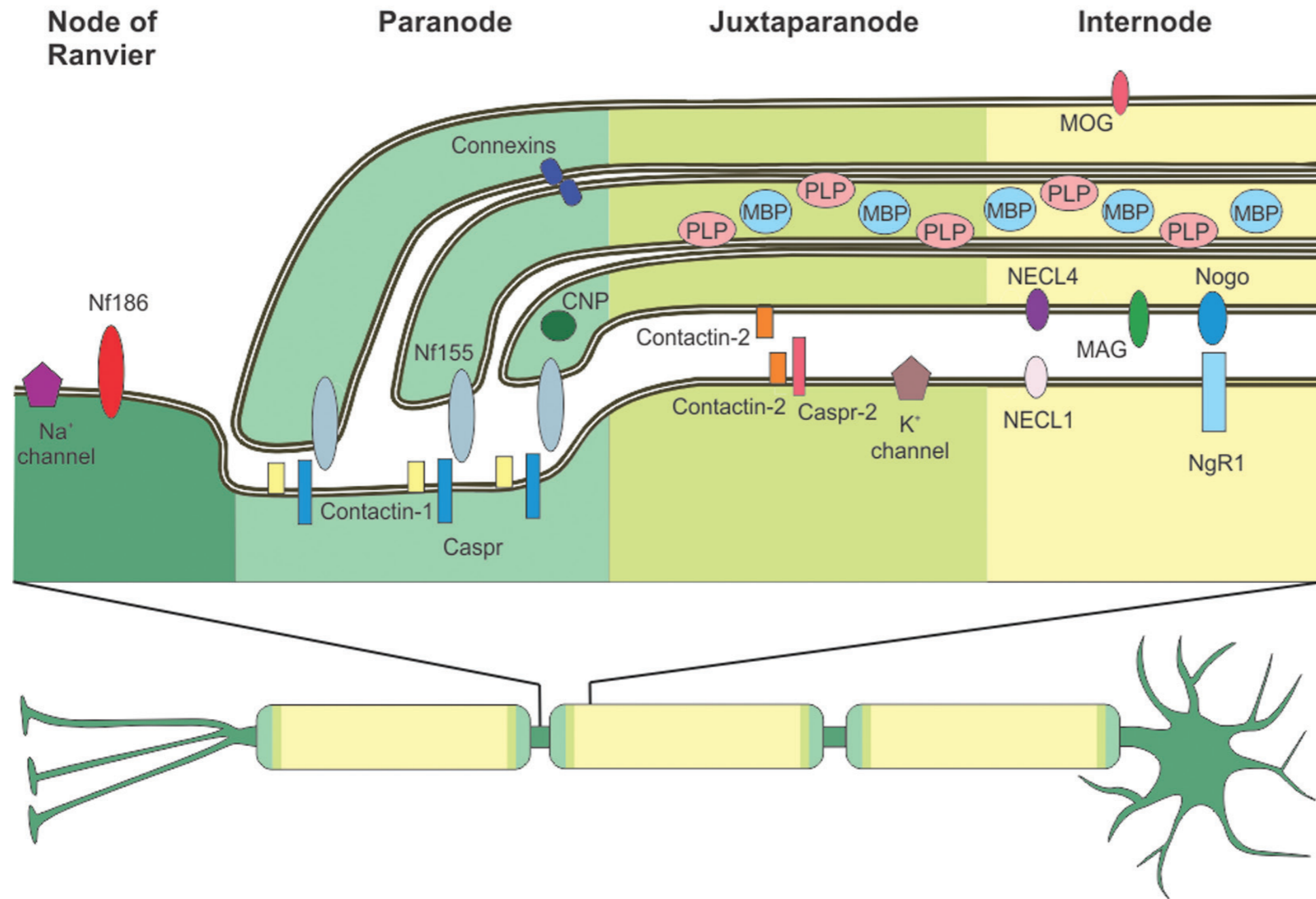
Axon

Axoplasma

Myelinschicht

Ranvier-Schnürring

Myelin-Proteine als Zielstruktur der CD4+ T cell reaktivität bei MS

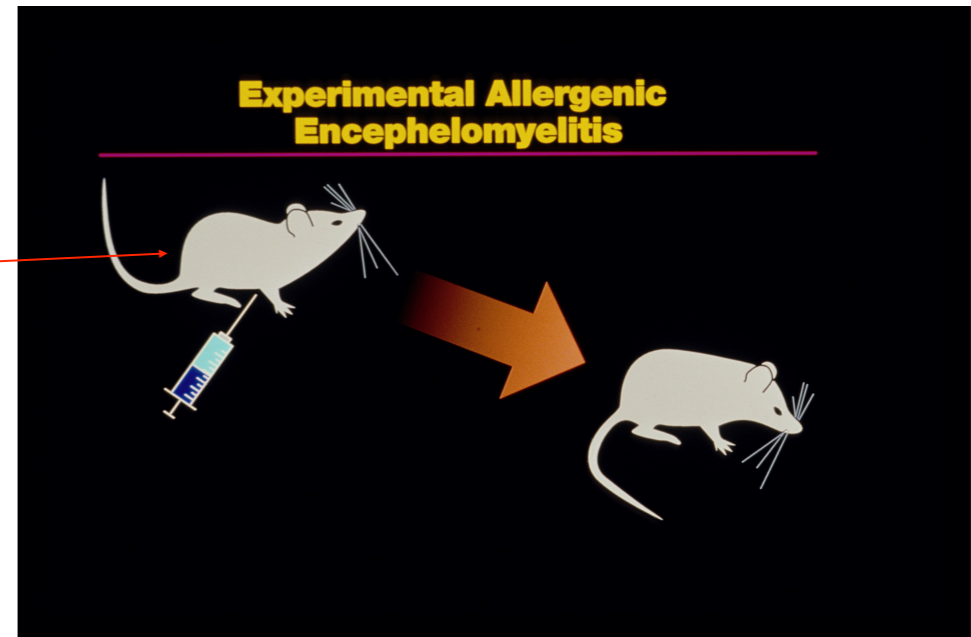
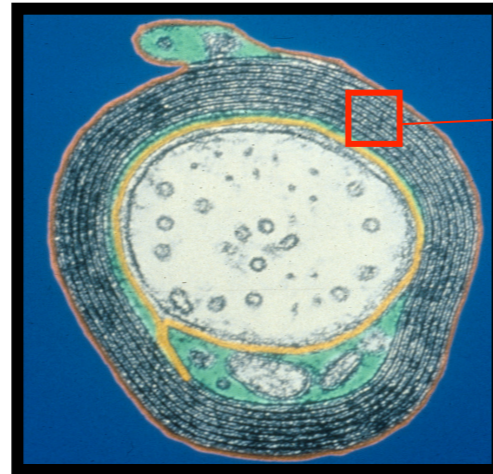


Glial potassium channel (Kir 4.1)
 Neurofascin
 Aquaporin 4
 Neuronal/axonal antigens, lipids.....

