Mikrobilogisches Bild angefärbter
Immunzellen im Gehirn eines MS Patienten

Therapieforschung für MS-Kranke e.V.

Die Aufgabe des gemeinnützigen, eingetragenen Vereins „Therapieforschung für Multiple Sklerose-Kranke“ ist die Unterstützung unmittelbar patientenbezogener Forschung mit besonderem Fokus auf die Verbesserung der Therapiemöglichkeiten bei der Multiplen Sklerose.

Die Multiple Sklerose (MS), an der in Deutschland mehr als 200.000 und weltweit geschätzt 2,5 Millionen Menschen erkrankt sind, bedeutet für die Betroffenen eine große Belastung und stellt auch Ärzte und Forscher vor große Herausforderungen.

Zu den **Besonderheiten der MS** gehören unter anderem die Verschiedenheit der Verlaufsformen und Symptomatik sowie die völlige Ungewissheit, wie sich die Krankheit beim Einzelnen entwickeln wird. Hinzu kommen die vielen ungelösten Fragen zur Krankheitsentstehung und zu den Krankheitsmechanismen und somit auch zu einer ursächlichen Therapie.

Die Betroffenen

erkranken meist in jungen Jahren, um das 30. Lebensjahr herum, aber auch schon Jugendliche und in seltenen Fällen sogar Kinder können an MS erkranken. Seltener wird MS auch bei Menschen im höheren Lebensalter erstmalig diagnostiziert. Die Lebenserwartung ist nicht wesentlich eingeschränkt. Die MS verläuft am Anfang meistens in sogenannten Schüben. Zu den typischen Symptomen gehören zum Beispiel Gefühlsstörungen, Sehstörungen, Lähmungserscheinungen oder Gleichgewichtsstörungen und sehr häufig die so genannte „Fatigue“, eine krankhafte Erschöpfbarkeit. Aber auch andere Funktionen des zentralen Nervensystems (d.h. Gehirn und Rückenmark) können gestört sein.

In vielen Fällen bilden sich die Symptome eines Schubes zunächst weitgehend zurück (Remission). Aber es bleibt die quälende Ungewissheit, wann

der nächste Schub kommt. Mit den Jahren steigt zudem das Risiko, dass sich bleibende Behinderungen entwickeln.
Bei vielen MS Kranken verwandelt sich der zunächst schubförmige Verlauf mit den Jahren in eine sekundär progrediente Verlaufsform, bei der die Behinderung schleichend zunimmt. Bei einem kleinen Prozentsatz der Betroffenen verläuft die MS von vorneherein progredient, man spricht dann von primär progredienter MS.

Auch wenn die beklemmende Aussicht, dauerhaft auf einen Rollstuhl angewiesen zu sein, für den größeren Teil der MS Kranken glücklicherweise nicht zutrifft, lässt sich der Verlauf im Einzelfall leider nicht vorhersagen. Diese Unsicherheit und die bange Frage: „wie geht es mir morgen und wie sieht meine Zukunft aus?“ gehört zu den besonders belastenden Grundproblemen dieser Krankheit.

Medizinisch

wird die MS heute als eine sogenannte „Autoimmun-Erkrankung“ angesehen. Dies bedeutet, dass das körpereigene Abwehrsystem gewissermaßen “versehentlich“ das eigene Gewebe angreift. Ursächlich spielen zu einem geringeren Anteil die Vererbung, zu einem größeren Anteil jedoch äußere Einflüsse eine Rolle, wie zum Beispiel Vitamin D-Mangel, Viruserkrankungen (Epstein-Barr-Virus) und bestimmte Verhaltensweisen wie z.B. Rauchen, die jeweils eine gewisse, wenn auch nicht entscheidende Rolle als Risikofaktoren spielen. Zu den auslösenden Ursachen und zu den Mechanismen, wie sich die Krankheit entwickelt, sind noch sehr viele Fragen offen.

