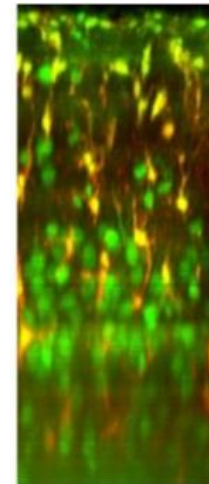


Forschung zur Neuroregeneration: Reparaturprozesse im Rückenmark

Martin E. Schwab

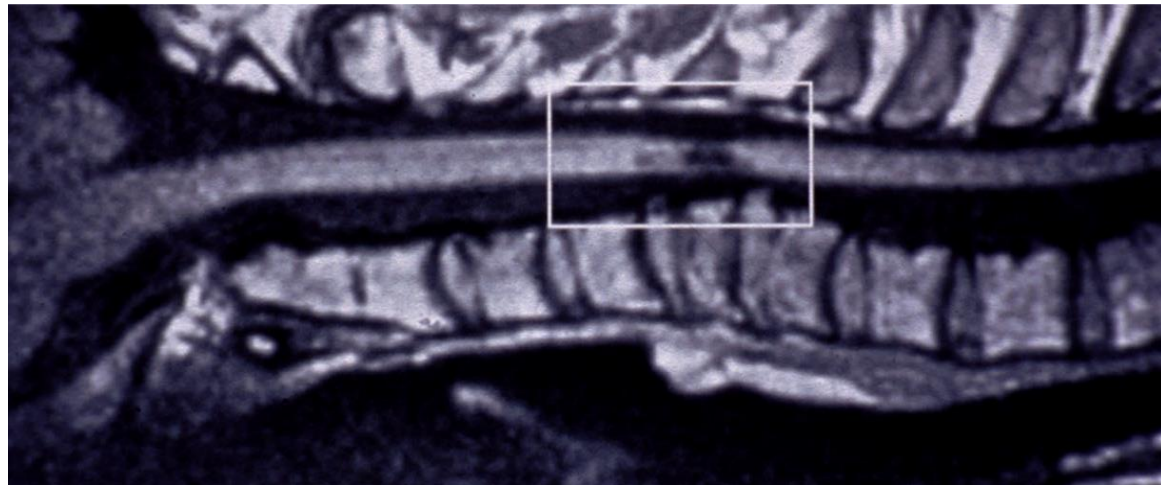
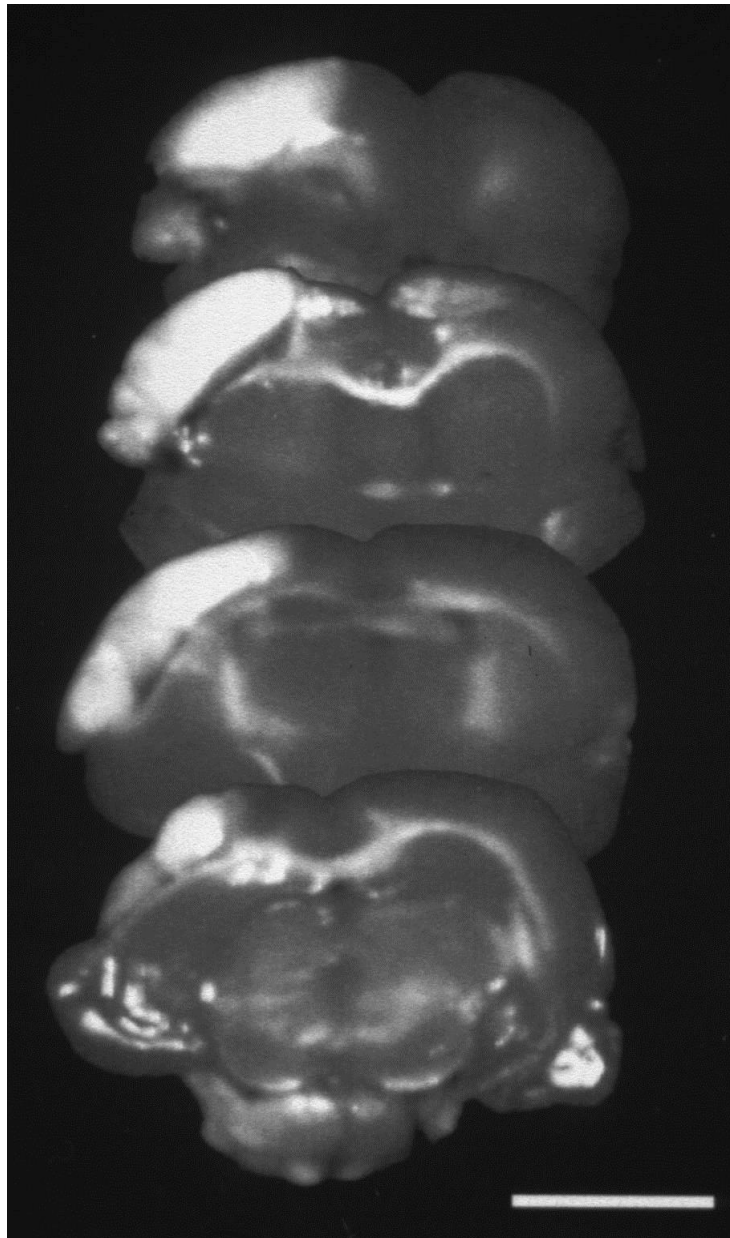
Institut für Hirnforschung, Universität Zürich,
und Departement Gesundheitswissenschaften und Technologie, ETH Zürich



Grosse oder multiple ZNS
Verletzungen: Langzeitige funktionelle
Defizite

Kleinere Verletzungen: Gute Erholung

- Was passiert im verletzten Nervensystem?
- Wie kann Nervenwachstum und
Regeneration verbessert werden?



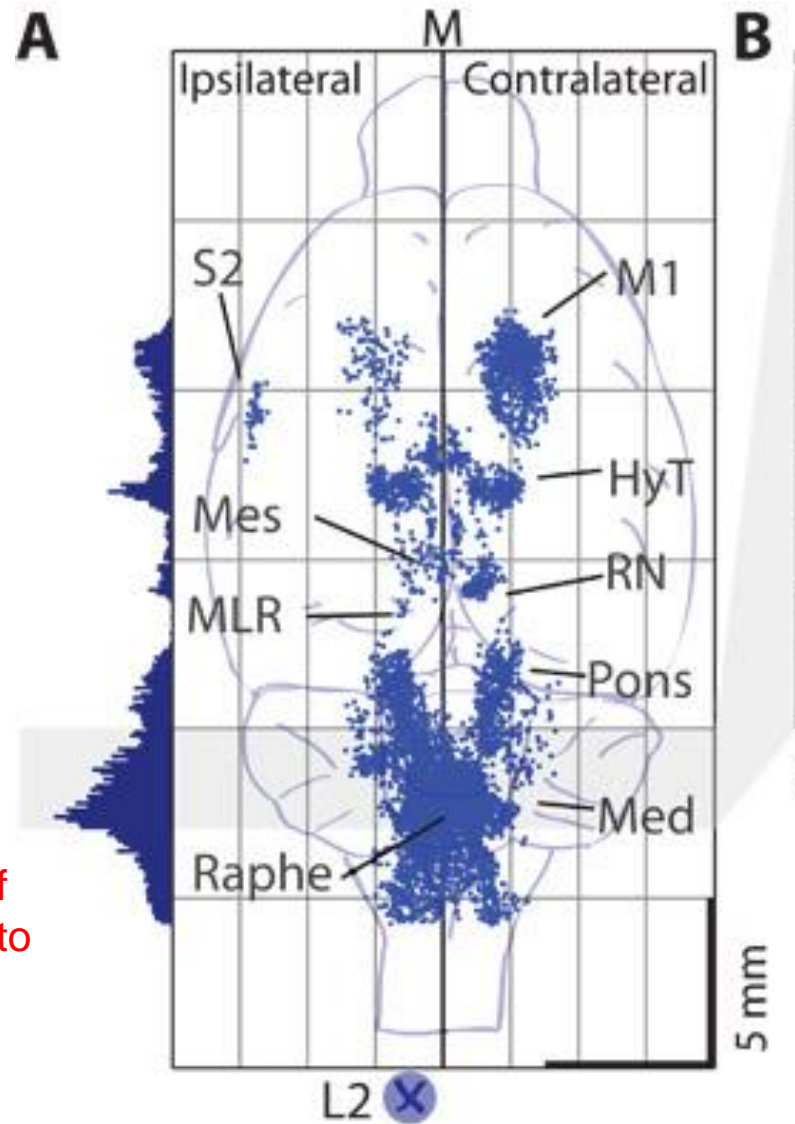
Bewegungs-Auslösung und –Kontrolle:

