

Institut für Multiple Sklerose-Forschung (IMSF)

ABTEILUNG EXPERIMENTELLE UND KLINISCHE NEUROIMMUNOLOGIE (seit 9/2003)

Institute for Multiple Sclerosis Research (IMSF)

DEPARTMENT OF EXPERIMENTAL AND CLINICAL NEUROIMMUNOLOGY (since 9/2003)

Abteilungsdirektor/in | Head of Department

Prof. Dr. med. Ralf Gold

Hochschullehrer/innen | Professors and Lecturers

Telefon

Gold, Ralf	Prof. Dr. med.	r.gold@med.uni-goettingen.de	39-13331
Chan, Andrew	PD Dr. med.	a.chan@med.uni-goettingen.de	39-13338

Weitere Arbeitsgruppenleiter/innen | Other Group Leaders

Lühder, Fred	Dr. rer. nat.	fred.luehder@med.uni-goettingen.de	39-13338
Kruse, Niels	Dr. rer. nat.	n.kruse@med.uni-goettingen.de	39-13341

Forschungsschwerpunkte

- ▶ Rolle von Neurotrophinen in der Neuroimmunologie
- ▶ Neuartige Immuntherapie in experimentellen Modellen
- ▶ Optimierung der MS Therapie

Research Foci

- ▶ Role of Neurotrophins in Neuroimmunology
- ▶ Novel Immunotherapies in Experimental Models
- ▶ Optimization of MS Therapy

Einleitung

Die Ergebnisse aus Grundlagen- und klinischer Forschung haben in den letzten Jahren gezeigt, dass die Multiple Sklerose neben immunologischen auch neurodegenerative Aspekte hat. Deshalb fokussiert sich das Forschungsinteresse der Abteilung sowohl auf verbesserte Immuntherapien als auch auf Identifikation von so genannten Suszeptibilitätsfaktoren für die Entwicklung schwerer Schäden im Nervensystem.

Preface

Molecular and clinical research activities in multiple sclerosis have shown that pathogenesis of disease has both immunological and neurobiological aspects. Thus the focus of our research activities is on both topics, in particular identifying novel immunotherapies and characterizing neurotrophins as susceptible factors for axonal damage.

1. Rolle von Neurotrophinen in der Neuroimmunologie

Die Arbeitsgruppe befasst sich mit den molekularen Vorgängen, die zu axonalem Untergang führen. Hierbei stehen zum einen Botenstoffe im Mittelpunkt, die zu den Familien der Neurotrophine und neurotrophen Zytokine gehören. Zum anderen beschäftigen sich die Arbeiten mit der direkten, durch CD8 positive T-Zellen vermittelten immunologischen Attacke auf Axone. Hierfür wird das Modell der experimentellen autoimmunen Encephalomyelitis (EAE) gewählt.

In bisherigen Untersuchungen im Rahmen des Würzburg SFB 581 konnte gezeigt werden, dass ein Mangel an dem Nervenwachstumsfaktor „ciliary neurotrophic factor“ (CNTF) die Hülle (Myelinscheide) der Axone schwer beschädigt und schließlich zu deren Untergang führt. Darüber hinaus schwächt der CNTF-Mangel die natürlichen Reparaturvorgänge im Gehirn, da auch das Überleben und die Proliferation von Oligodendrozyten-Vorläuferzellen gestört sind. Um die Endstrecke der axonalen Schädigung näher zu erfassen, wurde die EAE an β 2-Mikroglobulin *knockout* Tieren charakterisiert. Obwohl hier sowohl reife CD8-T Zellen als auch die Expression von MHC-I Molekülen auf neuronalem Gewebe fehlen, entsteht bei diesen Tieren im Rahmen der EAE ein wesentlich ausgeprägterer axonaler Schaden, der somit über Makrophagen-vermittelte Zytotoxizität oder über exzitotoxische Ionenkanäle vermittelt werden muss. In laufenden Untersuchungen wird die funktionelle Relevanz von BDNF für axonale Zerstörung näher charakterisiert. Hier liegt ein besonderer Schwerpunkt auf so genannten konditionalen Mausmutanten, mit denen Zelltyp spezifisch Faktoren ausgeschaltet werden.