Therapeutisch

gibt es heute eine Reihe von Medikamenten, die den Krankheitsverlauf zwar positiv beeinflussen können, zum Teil allerdings unter Inkaufnahme erhebliche Nebenwirkungen. Bei einem Teil der behandelten Patienten kann damit eine Verringerung der Schübe und, wenn auch in geringerem Maße, eine Verlangsamung der Behinderungszunahme erreicht werden. Ein endgültiger Stillstand oder gar eine dauerhafte Heilung der MS sind mit den verfügbaren Therapien noch nicht möglich.

Aus Sicht der **Forschung**

sind noch zahlreiche Fragen zu beantworten:

1. Die Ursachen und Mechanismen der MS als Grundlage für die Entwicklung gezielter Therapien sind noch unzureichend bekannt.
2. Die gewebeschädigenden Mechanismen als Grundlage für die Entwicklung so genannter „neuroprotektiver“ Therapien – also von Medikamenten, die Schäden vorbeugen oder zurückbilden – sind kaum erforscht.
3. Labortests zur sicheren Unterscheidung der verschiedenen Typen und Stadien der MS gibt es bisher nicht.
4. Test zur Beurteilung der aktuellen Krankheitsaktivität befinden sich zurzeit noch in der Erprobungsphase.
5. Die Erforschung der Wirkungsmechanismen bestehender Therapien als Grundlage für die Entwicklung besserer Medikamente erfordert weitere Anstrengungen.
6. Frühzeitige Aussagen oder gar Vorhersagen, ob ein Patient auf eine be stimmte Therapie anspricht, sind bisher allenfalls in Ansätzen möglich.

Die Erforschung dieser Fragen erfordert große Anstrengungen, nicht zuletzt bei der Finanzierung. Für die Finanzierung solcher industrieunabhängiger Forschung müssen Universitäts-Institute externe Fördermittel einwerben, zum Beispiel von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) und vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). Oft reichen diese Mittel jedoch nicht aus, um zum Beispiel die Anschaffung spezieller Apparaturen zu ermöglichen oder den Bedarf an Personal- und Sachmitteln für die MS Forschung vollständig zu decken. Hier unterstützend zu helfen hat sich der Verein „Therapieforschung für Multiple Sklerose-Kranke“ zur Aufgabe gemacht.

Vorrangig sollen folgende **Forschungsziele** vom Verein unterstützt werden:

» Entwicklung neuer Labortests zur Unterscheidung verschiedener Formen der MS

» Tests zur Beurteilung der aktuellen Krankheitsaktivität

» Tests zur Erfassung des individuellen Ansprechens auf verschiedene immunmodulierende Therapien

» Erforschung der Wirkmechanismen bestehender Therapien als Grundlage für die Entwicklung neuer, wirksamerer Therapien

» besseres Verständnis der Ursachen der MS als Grundlage für die Entwicklung neuer immunmodulierender Therapien

» besseres Verständnis der Mechanismen der Nervenzell-Schädigung als Grundlage für die Entwicklung „neuroprotektiver“ Therapien

Seit Gründung des Vereins im Juli 2001 wurden zahlreiche wissenschaftliche Untersuchungen unterstützt. Beispiele der entsprechenden Veröffentlichungen sind unten aufgeführt. Ein weitergehendes Literaturverzeichnis und neuere Ergebnisse der Forschungsgruppen finden Sie auf unserer Homepage:
www.therapieforschung-fuer-ms-kranke.de

Veröffentlichungen (Auswahl)

Souren NY, Gerdes LA, Lutsik P, Gasparoni G, Beltrán E, Salhab A, Kümpfel T, Weichenhan D, Plass C, Hohlfeld R, Walter J. DNA methylation signatures of monozygotic twins clinically discordant for multiple sclerosis. Nat Commun. 2019 10:2094.

