

Hauptbetreuer:

Arbeitsgruppe Prof. Weber

Titel des Projektes:

Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitoren im direkten Vergleich auf die Wirksamkeit der Hemmung von Mikroglia

Abstract:

Die Hemmung der Bruton's Tyrosin-Kinase (BTK) ist ein neuer, vielversprechender Therapieansatz für die Multiple Sklerose (MS). Bislang konnte gezeigt werden, dass durch BTK Hemmung ein signifikanter Rückgang von akuten MS Schüben erreicht werden kann. Dies wird vor allem auf eine Hemmung peripherer B Lymphozyten zurückgeführt, da BTK bei der B Zell-Rezeptor vermittelten Aktivierung eine zentrale Rolle spielt.

In der Pathogenese der MS wird die Entstehung von Schüben auf einen Einstrom peripherer Immunzellen in das ZNS zurückgeführt, auf die eine akut entzündliche ZNS Läsion folgt. Neben dieser fokal-entzündlichen Schubaktivität laufen nach neuerer Erkenntnis parallel diffus-entzündliche Entzündungsvorgänge innerhalb des ZNS ab, bei denen insbesondere der chronischen Aktivierung residenter Zellen wie Mikroglia und Astrozyten eine zentrale Rolle zugeordnet wird. Diese ZNS intrinsischen Entzündungsvorgänge stellen klinisch wiederum das pathophysiologische Korrelat der schleichenden MS Progredienz dar, für die es bislang keine wesentlichen therapeutischen Optionen gibt.

Studien unserer Arbeitsgruppe haben gezeigt, dass die Hemmung von BTK zu einer verminderten Mikroglia Aktivierung führt und somit ein potentieller therapeutischer Ansatz zur Kontrolle der chronischen MS Progredienz darstellen könnte.

Die derzeitige hohe Entwicklungsrate von neuen BTK Inhibitoren und das ausführliche Testen ihrer verschiedenen Eigenschaften zeigt das enorme Potential das in diesem Ansatz gesehen wird.

Im Rahmen des ausgeschriebenen Projektes wollen wir eine vergleichende Studie der vielversprechendsten BTK Inhibitoren Evobrutinib, Fenebrutinib und Tolebrutinib auf die Hemmung der Mikroglia in vitro durchführen

Perspektivisch sind diese Untersuchungen von äußerst wichtiger Bedeutung, da wie erwähnt bislang keines der zugelassenen MS Medikamente eine gesicherte Wirksamkeit auf progrediente Entzündungsvorgänge innerhalb des ZNS nachweisen kann. Damit wäre die Entwicklung eines Mikroglia-hemmenden MS Präparates eine wesentliche Bereicherung des therapeutischen Armamentariums.

In unserem Labor sind alle benötigten Methoden und Protokolle und etabliert. Die Untersuchung erfolgt an murinen Mikroglia Zellen.