1. Role of Neurotrophins in Neuroimmunology

Our group investigates the molecular mechanisms which are associated with axonal damage and myelin pathology. In particular, growth factors belonging to the family of neurotrophic cytokines and neurotrophins are in the centre of interest. Additional work deals with the role of CD8 positive T-cells in the immune-mediated attack on axons. As a model disease, we study experimental autoimmune encephalomyelitis in rodents. Previous studies were supported by SFB 581 in Würzburg. CNS inflammation in the setting of deficiency of the neurotrophic cytokine „ciliary neurotrophic factor“ (CNTF) leads to severe myelin pathology with increased axonal damage. Moreover, the lack of CNTF is associated with oligodendrocyte apoptosis and impaired proliferation of oligodendrocyte precursor cells. These defects result in impaired repair mechanisms in the CNS. Denominators of axonal damage were characterized in the model of EAE in β 2-microglobulin knockout mice. These mice lack mature CD8 positive T-cells as well as MHC-I, in particular on neurons. Unexpectedly, β 2-microglobulin knockout mice still suffer from a pronounced axonal damage. These results speak for the importance of macrophage-mediated cytotoxicity or excitotoxicity via altered ion channel expression. Ongoing studies characterize the functional relevance of other neurotrophins and neurotrophic cytokines for tissue injury as well as for the immune reaction. A special focus lies on the generation of experimental models allowing the time-specific or cell-type specific analysis of single factors in conditional mutants (Cre-loxP and tet-systems).

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. Ralf Linker

Dr. Fred Lühder

Kooperationen | Cooperations

Prof. Michael Sendtner, Institut für klinische Neurobiologie, Medizinische Fakultät, Universität Würzburg

Prof. Harald Neumann, Institut für Rekonstruktive Neurobiologie, Universität Bonn

Drittmittelförderung | Funding

Gemeinnützige Hertie-Stiftung: Rolle des Neurotrophins BDNF für Gliose und axonalen Schaden bei entzündlichen Erkrankungen des Zentralen Nervensystems, 2005-2007

Stifterverband: Lentivirale Expression von Neurotrophin in Lymphozyten und Rolle für den axonalen Schaden, 2005-2007

Teva Pharma: Neuroprotektion durch Glatiramerazetat induzierte Neurotrophine bei der EAE, 2004-2006

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Linker RA, Rott E, Hofstetter HH, Hanke T, Toyka KV, Gold R (2005) EAE in beta-2 microglobulin-deficient mice: axonal damage is not dependent on MHC-I restricted immune responses. NEUROBIOL DIS, 19(1-2): 218-28.

2. Neuartige Immuntherapie in experimentellen Modellen

Trotz Verbesserung der therapeutischen Möglichkeiten bei Multipler Sklerose lässt sich die Erkrankung in vielen Fällen nicht ausreichend gut beeinflussen. Nachdem neue Forschungsergebnisse zeigten, dass regulatorische T-Zellen zur Ausbildung eines immunologischen Gleichgewichtes beitragen, haben wir dies benutzt um mittels so genannter superagonistischer Antikörper gegen CD28 die Immunregulation im experimentellen Modell der EAE wieder herzustellen. Damit gekoppelt sind auch immunbiologische Arbeiten zu der Generierung regulatorischer T-Zellen.

Als neuartige Zugänge zur Therapie wurden auch Fumarate charakterisiert. Durch diese konnte im Modell der Maus EAE die Krankheit effizient therapiert und vor allem die Einwanderung von destruktiv wirkenden Makrophagen deutlich reduziert werden.

Ein weiteres Projekt beschäftigt sich mit der Rolle von plasmazytoiden dendritischen Zellen, die in einer Verbundforschung des BMBF mit der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg und der Neurologischen Universitätsklinik Lodz, Polen charakterisiert werden. Hier gelang es bereits, bei MS Patienten eine Defizienz im Bereich der plasmazytoiden dendritischen Zellen nachzuweisen, mit der Option, dies therapeutisch zu beeinflussen.

Unter dem Aspekt der verbesserten therapeutischen Nutzung von Glukokortikosteroiden haben wir frühere Forschungsarbeiten fortgeführt, indem liposomal verpackte Steroide in experimentellen Modellen einschließlich kernspintomographischer Untersuchungen im Detail charakterisiert werden.