Witte ME, Schumacher AM, Mahler CF, Bewersdorf JP, Lehmitz J, Scheiter A, Sánchez P, Williams PR, Griesbeck O, Naumann R, Misgeld T, Kerschensteiner M. Calcium influx through plasma-membrane nanoruptures drives axon degeneration in a model of multiple sclerosis. Neuron 2019; 101:615-624.

Spadaro M, Winklmeier S, Beltrán E, Macrini C, Höftberger R, Schuh E, Thaler FS, Gerdes LA, Laurent S, Gerhards R, Brändle S, Dornmair K, Breithaupt C, Krumbholz M, Moser M,

Krishnamoorthy G, Kamp F, Jenne D, Hohlfeld R, Kümpfel T, Lassmann H, Kawakami N, Meinl E. Pathogenicity of human antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein. Ann Neurol. 2018; 84:315-328.

Locatelli G, Theodorou D, Kendirli A, Jordão MJC, Staszewski O, Phulphagar K, Cantuti-Castelvetri L, Dagkalis A, Bessis A, Simons M, Meissner F, Prinz M, Kerschensteiner M. Mononuclear phagocytes locally specify and adapt their phenotype in a multiple sclerosis model. Nat Neurosci. 2018; 21:1196-1208.

Berer K, Gerdes LA, Cekanaviciute E, Jia X, Xiao L, Xia Z, Liu C, Klotz L, Stauffer U, Baranzini SE, Kümpfel T, Hohlfeld R, Krishnamoorthy G, Wekerle H. Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017; 114:10719-10724.

Brändle SM, Obermeier B, Senel M, Bruder J, Mentele R, Khademi M, Olsson T, Tumani H, Kristoferitsch W, Lottspeich F, Wekerle H, Hohlfeld R, Dornmair K. Distinct oligoclonal band antibodies in multiple sclerosis recognize ubiquitous self-proteins. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016; 113:7864-9.

Zu den aktuellen, vom Verein unterstützten Forschungsprojekten gehören unter anderem:

Progrediente MS (Kerschensteiner):

Eine der größten Herausforderungen bei der Therapie der MS bieten immer noch diejenigen Patienten, die an einer primär oder sekundär progredient verlaufenden MS leiden. Bei diesen Menschen schreitet die Behinderung nicht in Schüben, sondern unaufhaltsam schleichend voran. Im Gegensatz zur schubförmigen MS lässt sich die progrediente MS therapeutisch bisher nur sehr bedingt beeinflussen. Hier stehen nämlich degenerative Prozesse im Vordergrund, im Gegensatz zu den vorwiegend entzündlichen Prozessen bei der schubförmigen MS. Diese degenerativen Prozesse aufzuklären ist das erklärte Ziel der Arbeitsgruppe von Prof. Martin Kerschensteiner. Er und seine Kollegen haben in den letzten Jahren Techniken der „In-Vivo-Mikroskopie“ entwickelt, die es ermöglichen, die Interaktionen von Entzündungszellen und Nervenzellen im lebenden Gewebe sozusagen „live“ zu verfolgen. Dabei konnten bereits bei den bisherigen Untersuchungen ein frühzeitiger Synapsenverlust, ein Kalziumeinstrom in die Zelle durch Risse in der Zellmembran

sowie Funktionsänderungen der so genannten Fresszellen als Ursachen für die Schäden festgestellt werden. Diese und zukünftige Erkenntnisse bilden eine Basis für Entwicklung neuroprotektiver Therapiestrategien, um diesen Schädigungsprozess zu unterbinden oder gar rückgängig zu machen.