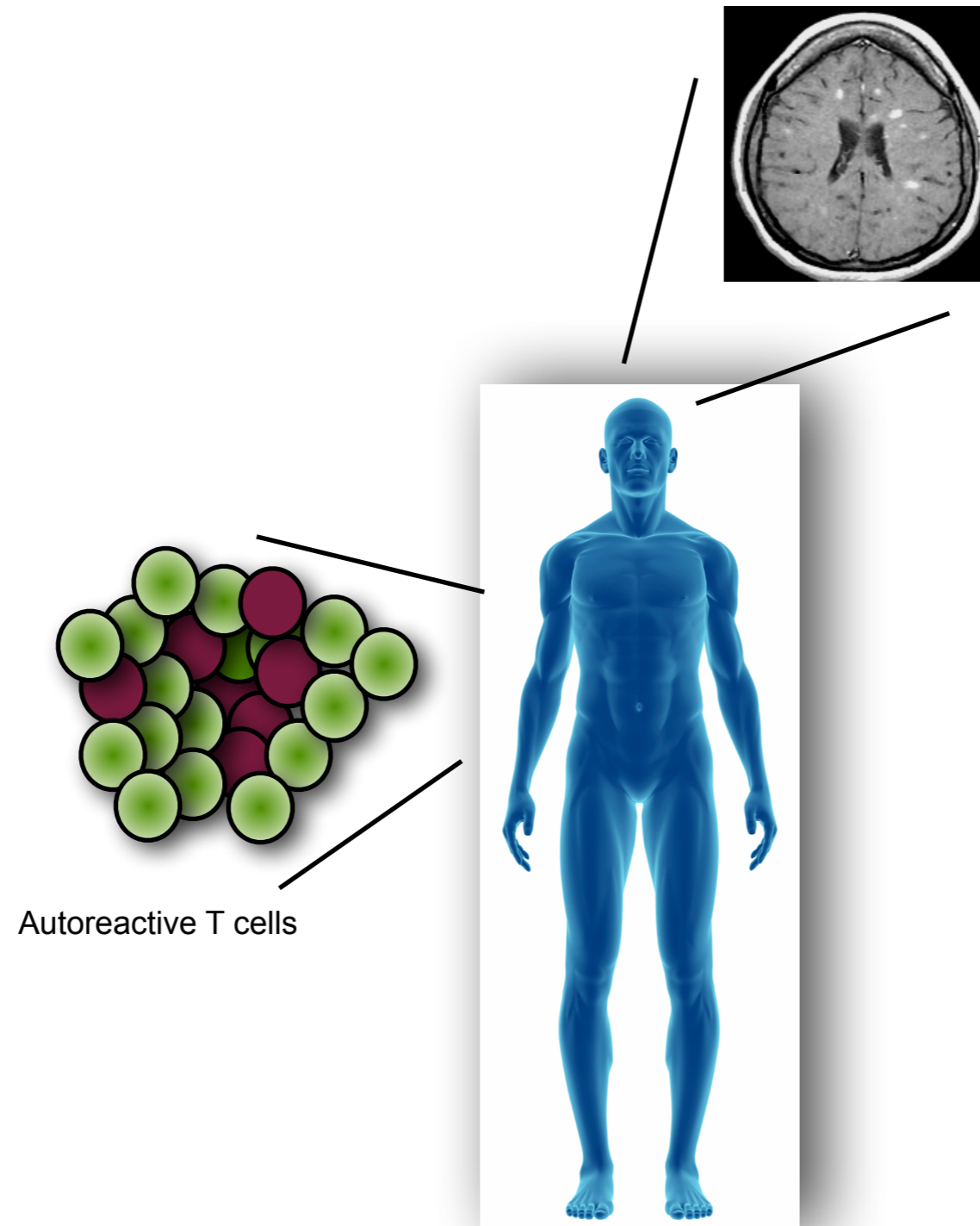
Myelin basic protein (MBP)
 Proteolipid Protein (PLP)
 Myelin associated glycoprotein (MAG)
 Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)
 Oligodendrocyte Surface Protein (OSP)