Rückenmark kontrolliert die Muskulatur

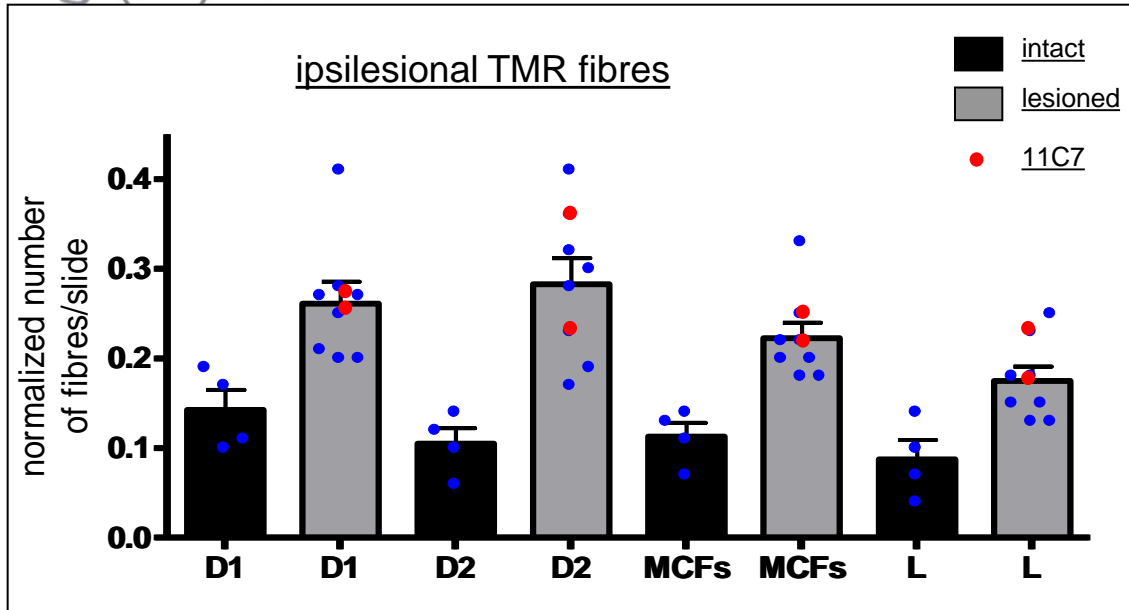
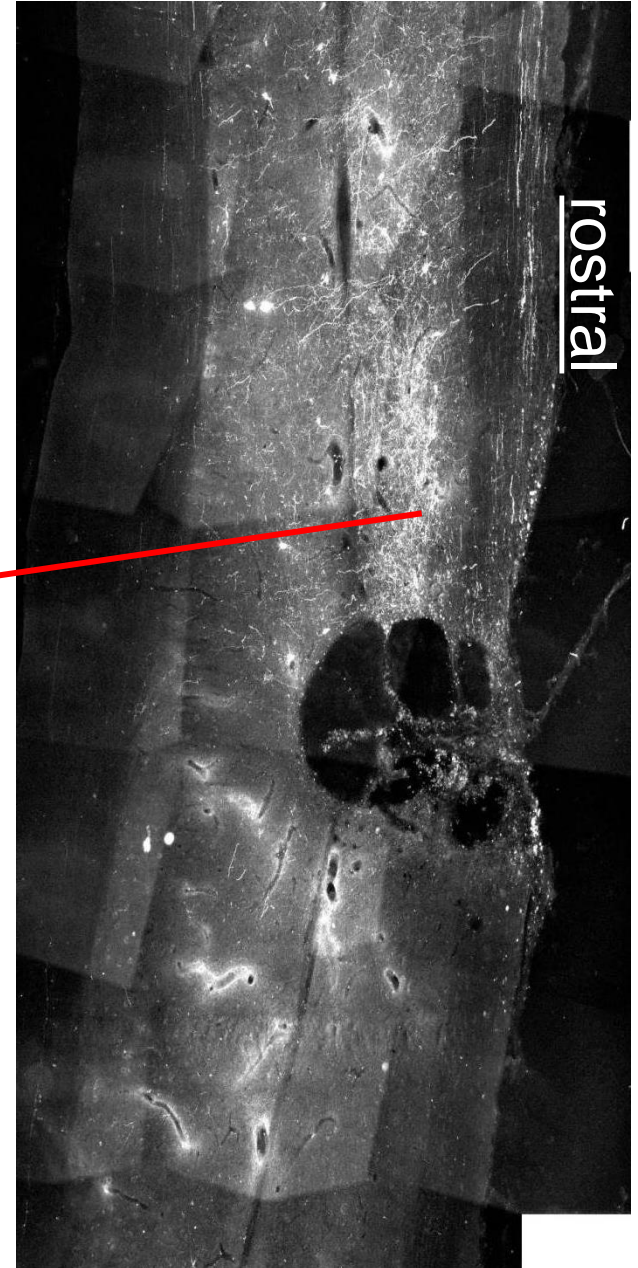
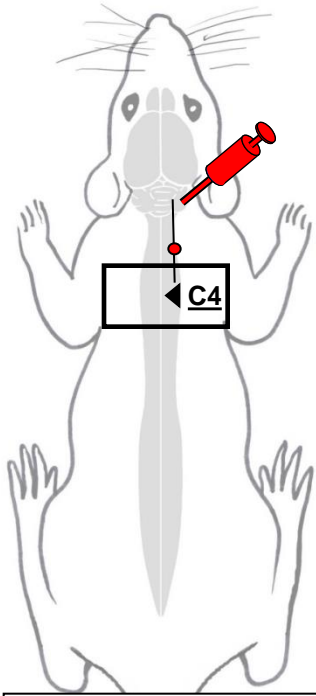
Gehirn (Hirnstamm und Grosshirn) kontrolliert das Rückenmark



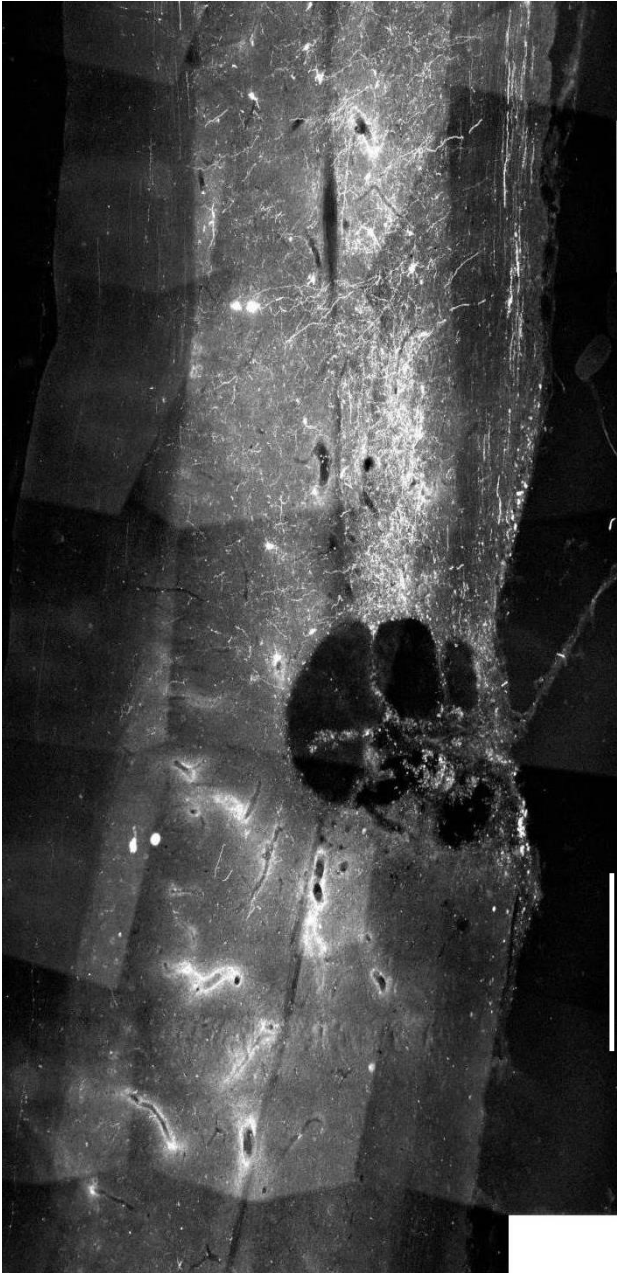
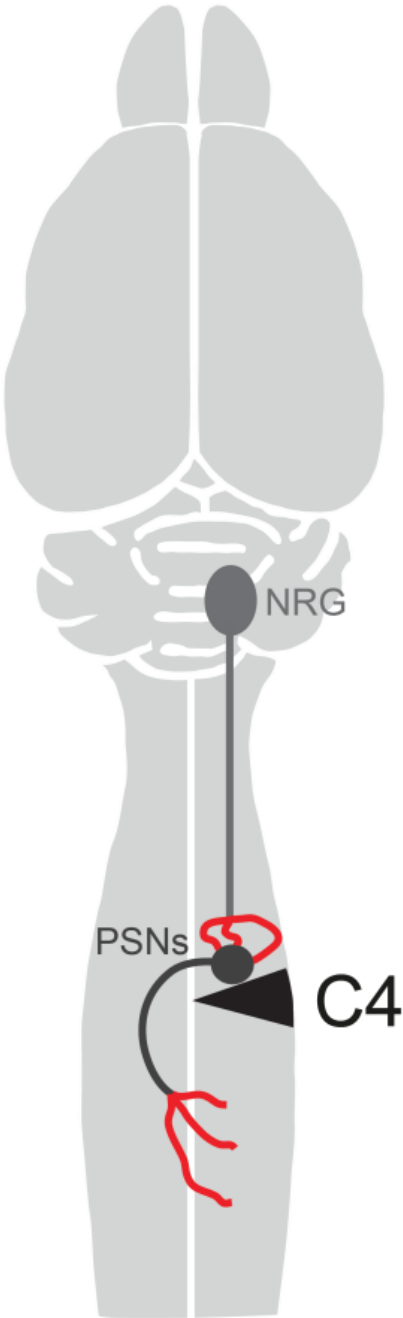
retrograde labelling of
all descending fibers to
lumbar segment L2



