

*Title of project*

**Beyond ICAM-1 – Endothelial-to-T cell communication for effector T cell diapedesis across the blood brain barrier**

*Projekttitle in für Lay Summary*

**Analyse zur Kommunikation zwischen Blut-Hirn-Schranke und Immunzellen als Schlüsselement der T-Zell-Einwanderung ins Zentralnervensystem**

*Projektleiter*

Dr. Ruth Lyck (PhD, PD)

Theodor Kocher Institut, Universität Bern

Bei der Multiplen Sklerose (MS) wandern Immunzellen aus den Blutgefässen über die Blut-Hirn-Schranke (BHS) in das Zentralnervensystem (ZNS) ein. Hier zerstören sie im Krankheitsverlauf die isolierende Myelinscheide der Nervenzellen, welche zur Signalweiterleitung essentiell ist. Die prädominante Rolle von  $\alpha 4$ -Integrin auf der T-Zell-Oberfläche bei der Einwanderung in das ZNS ist bekannt und wird durch die positive Wirkung von Natalizumab (Tysabri®), einem blockierenden Antikörper gegen das  $\alpha 4$ -Integrin, auf den Krankheitsverlauf der MS belegt. Bei der Behandlung mit Natalizumab hat sich jedoch leider gezeigt, dass es in seltenen Fällen zu unerwünschten und schwerwiegenden Nebenwirkungen kommen kann. Mit unserer Forschung möchten wir den Prozess der T-Zell-Einwanderung ins ZNS im molekularen Detail verstehen und damit alternative pharmakologische Strategien zur MS-Behandlung identifizieren.

Experimentell haben wir ein bildgebendes *in vitro* Verfahren zur Analyse der T-Zell-Einwanderung über die BHS etabliert, welches auch die physiologischen Flussbedingungen in den Blutgefässen berücksichtigt. Mit Videoaufzeichnungen unter mikroskopischer Vergrößerung beobachten wir die Anheftung der Immunzellen an die BHS und deren anschliessende langsame Wanderung bis hin zur Stelle, welche ihnen eine Überquerung der BHS erlaubt. In der Vergangenheit studierten wir die Funktion einzelner Adhäsionsmoleküle auf der BHS, welche den Immunzellen als Anheftungspunkt dienen. Wir konnten darlegen, dass ein bestimmtes Molekül der BHS – ICAM-1 genannt – eine Schlüsselrolle bei der T-Zell-Anheftung und der Wanderung zur Stelle der Überquerung einnimmt. Wir vermuten, dass die angeheftete T-Zelle während der Wanderung auf der BHS über Botenstoffe ein Signal als Schlüsselement zur eigentlichen BHS-Überquerung erhält. Diesen Botenstoff und deren T-Zell-Rezeptor möchten wir in dem beantragten Projekt identifizieren.