CD4+ T ZELLEN BEI MS

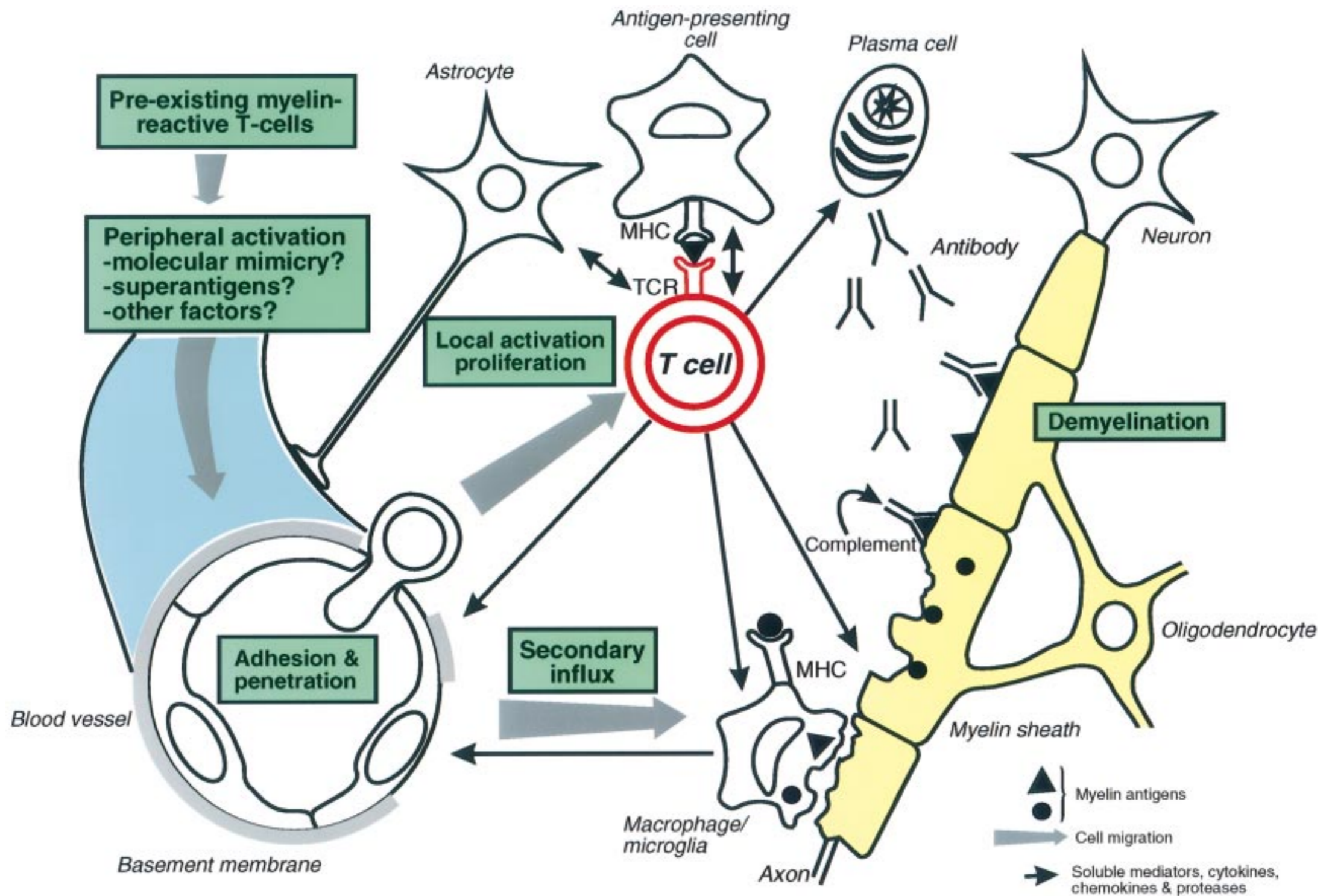
Myelin Schicht



Autoreaktive T Zellen bei MS



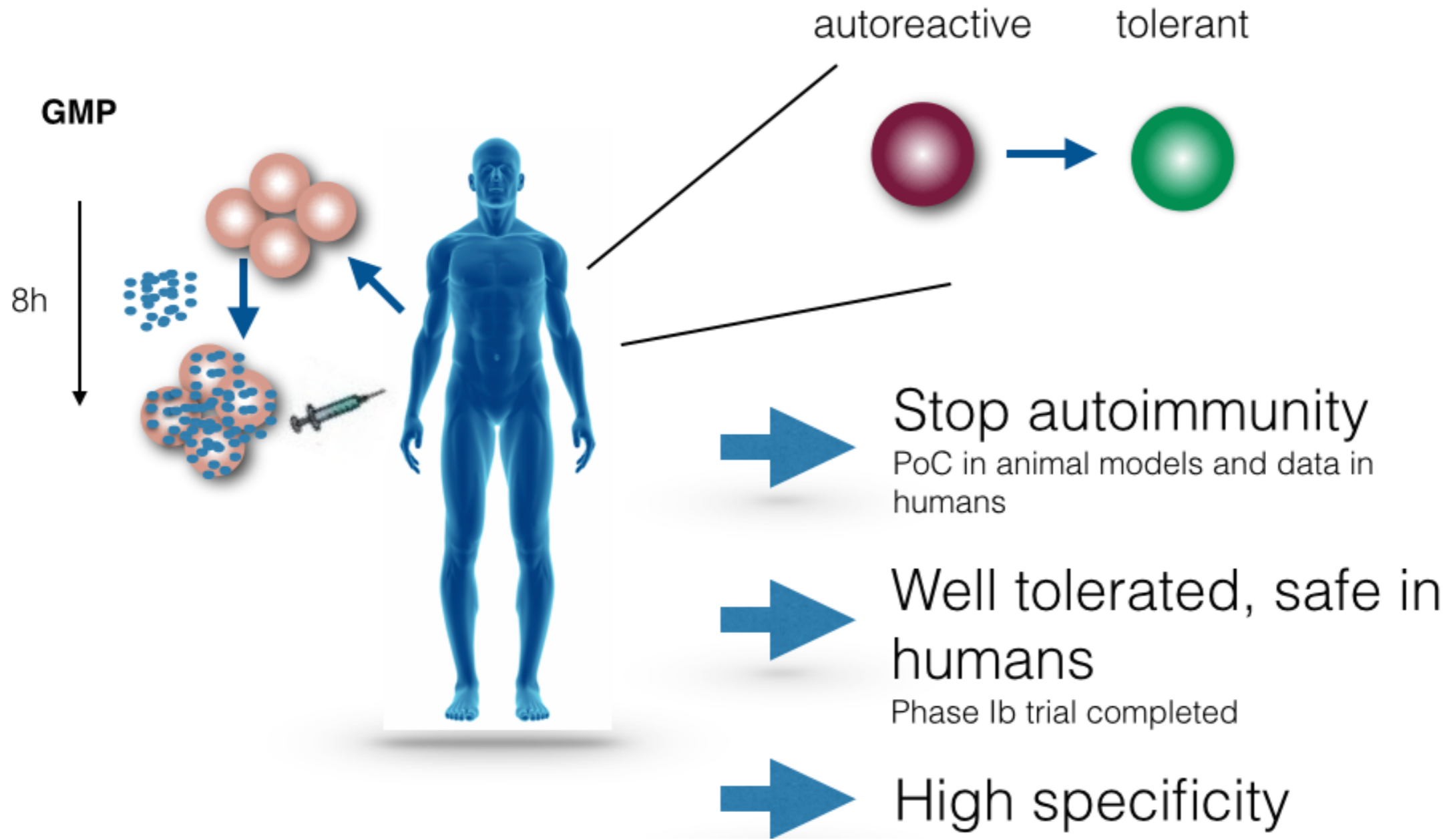
IMMUNOLOGISCHE GRUNDLAGEN DER MULTIPLE SCLEROSIS



WICHTIGE UNERREICHTE THERAPIEZIELE BEI MS

- Immuntherapien mit hoher Effektivität und geringem Risiko.
- **Entwicklung von Therapien, die die autoimmune Grundlage der Erkrankung direkt beeinflussen.**
- Neuroprotektion.
- Remyelinisierung.
- Regeneration.
- Verbesserung von belastenden Symptomen (Fatigue, Kognition ua.).

Immuntoleranztherapie bei MS

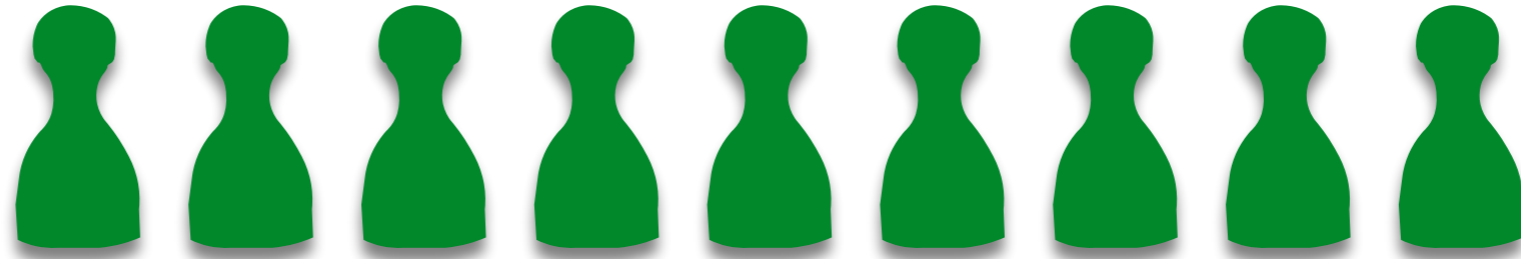


Voraussetzung für eine Tolerisierungsstudie

Verständnis über:

- Immunologische Krankheitsmechanismen der MS
- Relevante Zielstrukturen (Antigene) der Autoimmunreaktion
- Effektive Tolerisierungsstrategie.
- Studiendesigns welches geeignet ist den Effekt der Therapie auf den Verlauf der Erkrankung und die immunologischen Mechanismen zu messen

Hypothese 1



Die autoreaktive T Zellen bei MS richten sich gegen eine **einzelne** Zielstruktur (Antigen)