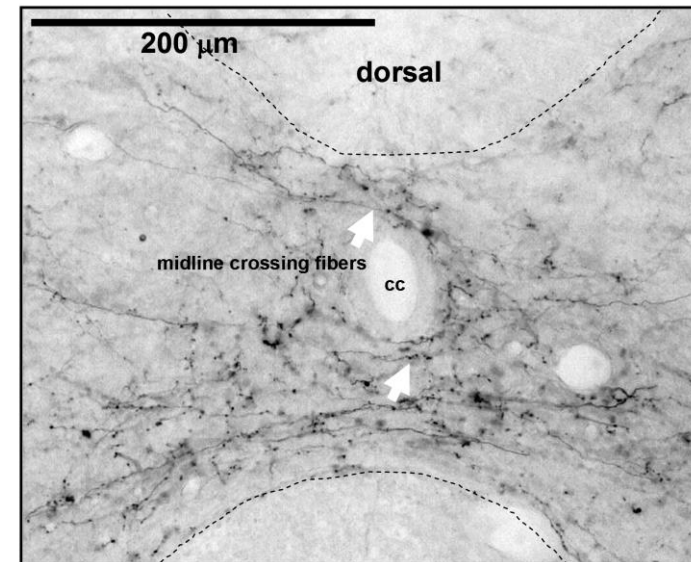
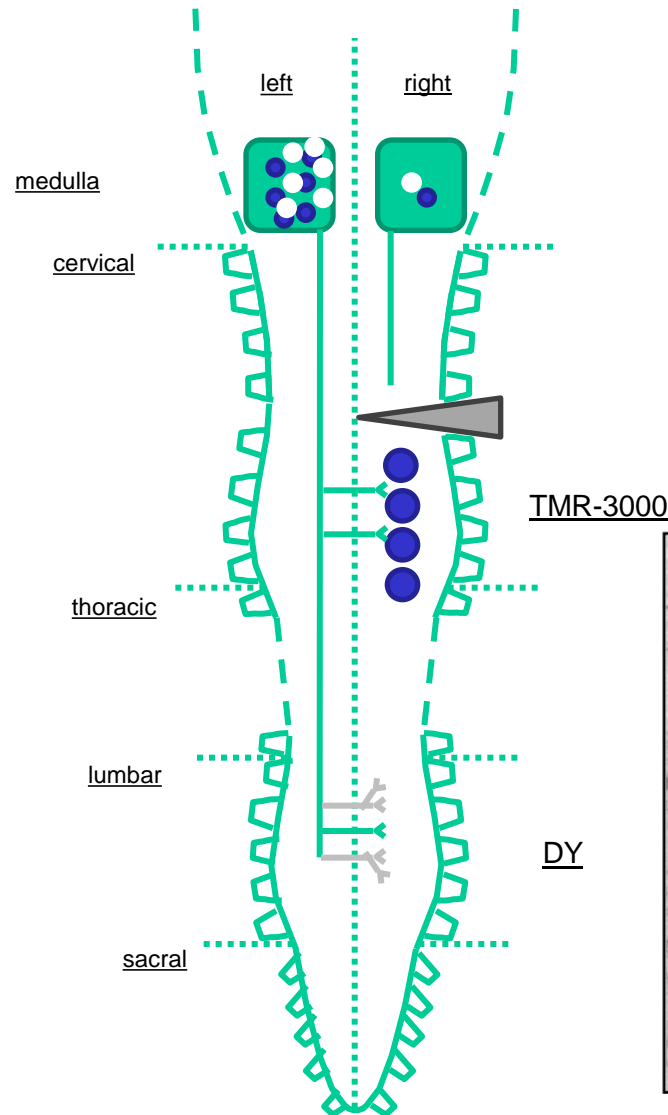
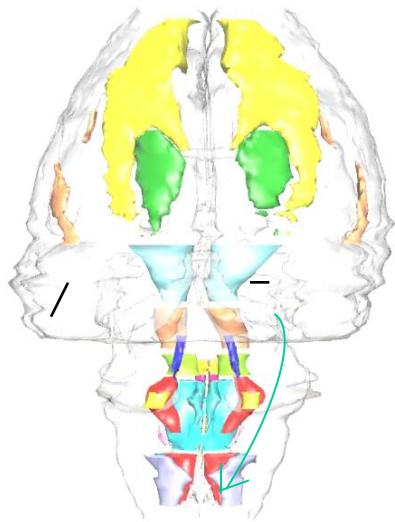
Regenerative Sprossung des verletzten **reticulo-spinal** Trakts



Verletzte Hirnstamm-
Bahnen bilden neue
Schaltkreise um die
Verletzungsstelle:
'Detour pathway',
'Relais'



Unverletzte reticulo-spinale Fasern der intakten Seite sprossen über die Mittellinie und wechseln die Seite



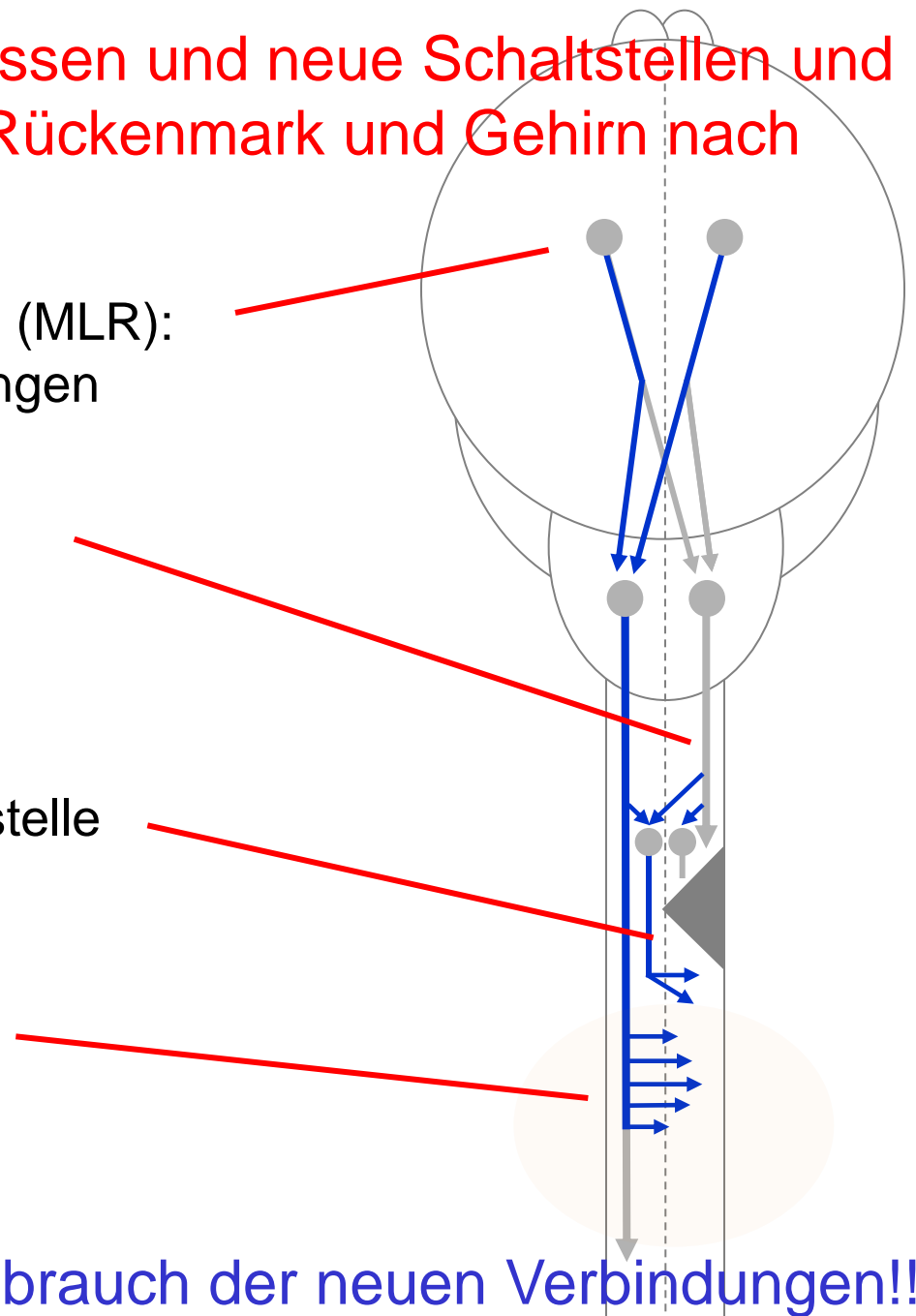
Verletzte Nervenfasern sprossen und neue Schaltstellen und Schaltkreise bilden sich im Rückenmark und Gehirn nach Verletzung

Mesencephalic locomotor region (MLR):
Auslösung von Bewegungen

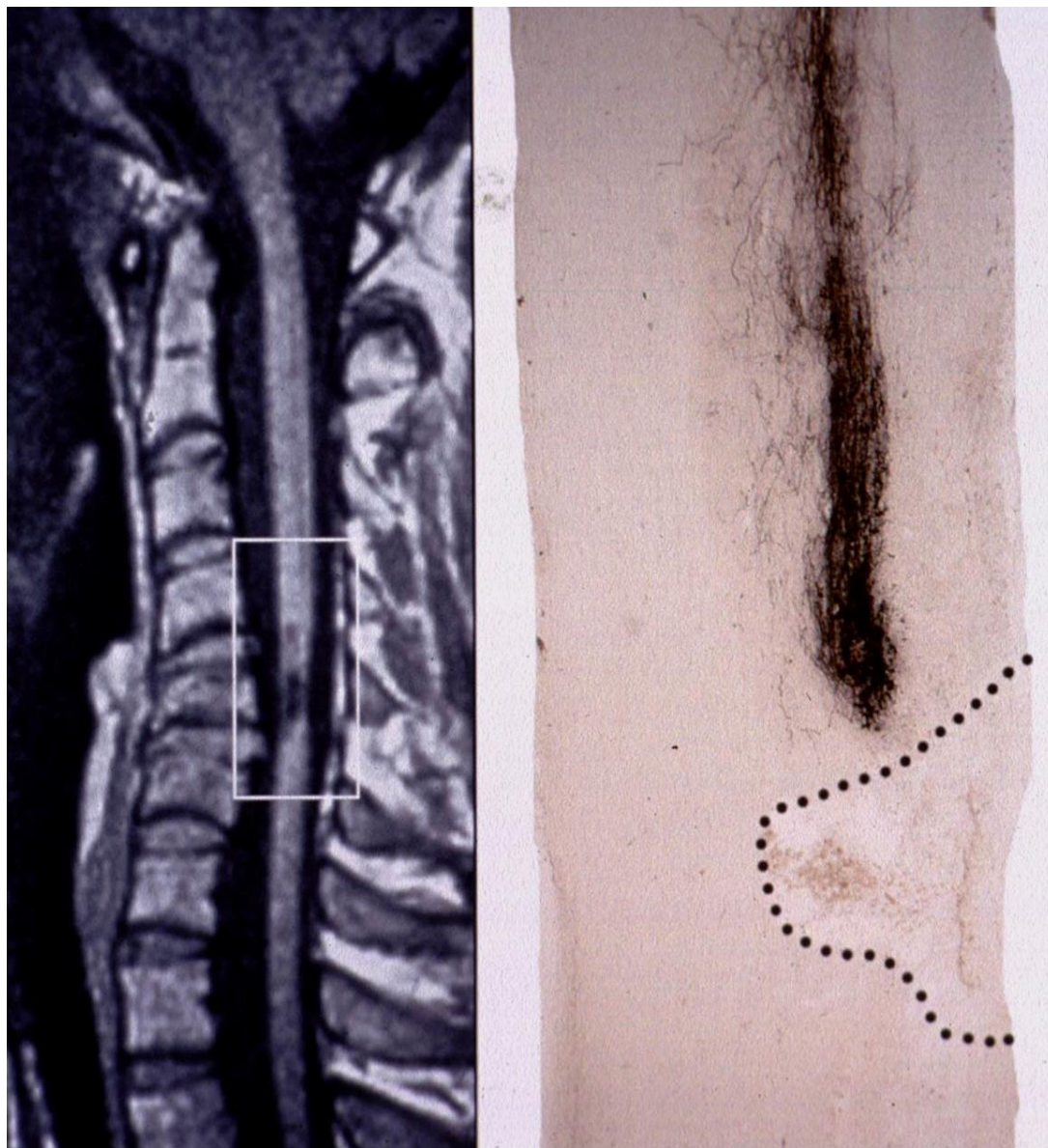
Reticulo-spinale Bahn:
Bewegungs-Steuerung

