

# Tiermodelle zur Erforschung von NMO und TM

Ärzte und Wissenschaftler verwenden eine Reihe von Hilfsmitteln bei der Untersuchung seltener Erkrankungen. Die Sammlung von Daten und Patientenproben spielt beim Verständnis von TM und NMO eine entscheidende Rolle, doch um die grundlegende Biologie einer Erkrankung zu verstehen, verwenden Wissenschaftler häufig Tiermodelle einer Erkrankung. Bis heute gibt es keine allgemein anerkannten Tiermodelle für die idiopathische transverse Myelitis (TM) oder die Neuromyelitis optica (NMO). Allerdings gibt es seit Jahrzehnten ein Experimentalmodell der Multiplen Sklerose, das den Namen experimentelle Autoimmun-Enzephalomyelitis (experimental autoimmune encephalomyelitis - EAE) trägt. Das Modell ist nicht vollkommen und repliziert die MS nicht umfassend, hat sich aber in einer Reihe von Experimenten als nützlich erwiesen. Beim Menschen geht man davon aus, dass MS, TM und NMO durch das Immunsystem verursacht werden, das Gehirn, Optikusnerv oder Rückenmark durch Zufall angreift. Bei einer EAE wird das Immunsystem von Mäusen so vorbereitet, dass es Gehirn, Optikusnerv oder Rückenmark angreift. Beim Menschen spielen verschiedene Teile des Immunsystems (z.B. B- und T-Zellen) eine kritische Rolle, die aber in der Pathogenese von MS, TM und NMO unterschiedlich ist.

EAE kann ausgelöst werden durch die Immunisierung von Mäusen mit Myelin-Antigenen<sup>1</sup>. Antigene<sup>1</sup> sind Stoffe, welche die Produktion von Antikörpern durch das Immunsystem<sup>2</sup> gegen sich selbst auslösen. Zu den Antigenen<sup>1</sup>, die das Myelin in der EAE angreifen, gehört das basische Myelinprotein (myelin basic protein - MBP), das Proteolipid-Protein (proteolipid protein - PLP) und das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (myelin oligodendrocyte glycoprotein - MOG). EAE verursacht die Demyelinisierung im Gehirn und Rückenmark von Tieren. Traditionell haben die Untersuchungen gezeigt, dass die T-Helferzellen<sup>3</sup> in der EAE eine Schlüsselrolle spielen, aber die Rolle der B-Zellen<sup>4</sup> in der EAE ist noch unklar. Bei Mäusen erfolgt bei Stimulation eine Aktivierung der T-Zellen oder B-Zellen, aber in der Regel erfolgt keine starke Aktivierung von beiden gleichzeitig.

In ihrem Fachbeitrag von 2006 haben Bettelli et al ein Mausmodell

beschrieben, bei dem EAE bei einer Mehrheit der Mäuse (59%) durch MOG-spezifische B-Zellen<sup>4</sup> und T-Zellen<sup>3</sup> ausgelöst wurde. In diesem Modell wurden, im Unterschied zu anderen, SOWOHL die B- ALS AUCH die T-Zellen gleichzeitig stark mit den auslösenden Proteinen vorbereitet. Um zu diesem Mausmodell zu gelangen, wurden Maus-exprimierende T-Zellen<sup>3</sup>, die das Myelin-Antigen MOG angreifen mit Mäusen gekreuzt, die B-Zellen besitzen<sup>4</sup>, die Antikörper gegen das Myelin-Antigen MOG produzieren. Bei dieser gekreuzten Mäusezucht tritt EAE im Durchschnitt 44,1 Tage nach der Geburt auf und die Sterblichkeitsrate liegt bei 10%. In diesem Mausmodell treten zahlreichere Entzündungsherde auf, die im Rückenmark und in den Optikusnerven konzentriert sind. Die Mäuse wiesen entzündliche Schädigungen im Rückenmark und Optikusnerv auf, aber nicht im Gehirn, und das ähnelt dem Schädigungsmuster, das man bei einer Neuromyelitis optica vorfindet. In diesem Mausmodell kooperierten die T-Zellen<sup>3</sup> und B-Zellen<sup>4</sup>, um diese NMO-ähnliche Erkrankung hervorzurufen. Die MOG-spezifischen T-Zellen<sup>3</sup> trugen zur Produktion größerer Mengen eines MOG-spezifischen Antikörpers<sup>2</sup> bei und die MOG-spezifischen B-Zellen<sup>4</sup> halfen den T-Zellen<sup>3</sup> dabei, sich zu verbreiten und zu aktivieren.