Liste von berichteten Zielstrukturen bei MS

MOG

p1-20	p35-55
p11-30	p64-86
p21-40	p119-132

MBP

p13-32	p111-129
p83-99	p108-131
p84-102	p131-153
p80-105	p146-170

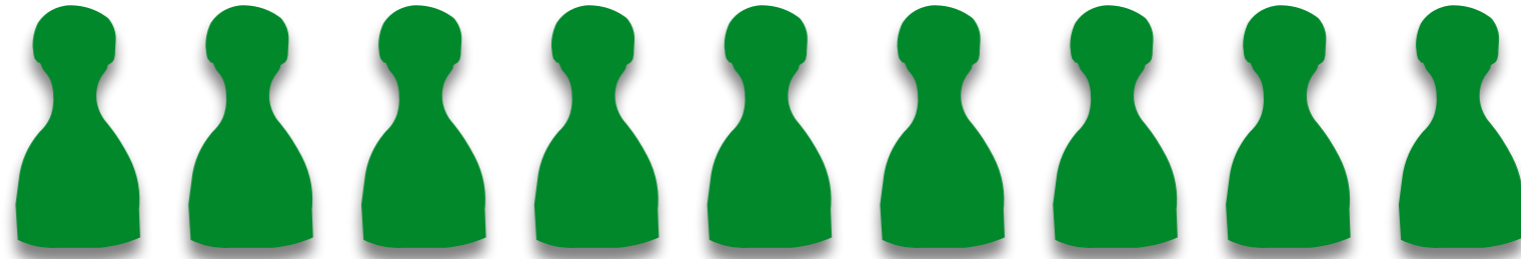
PLP

p30-49	p95-116	p178-197
p41-58	p142-153	p190-209
p89-106	p139-154	

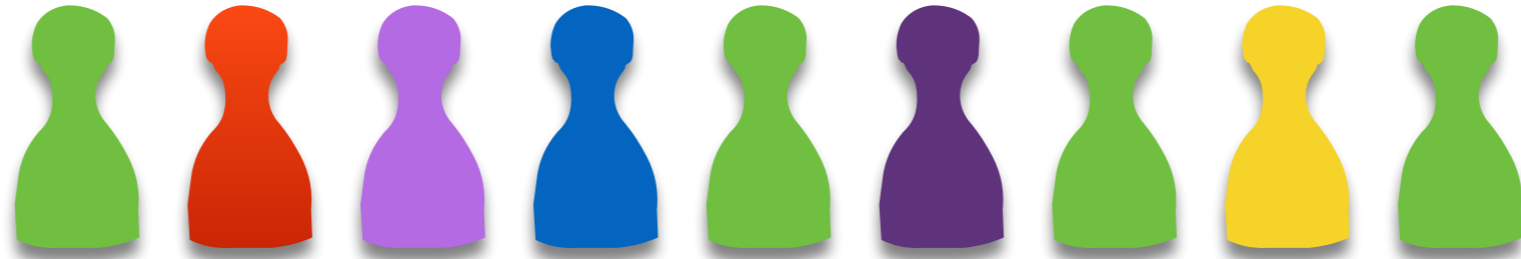
MAG

p20-40	p596-612
p41-63	p609-626
p241-260	

Hypothese 1



Hypothese 2

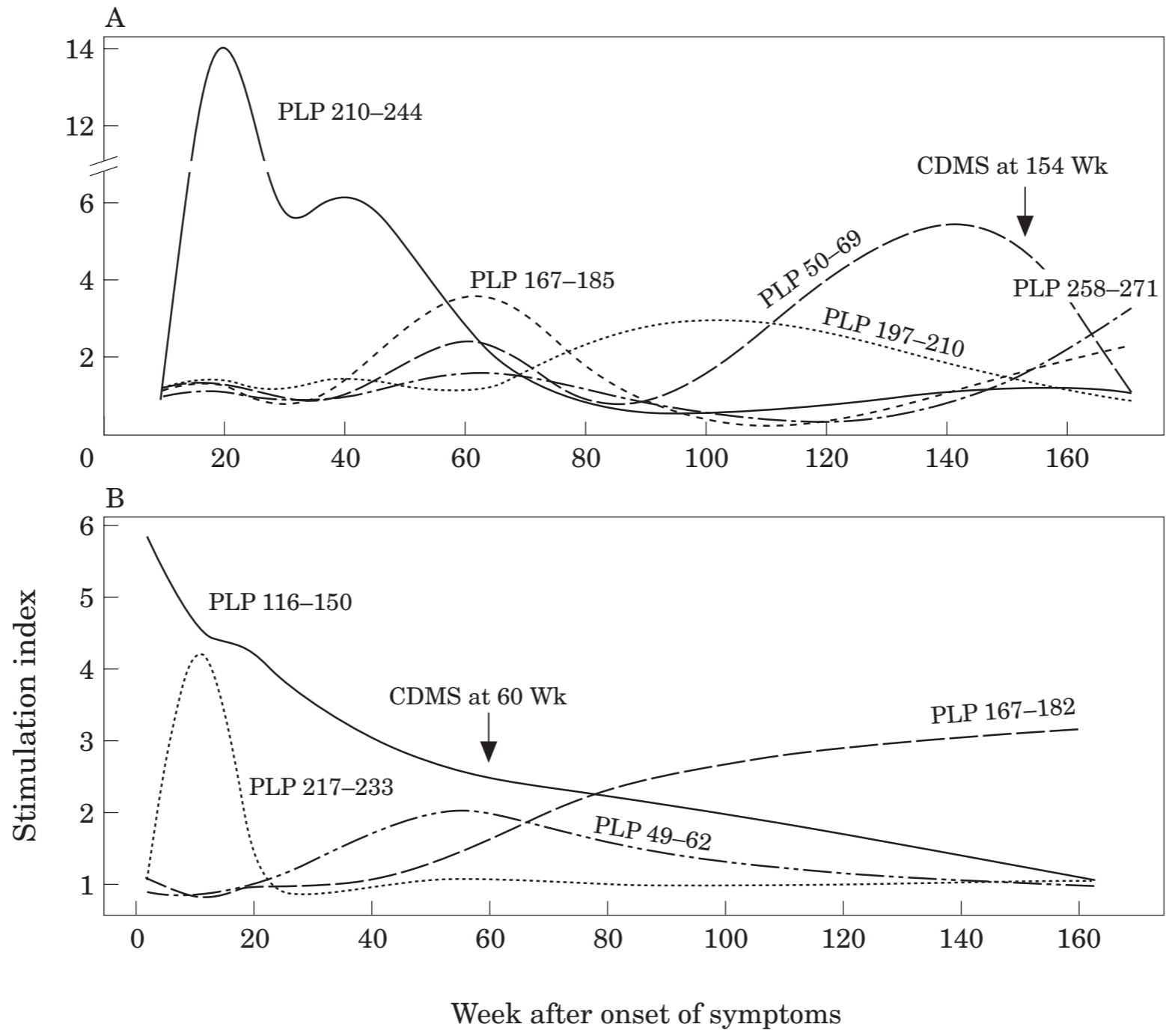


Die autoreaktive T Zellen bei MS richten sich gegen eine **einzelne** Zielstruktur (Antigen)

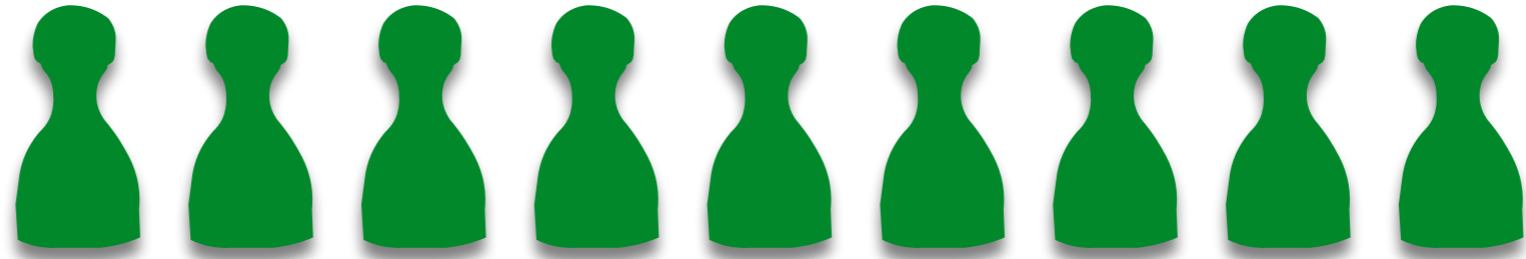
ABER

es gibt **unterschiedliche Zielstrukturen (Antigene)** in verschiedenen MS Patienten

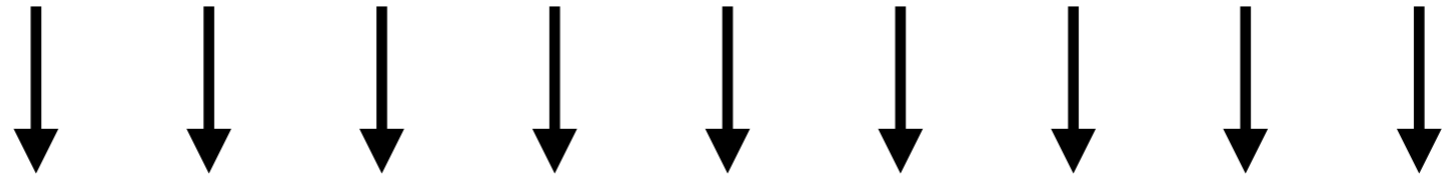
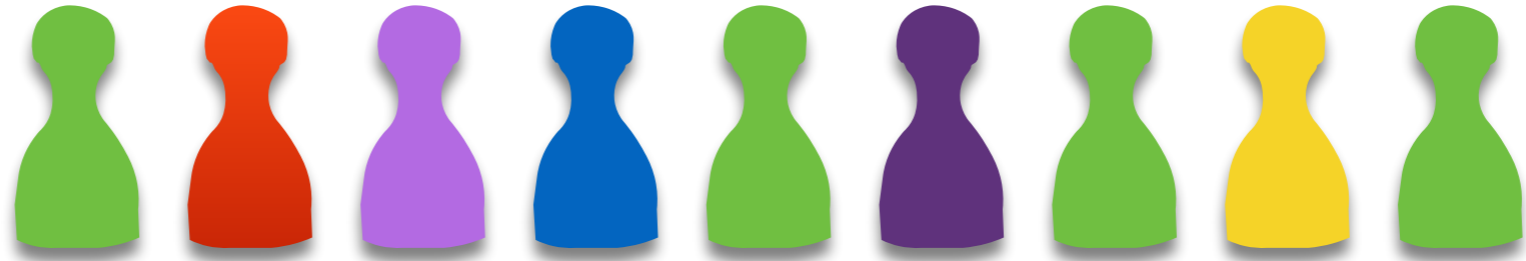
T cell Reaktivitäten gegen PLP in einzelnen MS Patienten über die Zeit