2. Novel Immunotherapies in Experimental Models

Despite considerable progress in the therapy of MS, therapeutic efficacy remains incomplete in many cases. After demonstrating the importance of regulatory T-cells in the immunological network, we have used the approach of generation of regulatory T-cells by administration of superagonistic anti-CD28 antibodies to restore immunoregulation in EAE. These investigations are coupled with immunobiological studies on the generation of regulatory T-cells.

As novel therapeutic agents fumaric acid esters were used. These exhibit considerable clinical efficacy in EAE and diminish infiltration of destructive macrophages.

A further project deals with the role of plasmacytoid dendritic cells that were characterized in a BMBF network in cooperation with the Department of Neurology, University of Würzburg, and the Department of Neurology, University of Lodz in Poland. Here, we could already demonstrate a deficiency with plasmacytoid dendritic cells in MS patients, which renders a potential therapeutic target.

With the aim of optimized therapeutic usage of glucocorticosteroids, we have continued previous studies and characterized liposomal steroids in experimental models including magnetic-resonance imaging.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

Dr. Fred Lühder

Kooperationen | Cooperations

Prof. Thomas Hunig, Institut für Virologie und Immunbiologie, Universität Würzburg.

Dr. Josbert Metselaar, Pharmakologisches Institut, Universität Utrecht, Niederlande

Drittmittelförderung | Funding

Gemeinnützige Hertie-Stiftung: Liposomenprojekt, Untersuchung von liposomalen Steroiden bei der EAE, 2004-2006

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Gold R, Linington C, Lassmann H (2006) Understanding pathogenesis and therapy of MS via animal models. *Brain* 2006; 129: 953-7.

Hofstetter HH, Lühder F, Toyka KV, Gold R (2006) IL-17 production by thymocytes upon CD3 stimulation and costimulation with microbial factors. *Cytokine*, 21;34(3-4):184-97.

Schilling S, Goelz S, Linker R, Lühder F, Gold R (2006) Fumaric acid esters are effective in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis and suppress macrophage infiltration. *Clin Exp Immunol*, 145(1): 101-7.

Beyersdorf N, Gaupp S, Balbach K, Schmidt J, Toyka KV, Lin CH, Hanke T, Hüning T, Kerkau T, Gold R (2005) Selective targeting of regulatory T cells with CD28 superagonists allows effective therapy of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J EXP MED*, 202(3): 445-55.

Hofstetter HH, Ibrahim SM, Koczan D, Kruse N, Weishaupt A, Toyka KV, Gold R (2005) Therapeutic efficacy of IL-17 neutralization in murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *Cell Immunol*, 237(2): 123-30.

3. Optimierung der MS Therapie

In den letzten Jahren hat die Bedeutung potentiell pathogener B-Zell Faktoren bei der MS zunehmend an Bedeutung gewonnen. Unter diesem Gesichtspunkt wurde als eskalierende Therapie akuter schubförmiger Verschlechterungen der Einsatz von Plasmapherese bei schweren MS Schüben systematisch charakterisiert. Weitere Schwerpunkte zielen auf die B-Zell-vermittelte Therapie durch Gabe von anti-CD20 Antikörpern sowie besondere Wirkmechanismen des Immunsuppressivums/-modulators Mitoxantron ab. Hier sind entsprechende Manuskripte momentan in Vorbereitung. Daneben werden verschiedene potentielle, so genannte Surrogatmarker, für verschiedene Krankheitsphasen und das Ansprechen auf Immuntherapien untersucht.

3. Optimization of MS-Therapy

In the recent years the importance of potential pathogenic B-cell factors in MS has increasingly gained significance. With this aspect, the use of plasmapheresis as escalating therapy of acute severe relapses has been systematically evaluated. B-cell directed therapy with anti-CD20 monoclonal antibodies and specific mechanisms of action of the immunosuppressor/-mod-

ulator mitoxantrone are of further interest. Possible potentials of surrogate parameters in diverse disease phases and its response to immunotherapy are being investigated.