Propriospinale Nervenzellen:
'Relais' um Verletzungsstelle

Intakte reticulo-spinale Fasern:
Seitenwechsel



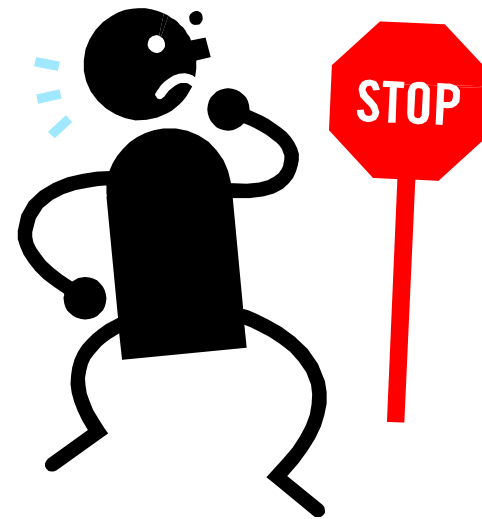
Wichtig: Training, Reha, Gebrauch der neuen Verbindungen!!



Grosse
Rückenmarks-Verletzungen:
Schlechte Erholung:
Paraplegie, Tetraplegie:

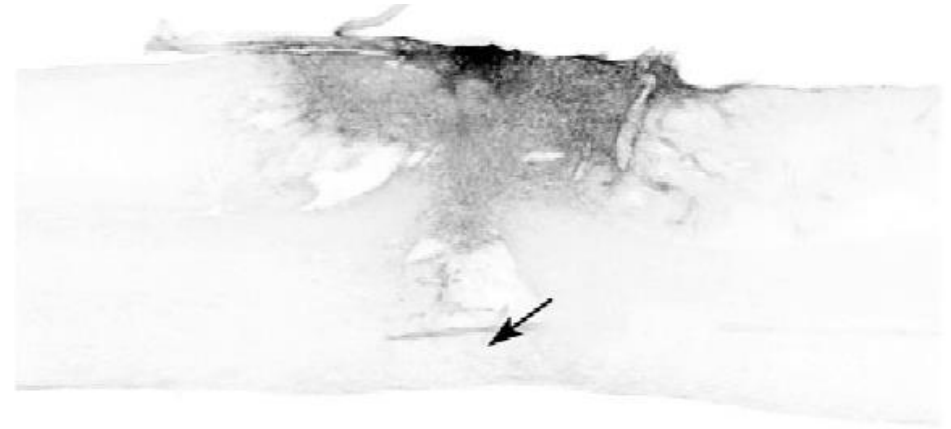
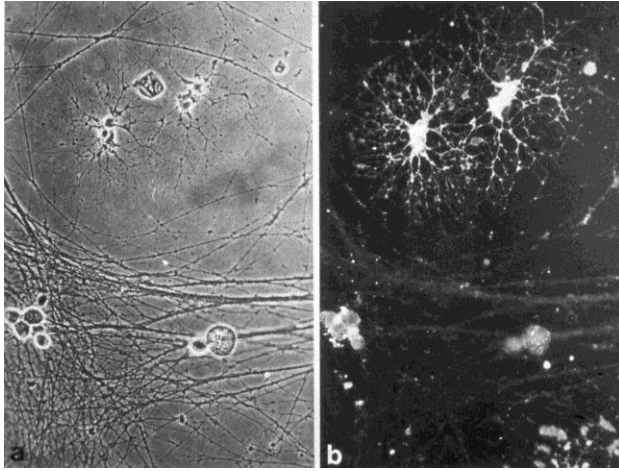
Kein Nachwachsen
der verletzten Nervenfasern

Nogo Area!



Nervenfaser-Wachstum im erwachsenen ZNS
ist beschränkt auf wenige mm **durch Wachstums-Hemmstoffe:**

Hemmstoffe für Faser-Wachstum und Regeneration in Gliazellen



Oligodendrozyten:

Nogo-A

MAG

OMgp

Semaphorin 4D and 5A

Netrin-1

Ephrin A3, B3

Versican, Brevican

Sulfatide

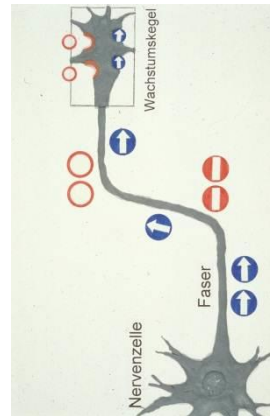
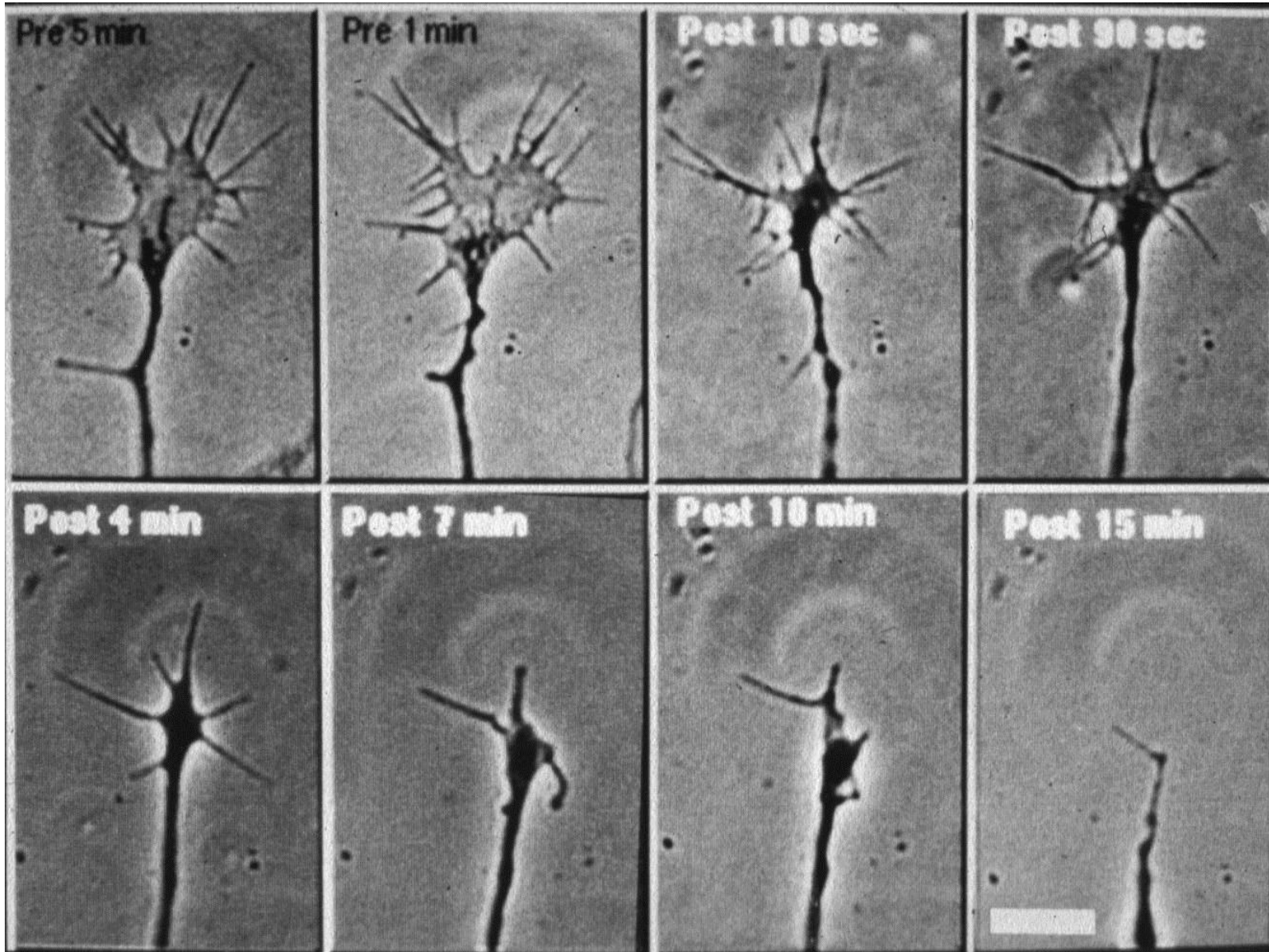
Astrozyten:

Chondroitinsulfat Proteoglycane

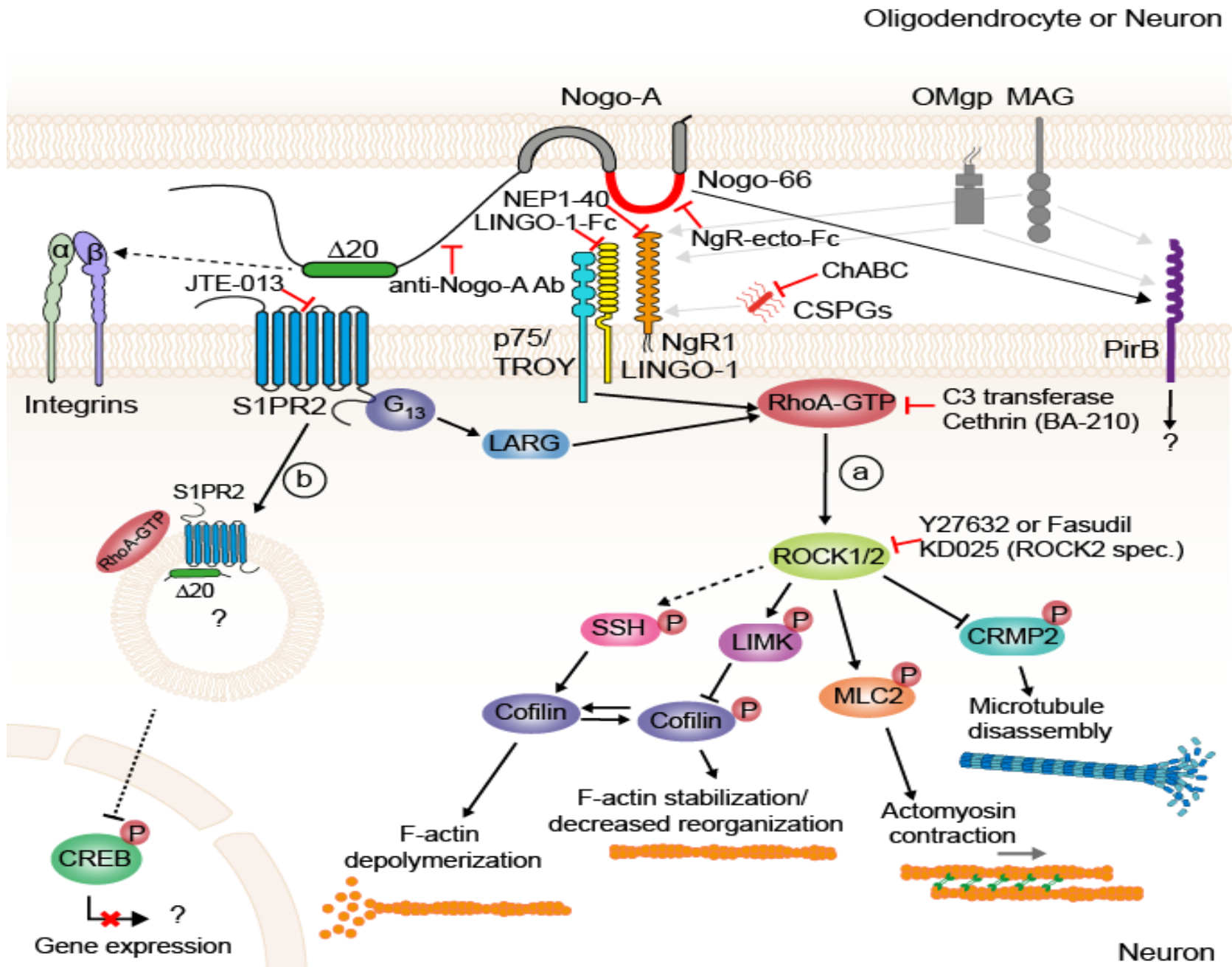
Semaphorin 3A and 3F

Ephrin B2/EphA4

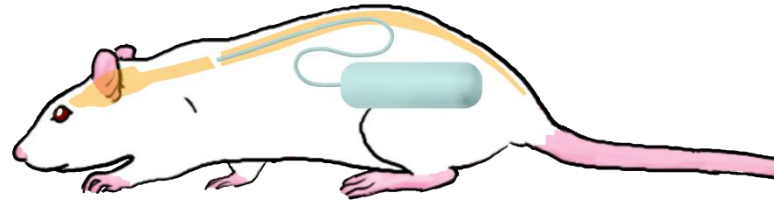
Nogo-A stoppt wachsende Nervenfasern



Nogo-A signaling and functional blockers

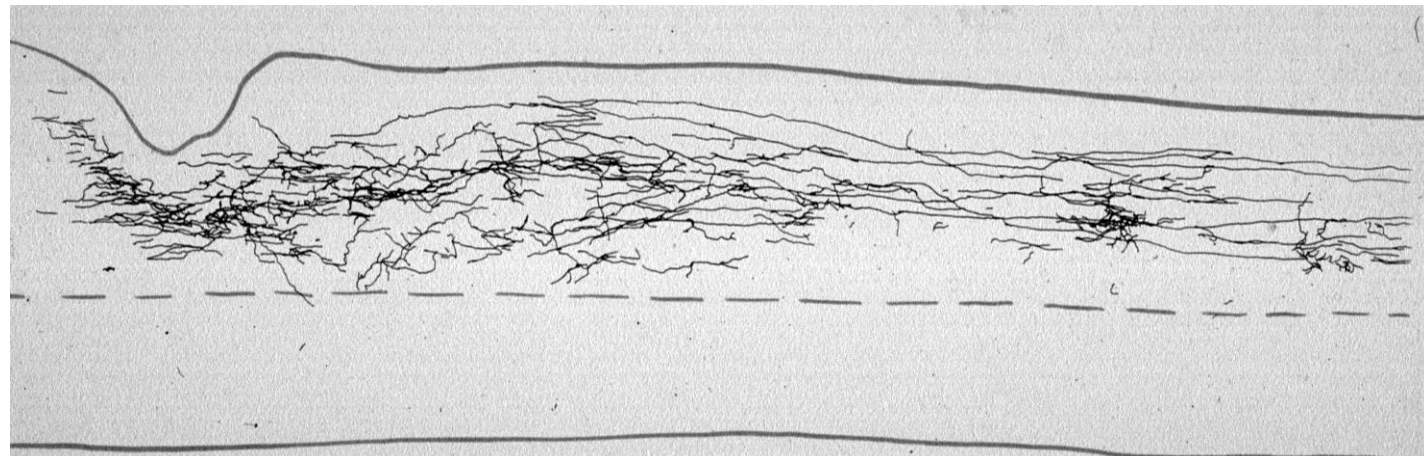
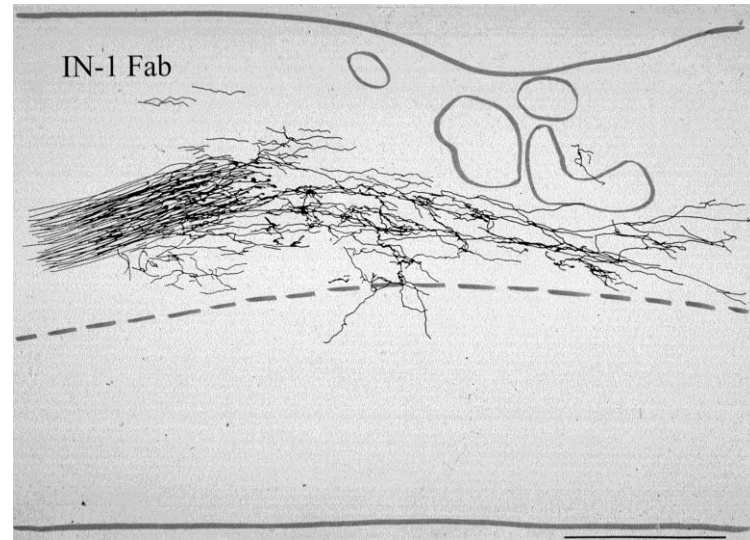
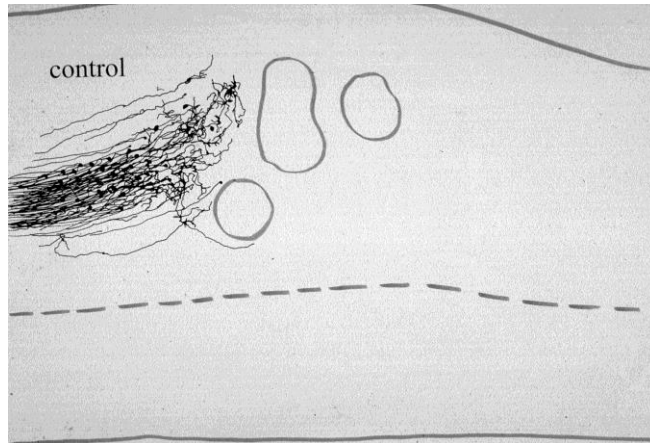