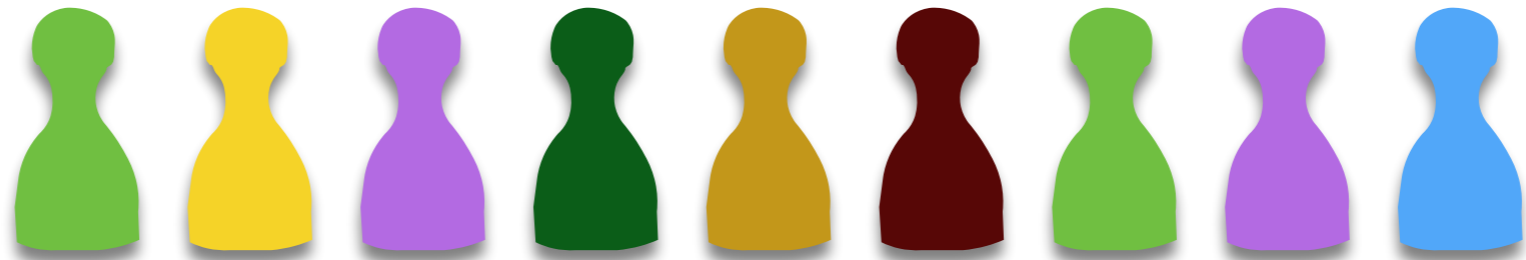
Hypothesis 1



Hypothesis 2

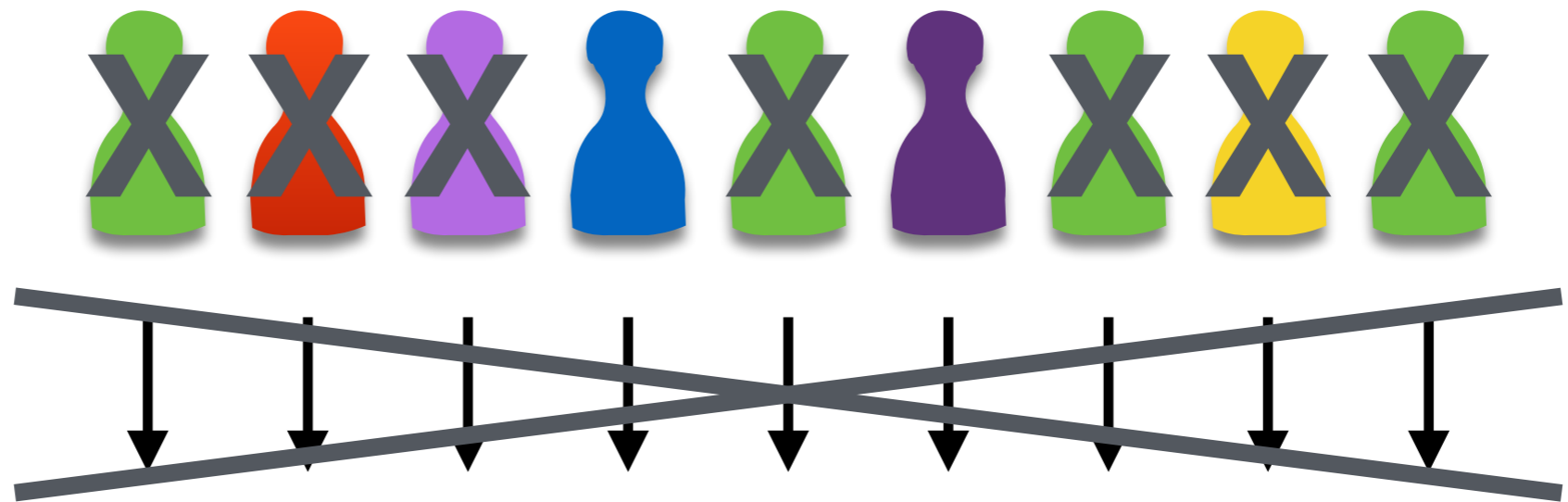


Hypothesis 3

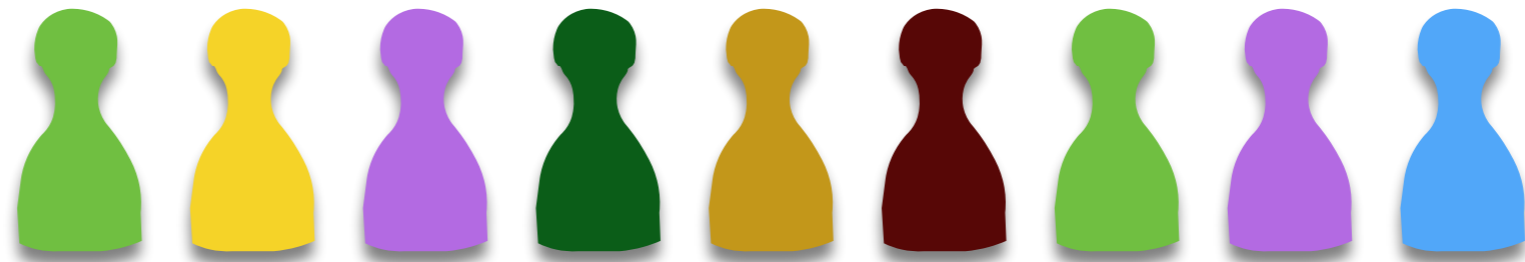


Therapien die darauf abzielen Immuntoleranz zu induzieren sollten gleichzeitig gegen unterschiedliche Zielstrukturen (Antigen) gerichtet sein und die Fähigkeit haben die Ausbreitung der Immunantwort zu unterbinden.