Die Autoren konstatieren, dass das Zusammenspiel zwischen der erhöhten Produktion von Antikörpern<sup>2</sup> und der Reaktion der MOG-spezifischen T-Zelle<sup>3</sup> die EAE bei den Mäusen hervorgerufen haben kann. Es bleibt unklar, warum bei diesen Mäusen eine NMO-ähnliche Verteilung der Schädigungen auftrat, doch die Autoren stellten diesbezüglich fest, dass sich im Optikusnerv mehr MOG-RNA befand als im Rückenmark und im Rückenmark mehr MOG-RNA als im Gehirn, was erklären könnte, warum sich die Schädigungen in diesem Modell vorwiegend im Optikusnerv und im Rückenmark befinden.

Dieser Artikel beschreibt ein Erscheinungsbild, das auf erschreckende Weise dem einer NMO ähnelt, sich aber nicht auf die anti-Aquaporin4-Pathologie gründet, die das vorgeschlagene Krankheitsmodell für NMO darstellt. Seit seiner Veröffentlichung ist in mehreren Beiträgen ein NMO-ähnliches Erscheinungsbild in Menschen mit anti-MOG-Antikörpern dokumentiert worden. Wenn dieses Mausmodell nicht auf Patienten mit Anti-AQP4-Antikörpern anwendbar ist, so ist es vielleicht als Modell für eine NMO-ähnliche Erkrankung nützlich, die auf einem anderen Antigen basiert. Dieses

Modell erinnert uns daran, dass zwei verschiedene Patienten (oder, in diesem Fall, Tiere) sehr ähnliche Erscheinungsformen aufweisen können, diesen aber unterschiedliche Ursachen zu Grunde liegen. Das mag für NMO, TM und sogar MS zutreffen. Tiermodelle sind für vielerlei Dinge nützlich. Die Entwicklung eines verlässlichen Modells für TM wäre ein Fortschritt für das Forschungsgebiet.

#### Definitionen (der staatlichen US-Forschungsagentur National Institutes of Health - NIH)

- 1 **Antigen:** Ein Antigen ist jeder Stoff, der ursächlich dafür verantwortlich ist, dass ein Immunsystem Antikörper gegen sich selbst produziert. Das Antigen kann ein externer, aus der Umwelt kommender Stoff sein, z.B. Chemikalien, Bakterien, Viren oder Pollen. Das Antigen kann auch im Körperinneren entstehen, so bakterielle Toxine oder Gewebezellen.
- 2 **Antikörper:** Ein Antikörper ist ein Protein, das vom Immunsystem des Körpers produziert wird, wenn es die Antigene genannten schädlichen Stoffe entdeckt. Als Beispiele für Antigene kann man Mikroorganismen (Bakterien, Pilze, Parasiten und Viren) sowie Chemikalien nennen. Antikörper können auch produziert werden, wenn das Immunsystem irrtümlicherweise gesundes Gewebe als schädliche Substanz ansieht (Autoimmunerkrankung).
- 3 **T-Zellen:** T-Zellen sind eine Art Lymphozyt. Lymphozyten sind weiße Blutzellen (Leukozyten). Die T-Zellen helfen dem Körper Krankheiten oder schädliche Stoffe zu bekämpfen, indem sie Zellen angreifen, die durch Antikörper gekennzeichnet sind.
- 4 **B-Zellen:** B-Zellen sind eine Art Lymphozyt. Sie sind Bestandteil des Immunsystems. Die B-Zellen funktionieren, indem sie Antikörper genannte Stoffe in die Körperflüssigkeiten abgeben.

*Originalbeitrag: Bettelli E, Baeten D, Jäger A, Sobel RA, Kuchroo VK. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-specific T and B cells cooperate to induce a Devic-like disease in mice. J Clin Invest. 2006;116(9): 2393-402.*