Arbeitsgruppenleiter/innen | Group Leaders

PD Dr. med. Andrew Chan

Dr. rer. nat. Niels Kruse

Kooperationen | Cooperations

Prof. Brück, Abteilung Neuropathologie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

PD Dr. von Ahnen, Abteilung Klinische Chemie, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

Drittmittelförderung | Funding

Biogen Idec: Untersuchung molekularer Parameter zum Therapiemonitoring und Therapieoptimierung bei MS, 2004-2006

BMBF: Bedeutung plasmazytoider dendritischer Zellen bei der Multiplen Sklerose, 2003-2005

Ausgewählte Publikationen | Selected Publications

Schilling S, Linker RA, König FB, Koziolok M, Bähr M, Müller GA, Paulus W, Gärtner J, Brück W, Chan A, Gold R (2006) [Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses: Clinical experience with 16 patients.]. NERVENARZT, 77(4): 430-8.

Stasiolek M, Bayas A, Kruse N, Wiczarkowicz A, Toyka KV, Gold R, Selmaj K (2006) Impaired maturation and altered regulatory function of plasmacytoid dendritic cells in multiple sclerosis. BRAIN. 129(Pt 5):1293-305.

Chan A, Weilbach FX, Toyka KV, Gold R (2005) Mitoxantrone induces cell death in peripheral blood leucocytes of multiple sclerosis patients. Clin Exp Immunol, 139(1): 152-8.

Mitgliedschaften und Mitarbeit in wissenschaftlichen Gremien und Kommissionen | Memberships and Activities in Scientific Boards and Committees

Prof. Dr. Ralf Gold

Editorial Board Journal of Neuroimmunology

Editorial Board International MS Journal

Executive Committee MS Forum

Universitäre Gremien | University Boards

Prof. Dr. Ralf Gold

Kommission für Frauen- und Gleichstellungsaufgaben

Tierschutzkommission des BHG

Fachgutachtertätigkeit | Function as Expert Consultant

Prof. Dr. Ralf Gold

Fachgutachtertätigkeit für DFG, BMBF

verschiedene europäische MS-Gesellschaften

Fakultätsinterne Förderung | Internal Faculty Funding

Anschubfinanzierung, Forschungsförderungsprogramm 2005, „Die Bedeutung des Transkriptionsfaktors NF- B in T-Zellen für Autoimmunität im zentralen Nervensystem“ (Linker)

Multizentrische Studien | Multicentre Studies

Teilnahme an der BEYOND-Studie, Schering. Leiter: Prof. Dr. Ralf Gold, 2004-2008

Laquinimod-Studie, Teva, Leiter: Prof. Dr. Ralf Gold, 2005-2006

Fumapharm-Studie, Biogen Idec, Leiter: Prof. Dr. Ralf Gold, 2005-2006

REMAIN-Studie, Serono, Leiter: Prof. Dr. Ralf Gold, 2006-2008

Anhang | Appendix

Erteilte Rufe (angenommen/abgelehnt)

Awarded Appointments (accepted/rejected)

Prof. Dr. Gold, Lehrstuhl für Neurologie der Ruhr-Universität Bochum, Sankt Josef-Hospital Bochum, akzeptiert im April 2006

Habilitationen

Chan A, T-Zell-Apoptose und Phagozytose durch gliale Zellen im entzündeten zentralen Nervensystem: funktionelle Relevanz und therapeutische Implikationen. Habilitation Universität Göttingen 2006.

Diplom- und Masterarbeiten | Diploma and Master Theses

Weller, Charlotte, cand. med. Steroid Liposomen bei EAE, Masterarbeit im Masterstudiengang Molekulare Medizin, Universität Göttingen, 2006

Wissenschaftliche Tagungen | Scientific Meetings

31.03.2004, Internationale Eröffnungssymposium des IMSF, Ausrichter: Institut für Multiple Sklerose-Forschung, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

24.11.2004, Aktuelles zur Myasthenie und paraneoplastischen Erkrankungen des Nervensystems, Ausrichter: Institut für Multiple Sklerose-Forschung, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

02.07.2005, Internationales MS Symposium, Ausrichter: Institut für Multiple Sklerose-Forschung, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen

26.11.2005, Symposium „MS und Epilepsie“, Ausrichter: Institut für Multiple Sklerose-Forschung, Bereich Humanmedizin, Universität Göttingen, und Epilepsieklinik Bethel, Bielefeld

Preise und Auszeichnungen | Prizes and Awards

Dr. Ralf Linker, Heinrich-Bauer Nachwuchspreis 2005

PD Dr. Chan, Habilitationspreis des Bereichs Humanmedizin 2006