Hypothesis 2



Hypothesis 3



Zielstrukturen zur Toleranzinduktion bei MS

MOG

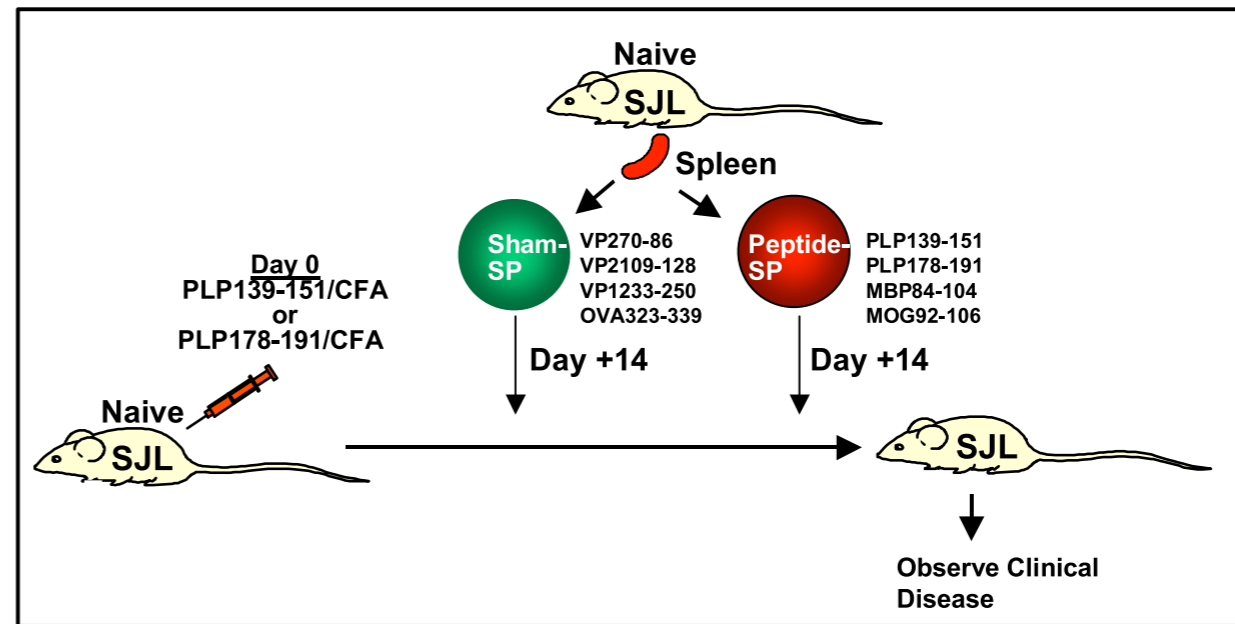
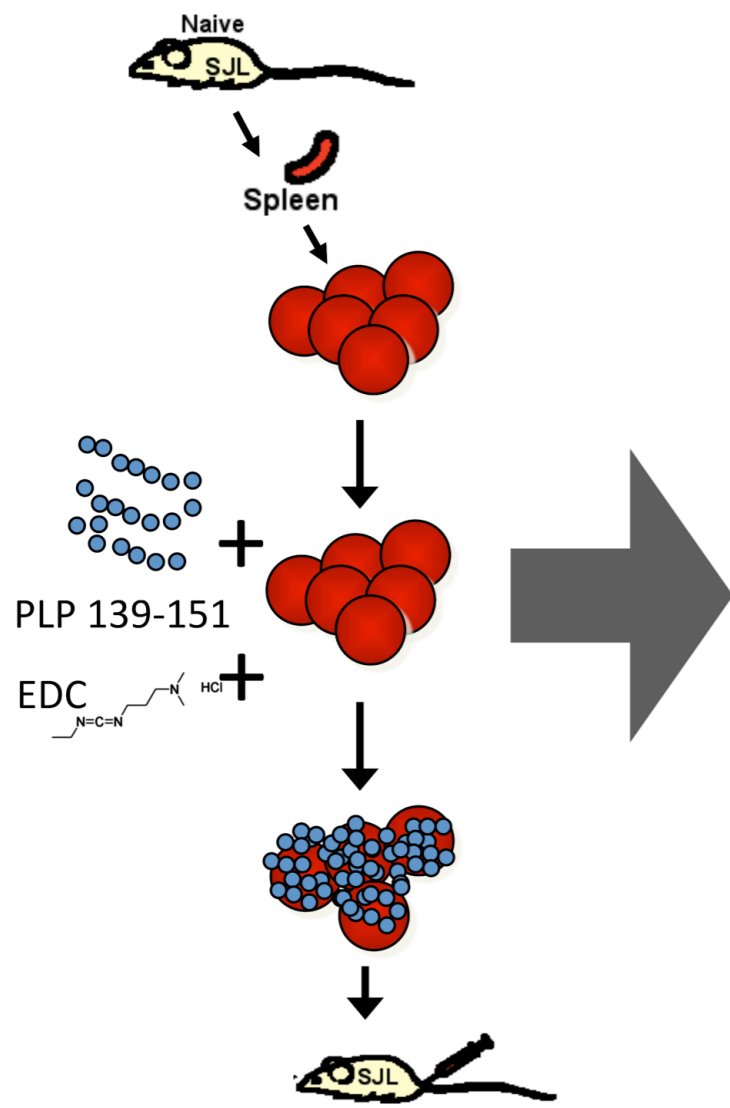
p1-20
p35-55

MBP

p13-32 p111-129
p83-99 p146-170

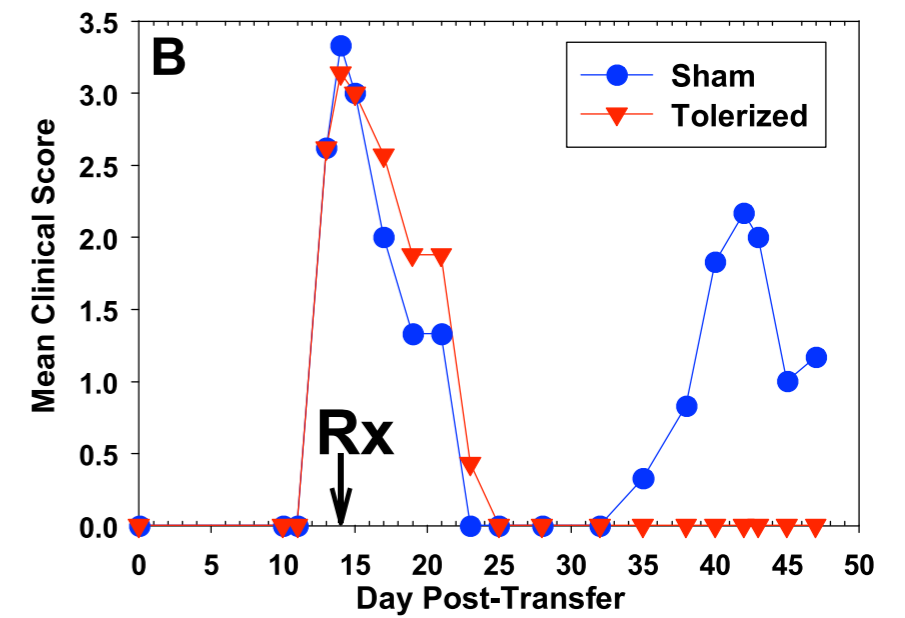
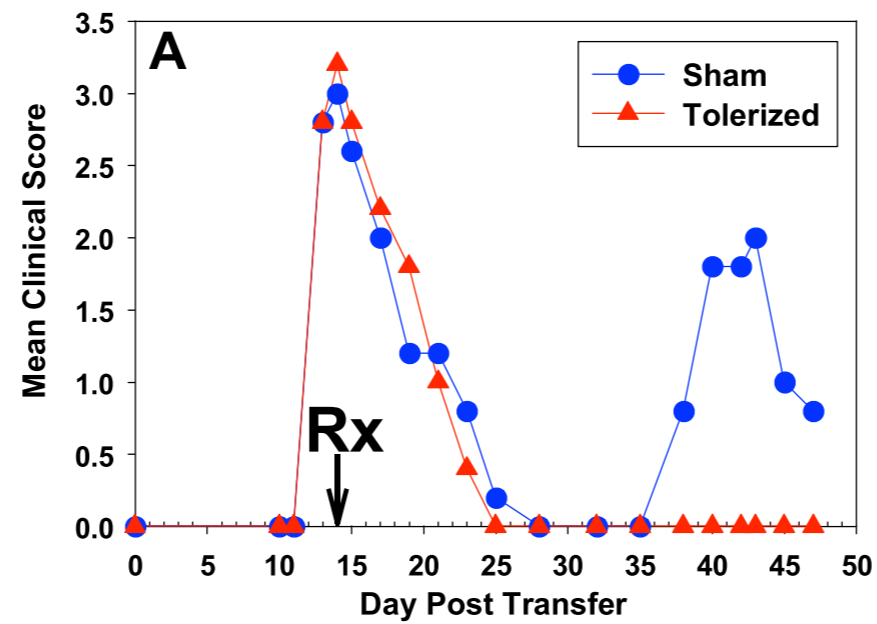
PLP