Antikörper gegen Wachstumshemmer Nogo-A in der rückenmarksverletzten Ratte

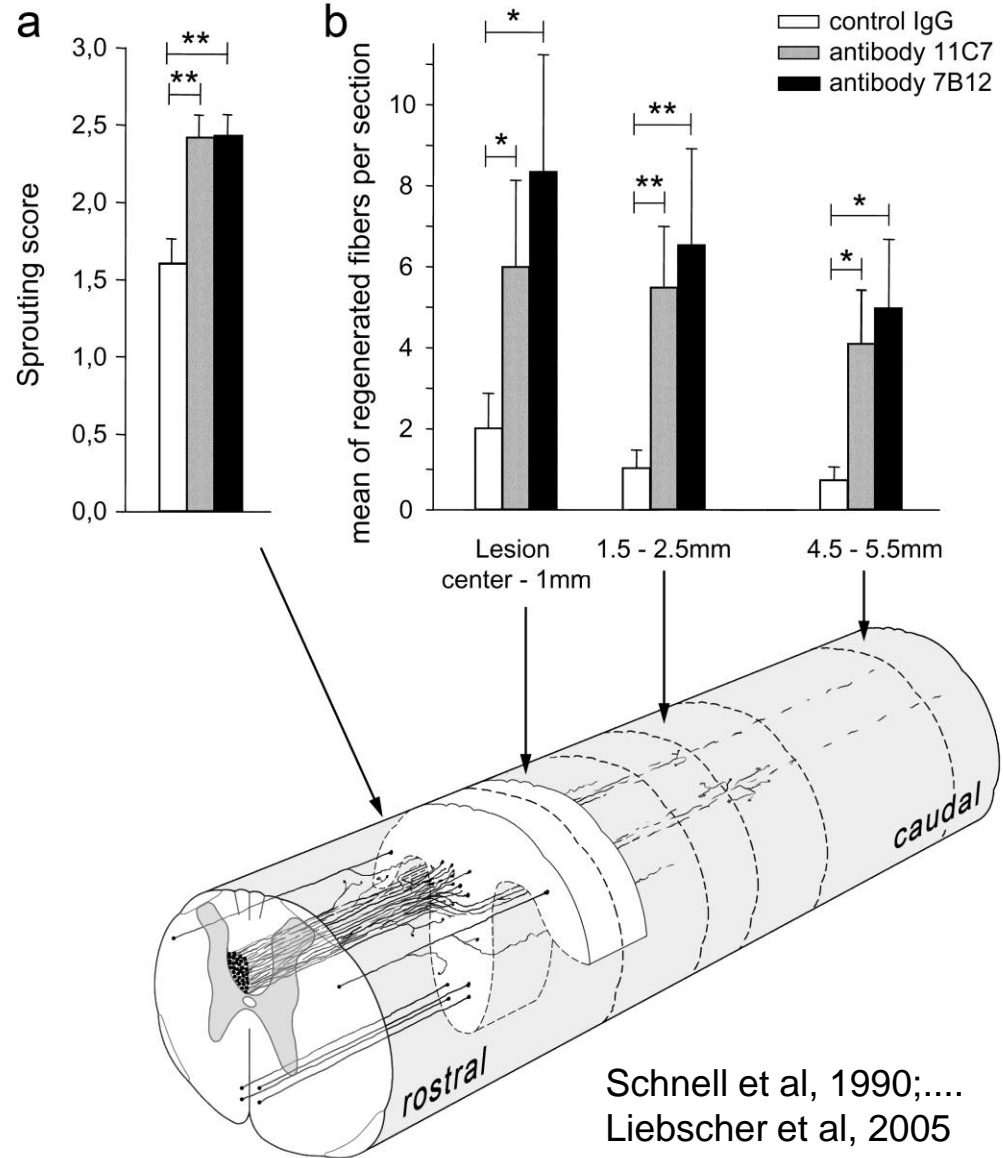
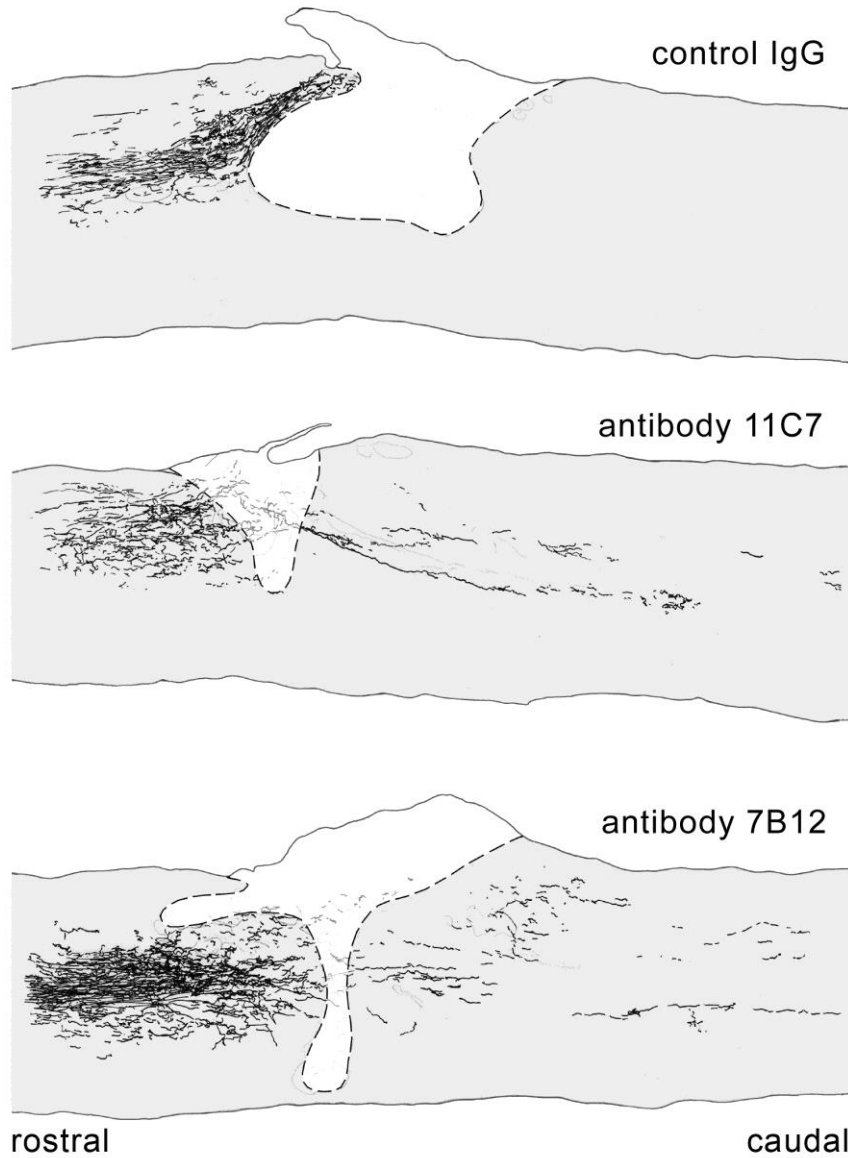


Kontroll-Antikörper

anti-Nogo-A Antikörper

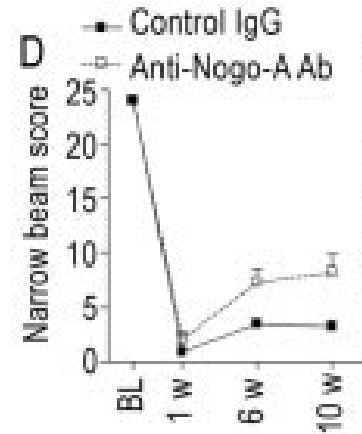
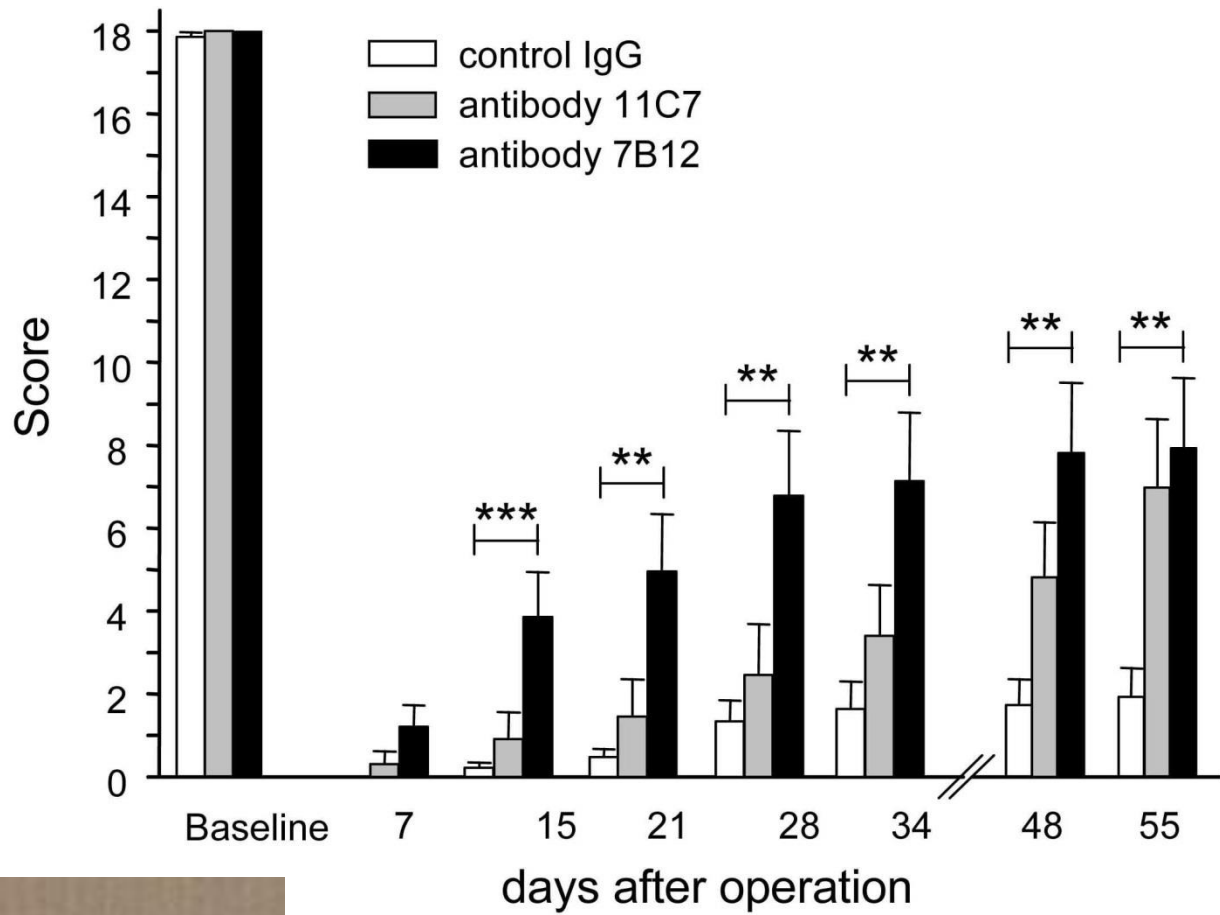


Antibodies against Nogo-A enhance axon regeneration in the injured adult rat spinal cord