Zwillingsforschung (Hohlfeld, Kümpfel, Gerdes):

Bei der Entstehung der multiplen Sklerose spielen sowohl die Erbsubstanz (mit ca. 25 % Anteil) als auch Umweltfaktoren eine Rolle. In dieser Arbeitsgruppe wird seit 2012 eine weltweit einzigartige Kohorte mit 75 genetisch identischen, eineiigen Zwillingspaaren untersucht, von denen jeweils ein Zwilling an MS erkrankt ist, während der andere gesund ist. Zu den zahlreichen Untersuchungen des Projektes gehören unter anderem die genetische Sequenzierung der Darmflora, die bei jedem Menschen individuell verschieden ist, und die einen wichtigen Einfluss auf die Entwicklung unseres Immunsystems ausübt und somit auch bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen wie der MS eine wichtige Rolle spielt. Weitere Faktoren, die zur Krankheitsentstehung beitragen könnten, sind so genannte epigenetische Modifikationen der Erbsubstanz DNA. Diese individuellen, nicht vererbbaren Veränderungen der Erbsubstanz entstehen in bestimmten Geweben und im Blut vermutlich durch Umwelteinflüsse, deren Art und Einfluss in weiterführenden Untersuchungen aufgeklärt werden soll.

Labormarker der MS bei Kindern und Erwachsenen (Meinl, Dornmair):

In den Arbeitsgruppen von Prof. Edgar Meinl und PD Dr. Klaus Dornmair werden modernste immunologische Methoden eingesetzt, um die der MS zugrundeliegenden Autoimmunreaktionen zu analysieren. Schon jetzt zeichnet sich ab, dass dabei ganz verschiedene Arten von Immunzellen beteiligt sind. Ein prominentes Beispiel sind die T-Lymphozyten, die bei der MS einerseits Gehirn und Rückenmark direkt angreifen, und andererseits wichtige Steuerungsfunktionen innerhalb des Immunsystems ausüben. Ein anderes Beispiel sind die B-Lymphozyten, die einerseits schädliche Antikörper produzieren, und andererseits – ebenso wie die T-Lymphozyten – wichtige steuernde (regulierende) Eigenschaften besitzen. Bisher ist weitgehend ungeklärt,

mit welchen Molekülen („Antigenen“) die autoimmunen B-Lymphozyten reagieren. Eine Ausnahme ist das Myelin-Oligodendrozyten-Glykoprotein (abgekürzt MOG), ein Eiweißkörper, der an der Markscheidenbildung im Zentralnervensystem beteiligt ist. In der Arbeitsgruppe von Prof. Edgar Meinl werden Antikörper gegen MOG untersucht. Die Erkenntnisse haben dazu beigetragen, eine Sonderform der MS zu identifizieren, bei der solche Antikörper eine wichtige Rolle spielen. Antikörper gegen MOG finden sich gehäuft bei Kindern mit MS oder und MS-ähnlichen Autoimmunerkrankungen.

Erfolgreiche Forschung braucht wissenschaftliche Begeisterung und Engagement, aber auch finanzielle Förderung. Deshalb bitten wir Sie: unterstützen Sie unseren Verein durch Ihre Spende. Finanzielle Zuwendungen sind steuerbegünstigt.

Bankkonto

Bayerische HypoVereinsbank
IBAN DE26 7002 0270 0000 0883 31
BIC . . . . . HYVEDEMMXXX

Impressum

Therapieforschung für MS-Kranke e.V.
Enzianstraße 6 - 80689 München

DR. NICOLAUS KÖNIG
1. Vorsitzender . . . . . Enzianstraße 6 - 80689 München

TelNr: 49(89) 708516 . . . . . Fax: 49(89) 70059502

email: . . . . . dr.nicolaus.koenig@gmx.de
Internet: . . . . . www.therapieforschung-fuer-ms-kranke.de

Vertretungsberechtigte:
1. Vorsitzender: . . . . . Dr. Nicolaus König
Stellv. Vorsitzender: . . . . . Prof. Dr. Reinhard Hohlfeld
Schriftführer: . . . . . Dr. Dieter Lehner
Schatzmeister: . . . . . Viktor Müller

Vereinsregister: . . . . . Amtsgericht München, VR 71253