p139-154

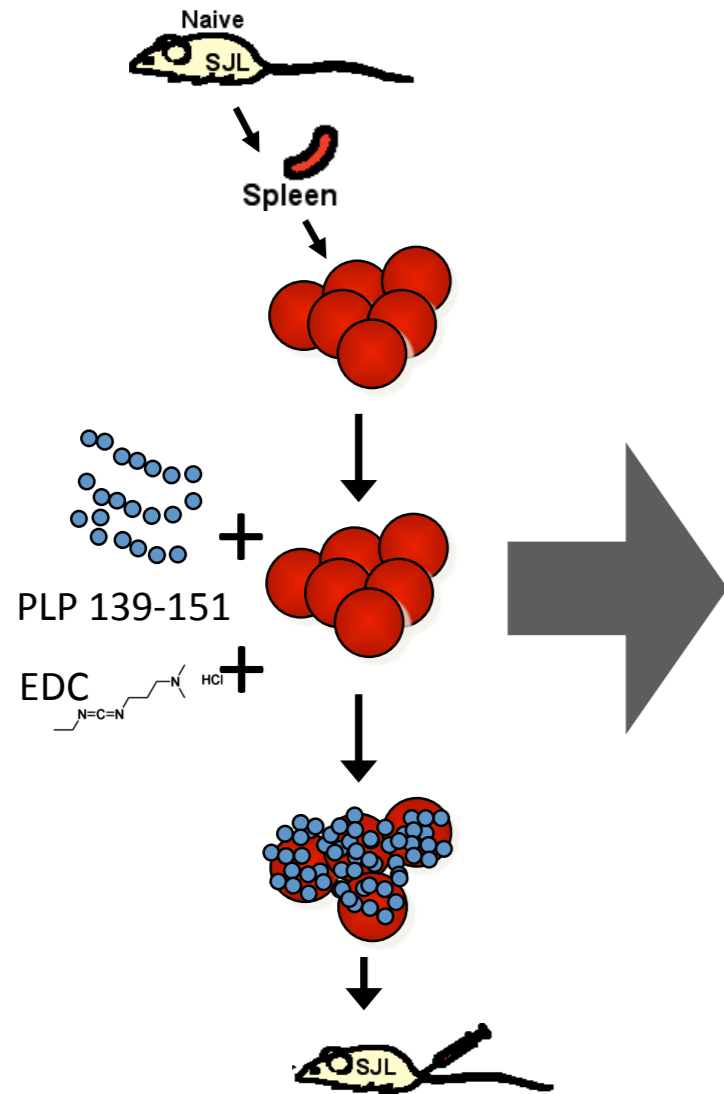


PLP139-151 EAE

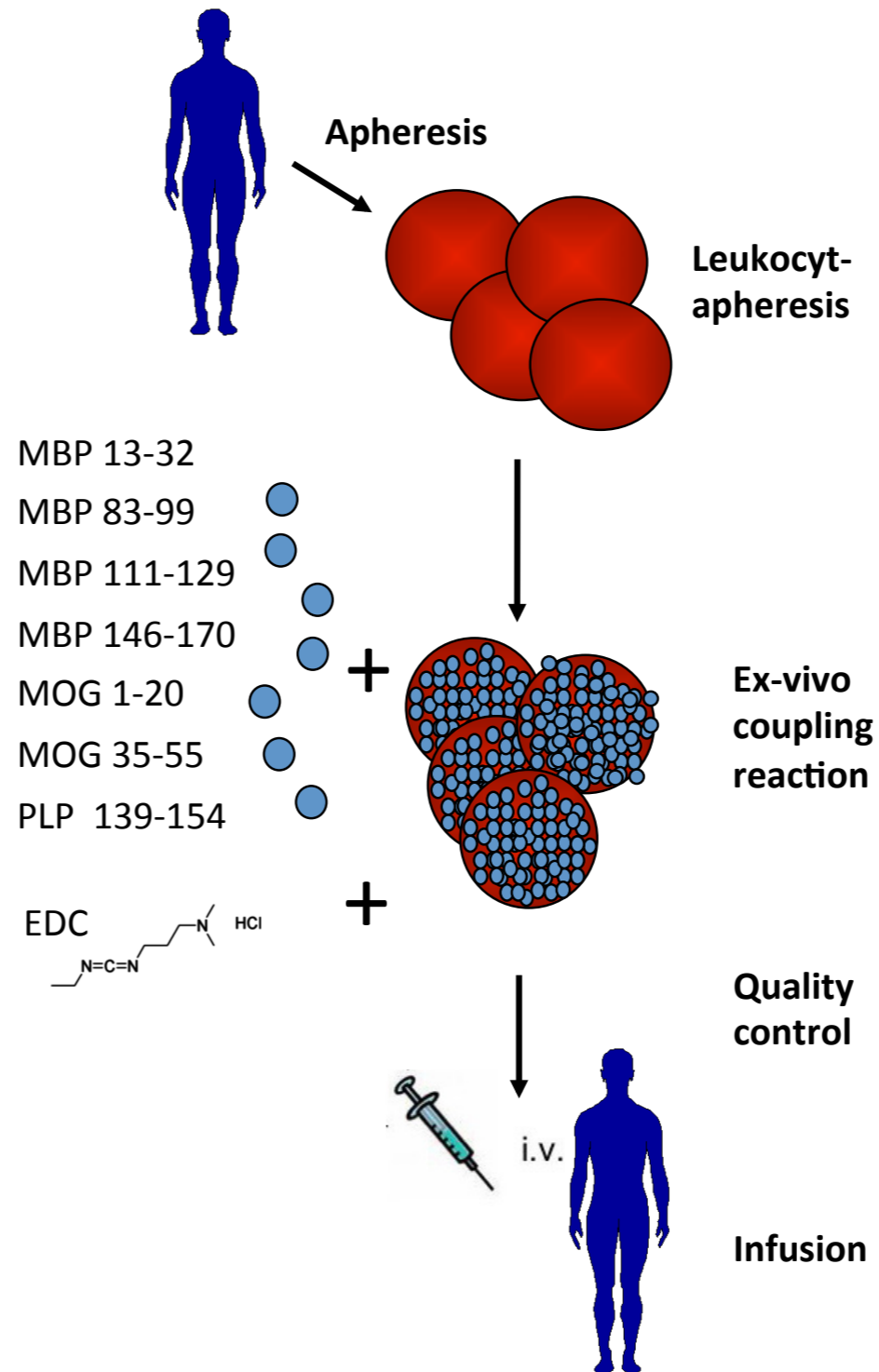
PLP178-191 EAE



Use of peptide-pulsed, fixed splenocytes in the EAE model

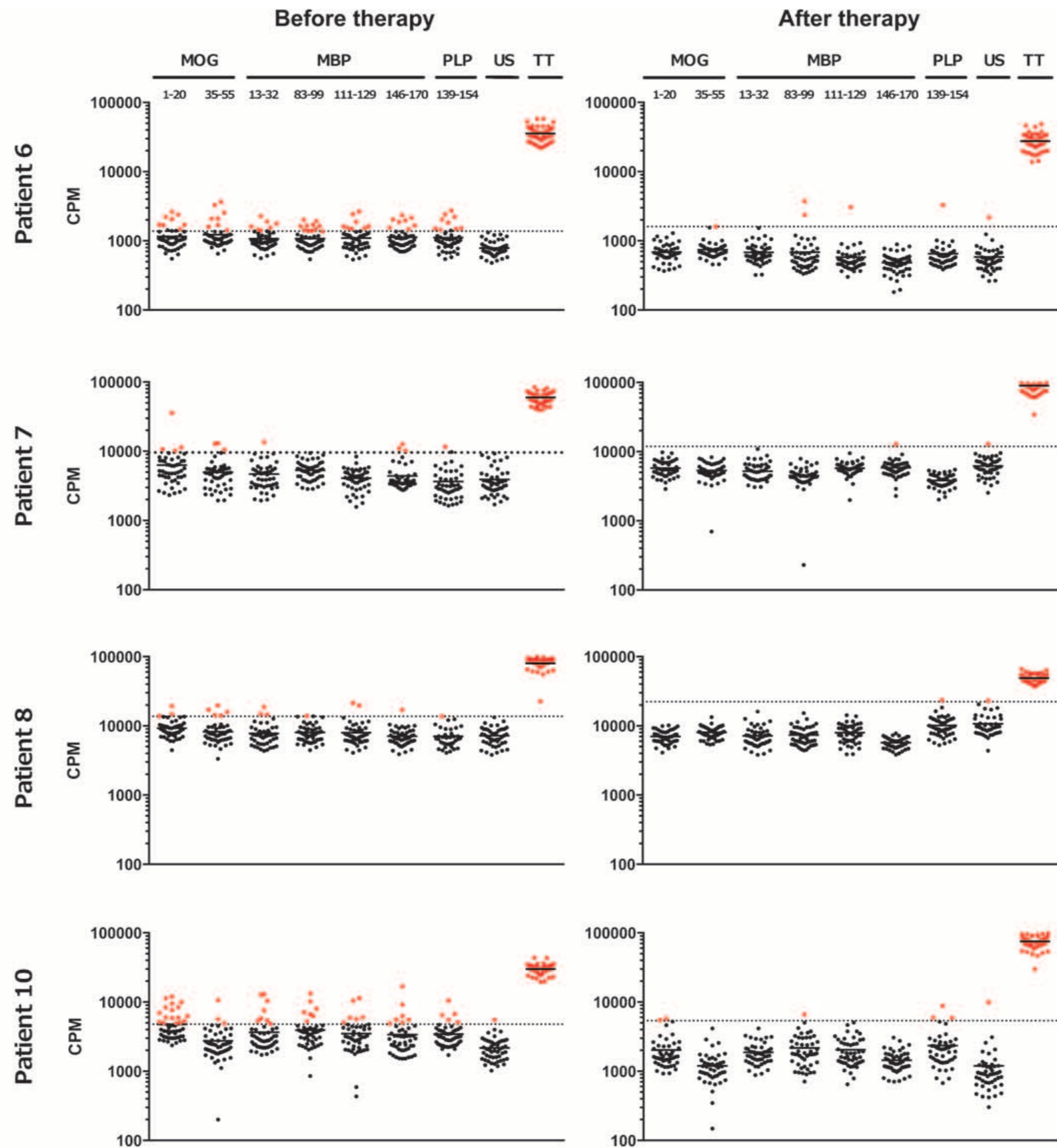


Use of peptide-pulsed, fixed PBMC in MS patients

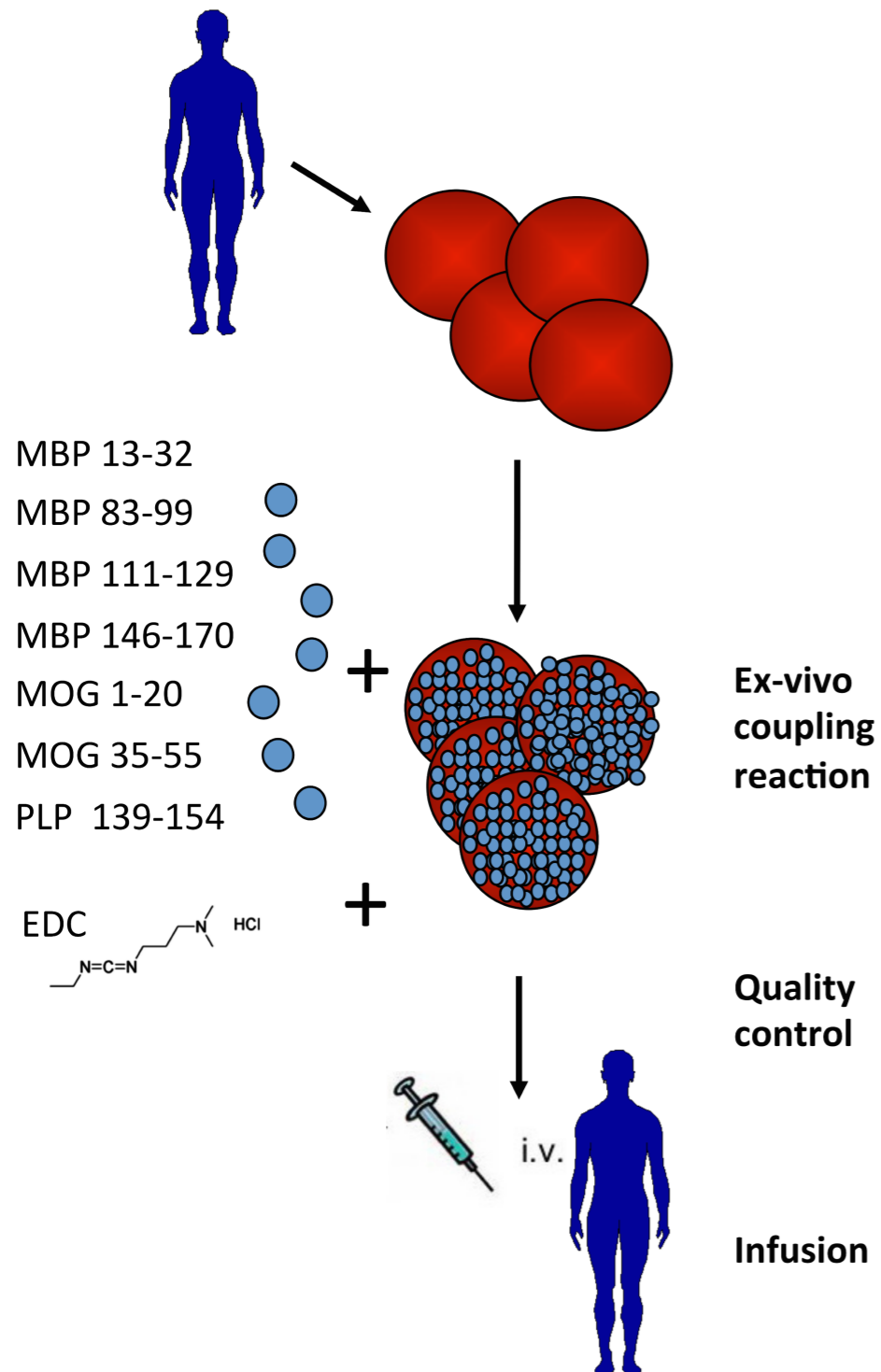