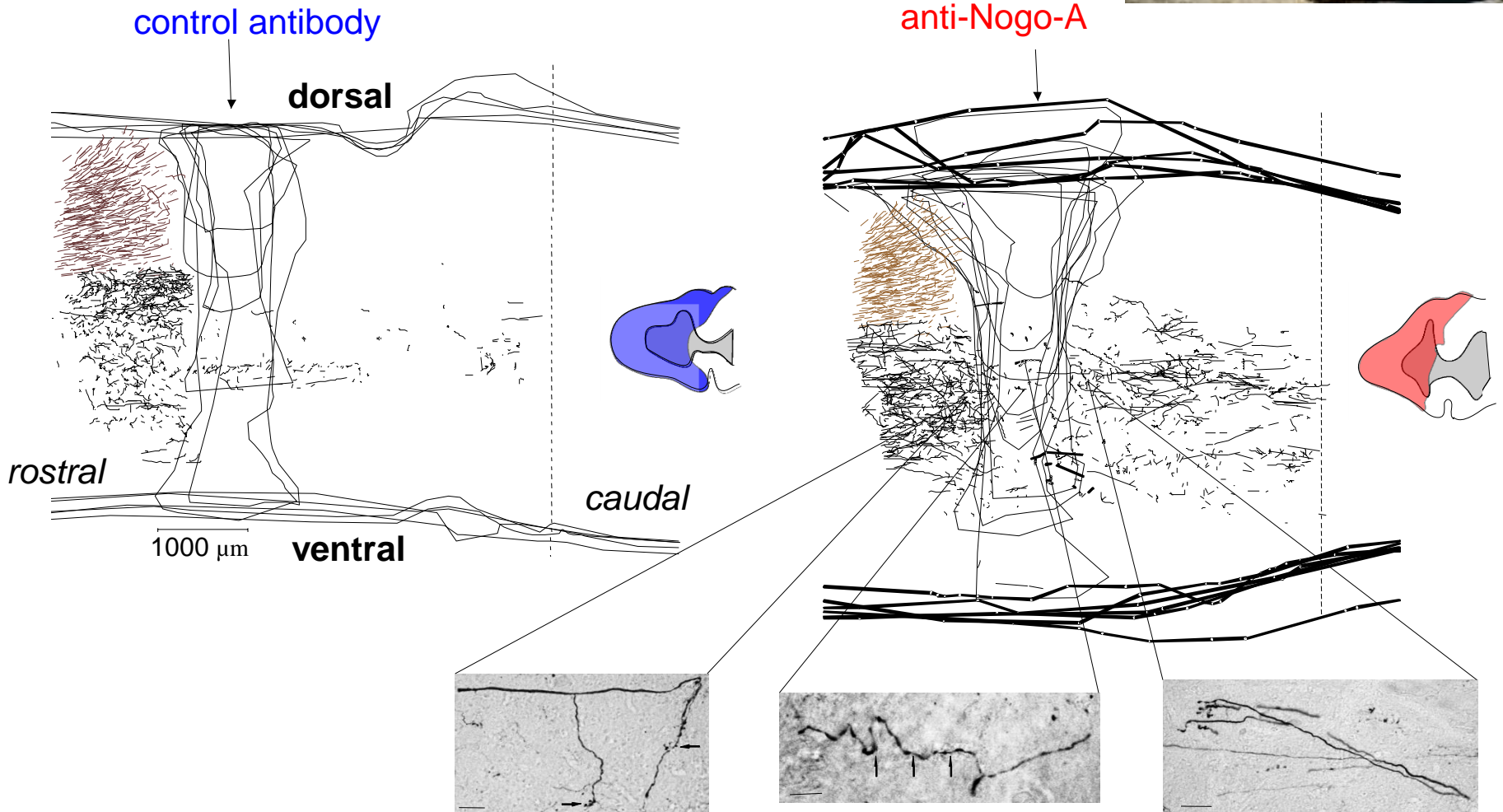


Schnell et al, 1990;....
Liebscher et al, 2005
Gonzenbach et al.,2010

Narrow beam crossing



Regeneration des kortikospinalen Trakts nach anti-Nogo-A Therapie in Makaken:



Fast vollständige Erholung feiner
Hand- und Fingerbewegungen bei
Makaken mit Rückenmarks-
Verletzung

Keine negativen Effekte!

Kollaboration Labor E.Rouiller, Univ. Fribourg
(Freund et al., 2006, 2009, Hoogewoud et al, 2013)



Schlussfolgerungen:

Nogo-A ist ein Suppressor des Nervenfaser-Wachstums im erwachsenen ZNS

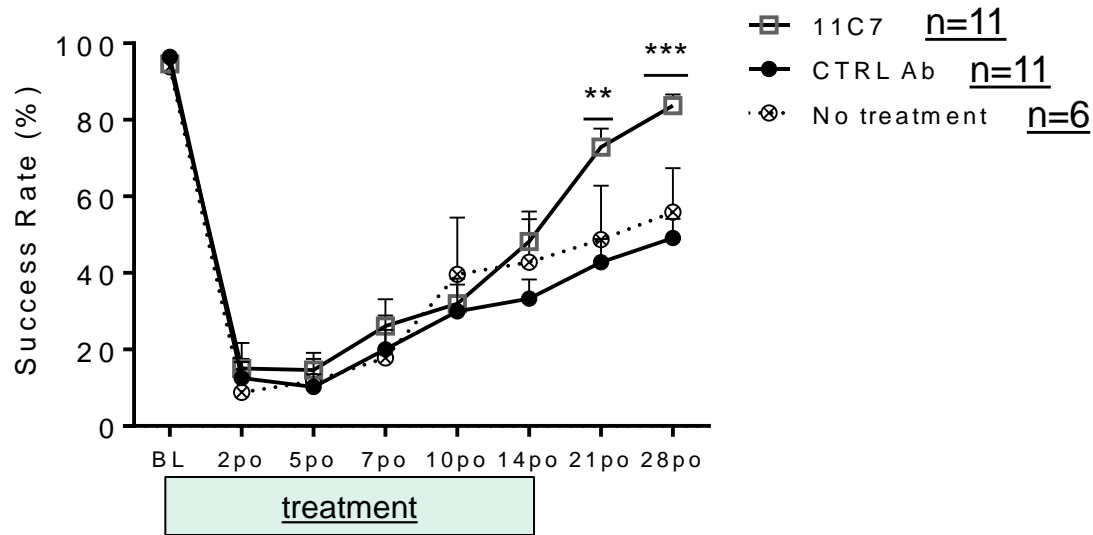
- physiologische Funktion: Stabilisierung der Schaltkreise, Beschränkung von Faserwachstum und Plastizität auf kurze Distanzen

Neutralisation von Nogo-A durch Antikörper nach Verletzungen:

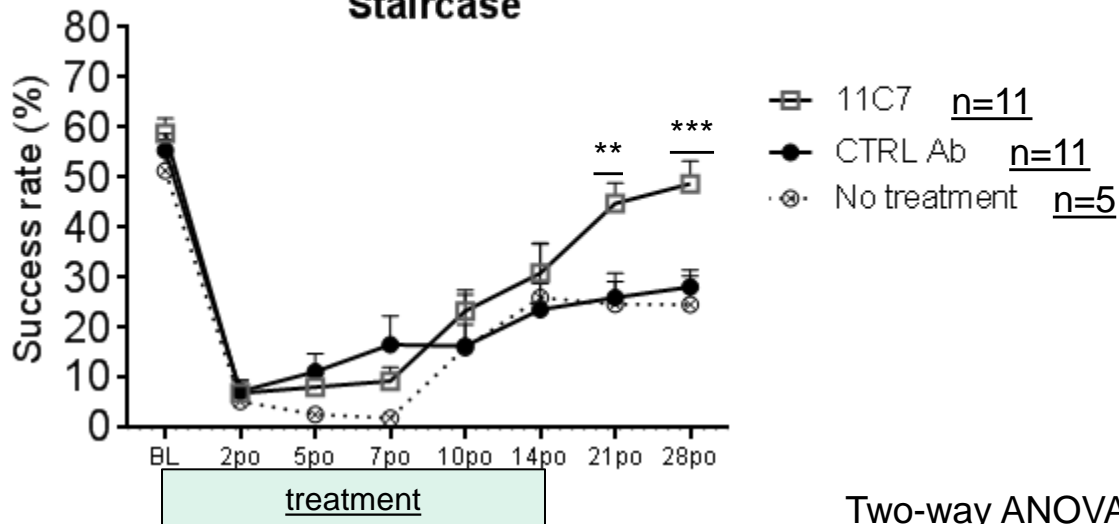
- Erfolgreiche Regeneration verletzter Nervenbahnen
- Stimulation des kompensatorischen Faserwachstum von unverletzt gebliebenen Bahnen
- Stark verbesserte funktionelle Erholung

Funktionelle Erholung des Vorderbeins nach MS/EAE-Läsion im Rückenmark und anti-Nogo-A Antikörperbehandlung in der Ratte