GMP Manufacture process



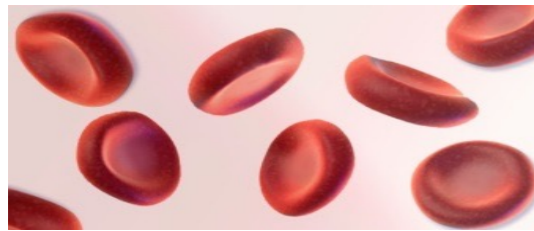


Weitere Entwicklung am USZ



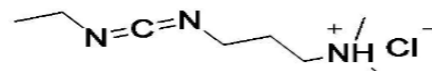
ETIMS^{red}

Erythrozyten



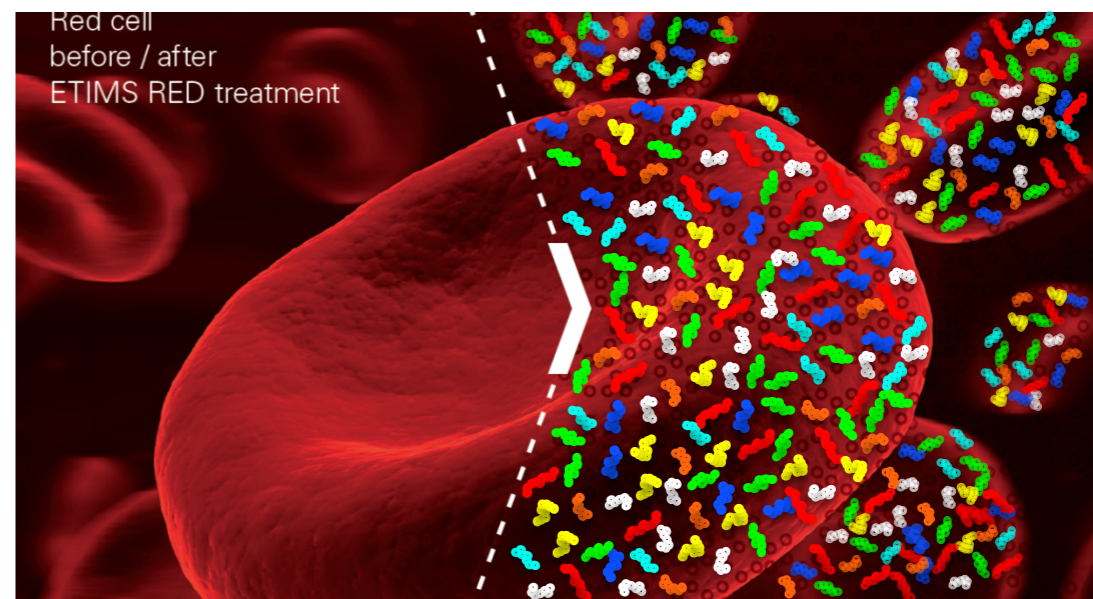
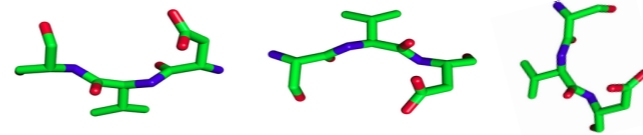
+

„Koppler“



+

Eiweisse



Danke....