Horizontal Ladder

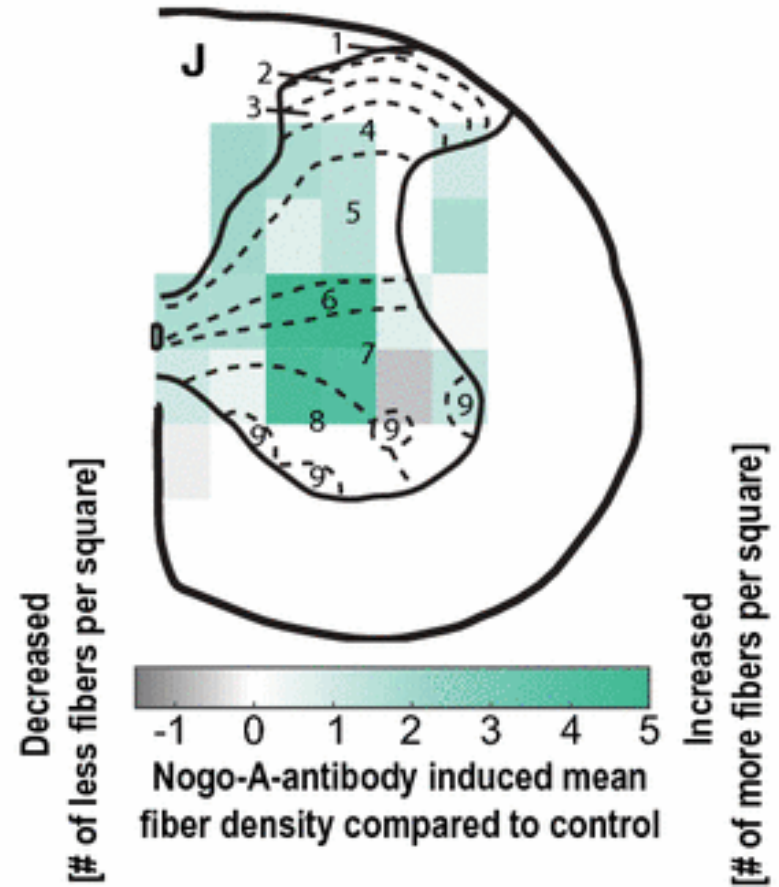
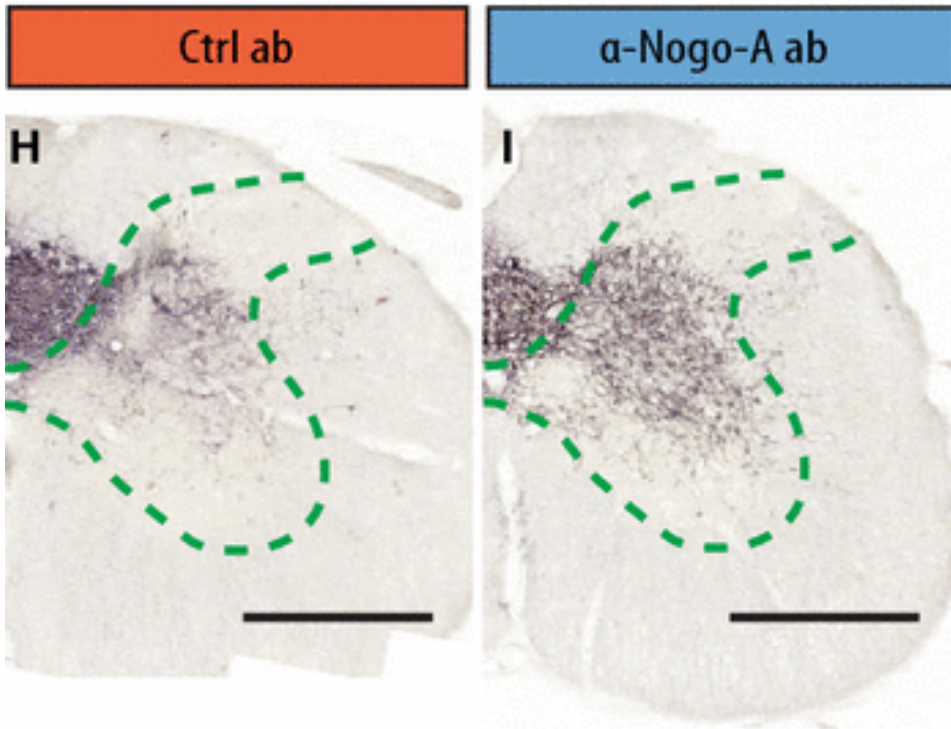


Staircase



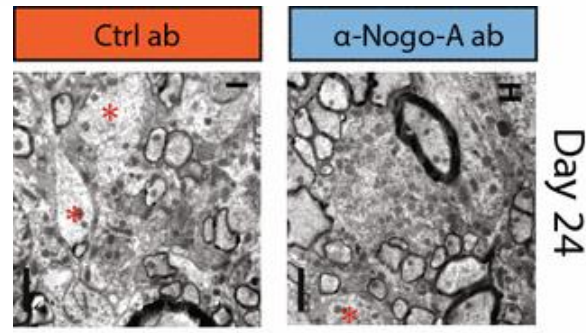
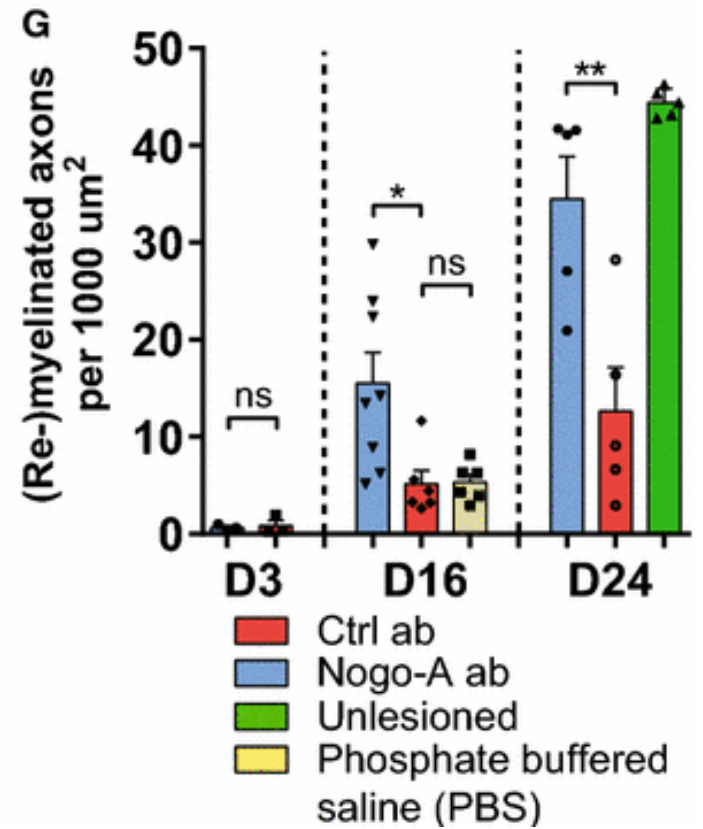
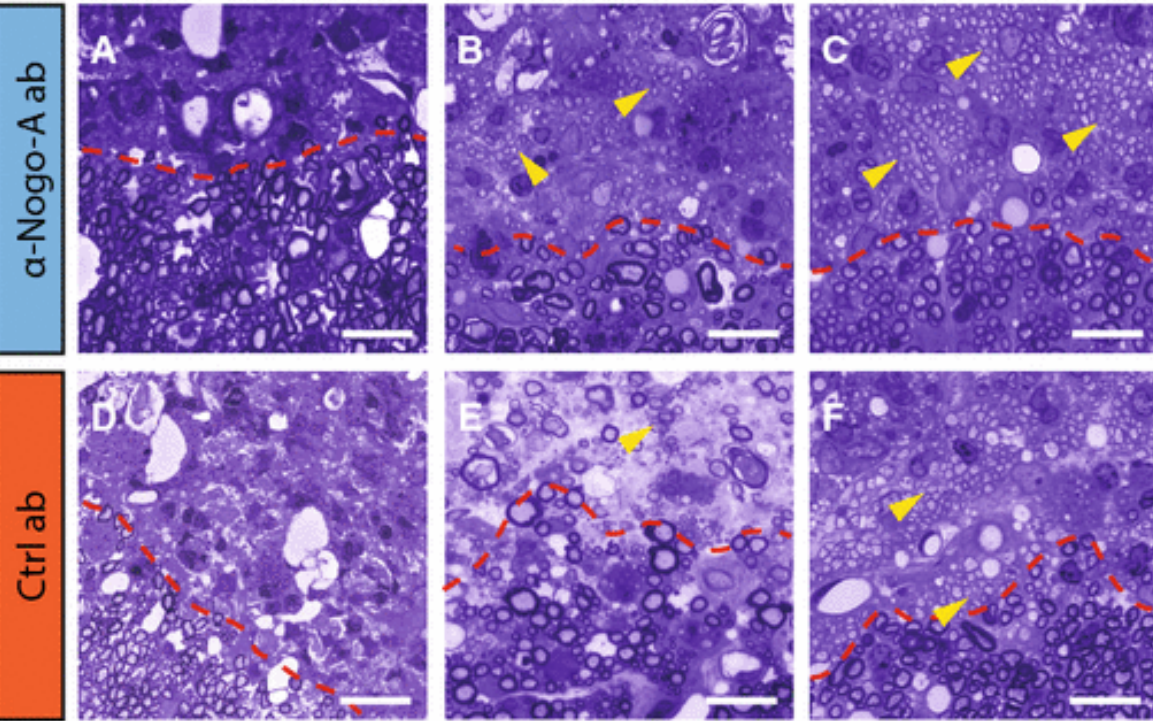
Two-way ANOVA and t-test, $p < 0.01/p < 0.001$

MS-Läsion im Rückenmark der Ratte: Verletzte Nervenbahnen sprossen aus unter Anti-Nogo-A Therapie



Myelin Reparatur in MS-Läsionen ist verstärkt nach Anti-Nogo-A Behandlung

Day 3 Day 16 Day 24



Day 24

Klinische Studien mit Antikörpern gegen Nogo-A oder Nogo-Rezeptoren:

Rückenmarksverletzung: **Phase 1** (Sicherheit, Dosierung):
Erfolgreich abgeschlossen (Novartis/Univ. Zürich)

Phase 2 (Wirksamkeits-Nachweis, Blindstudie): Ab 2018-
(Univ. Zürich, Europ. klinisches Netzwerk)

- MS: Phase 1 anti-Nogo-A: i.v. Antikörper, hoch dosiert (GSK)
- MS/optische Neuritis: Phase 2 anti-Nogo-Rezeptor:
Erfolgreich (Biogen/Idec)
- ALS/Motoneuron-Degeneration: Phase 2: i.v. anti-Nogo-A,
bis jetzt negativ (GSK)



SWISS NATIONAL SCIENCE FOUNDATION



International Foundation
for Research in Paraplegia
Internationale Stiftung
für Forschung in Paraplegie – IFP



European Research Council

Established by the European Commission



European
Commission

Horizon 2020
European Union funding
for Research & Innovation



Wyss Zurich
TRANSLATIONAL CENTER

