DIE ROLLE DER B-ZELLEN BEI DER MULTIPLEN SKLEROSE

Prof. Dr. med. Martin S. Weber
Institut für Neuropathologie, Klinik für Neurologie, Universitätsmedizin Göttingen

VNR: 2760909011320170018 | Gültigkeit: 01.10.2021 – 01.10.2022

1 EINLEITUNG

Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch-entzündliche, demyelinisierende und neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS), die sich meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr manifestiert [Montalban et al. 2018]. In Deutschland leiden mehr als 250.000 Betroffene an einer MS [Hemmer et al. 2021], dabei sind Frauen etwa dreimal so häufig betroffen wie Männer [Filippi et al. 2018].

Generell können vier klinische Verlaufsformen bzw. Stadien der MS unterschieden werden: das klinisch isolierte Syndrom (CIS), die schubförmig remittierende MS (RRMS), die sekundär progrediente MS (SPMS) und die primär progrediente MS (PPMS). In der Frühphase ist die Erkrankung in den meisten Fällen durch einen schubförmigen Verlauf charakterisiert und die im Rahmen der Schübe auftretenden neurologischen Defizite können sich vollständig oder unvollständig zurückbilden. Entzündungsbedingte Schädigungen der Hirnsubstanz beeinträchtigen sensorische, motorische oder kognitive Fähigkeiten. Während das Gehirn zu Beginn der MS aufgrund seiner Regenerationsfähigkeit und durch Plastizitätsreserven häufig noch in der Lage ist, diese Einschränkungen zu kompensieren, nimmt diese Kompensationsfähigkeit mit zunehmender Erkrankung ab, sodass es zu einem irreversiblen Fortschreiten der Behinderungsprogression und damit einhergehend dem Verlust von Alltagskompetenzen kommt. Unbehandelt geht die RRMS innerhalb eines Zeitraums von zwei Jahrzehnten bei den meisten Patienten in eine SPMS über, ein klinisches Krankheitsbild, gekennzeichnet durch eine irreversible Behinderungsprogression, die unabhängig von Schubereignissen erfolgt [Filippi et al. 2018, Montalban et al. 2018].

Eindeutige Auslöser für die Entstehung der Erkrankung konnten bislang nicht identifiziert werden, aber sowohl genetische Faktoren als auch Umweltfaktoren sind in der Diskussion. Eine wesentliche ursächliche Rolle in der Pathologie der MS spielt das Immunsystem. Während früher angenommen wurde, dass die MS vor allem eine rein T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankung darstellt, ist in den letzten Jahren auch die Rolle der B-Zellen bei der Pathogenese in den Fokus gerückt. Ziel dieser CME-Fortbildung ist es, ein besseres Verständnis für die Rolle der B-Zellen in der Pathogenese der MS zu vermitteln.

2 IMMUNSYSTEM

Das Immunsystem besteht aus zwei wesentlichen Komponenten: der angeborenen sowie der adaptiven (erworbenen) Immunität. Das angeborene Immunsystem sorgt für eine schnelle, jedoch wenig spezifische Reaktion auf das Eindringen von infektiösen Organismen. Zu den wichtigsten Zellen gehören hierbei die sich typischerweise in der Peripherie befindlichen Makrophagen, Granulozyten, dendritischen Zellen, Mastzellen und natürlichen Killerzellen (NK-Zellen). Mikroglia gehören ebenfalls zum angeborenen Immunsystem und stellen ZNS-residente Makrophagen-ähnliche Zellen dar. Die Aktivierung des angeborenen Immunsystems trägt u. a. zur Aktivierung des adaptiven Immunsystems bei. Im Gegensatz zu den Reaktionen des angeborenen Immunsystems benötigen die Komponenten des adaptiven Immunsystems nicht nur wenige Stunden, sondern mehrere Tage, um sich zu entwickeln. Dafür bilden diese eine länger anhaltende, Invasoren-spezifische Abwehr [Murphy, Weaver 2018]. Einen Überblick über die verschiedenen Phasen der Immunantwort bietet Tabelle 1.

Tabelle 1: Phasen der Immunantwort; modifiziert nach [Murphy, Weaver 2018].

Phasen der Immunantwort			
Reaktion		**Normaler Zeitpunkt nach der Infektion für den Beginn der Reaktion**	**Dauer der Reaktion**
Angeborene Immunantwort	Entzündung, Komplementaktivierung, Phagozytose und Zerstörung des Pathogens	Minuten	Tage
Adaptive Immunantwort	Wechselwirkung zwischen antigenpräsentierenden dendritischen Zellen und antigenspezifischen T-Zellen; Antigenerkennung; Anheftung; Ko-Stimulation; Proliferation und Differenzierung der T-Zellen	Stunden	Tage
	Aktivierung antigenspezifischer B-Zellen	Stunden	Tage
	Bildung von T-Effektorzellen und T-Gedächtniszellen	Tage	Wochen
	Wechselwirkungen von T-Zellen mit B-Zellen; Bildung von Keimzentren; Bildung von B-Effektorzellen (Plasmazellen) und B-Gedächtniszellen; Antikörperproduktion	Tage	Wochen
	Auswandern der Effektorlymphozyten aus den peripheren lymphatischen Organen	Wenige Tage	Wochen
	Vernichtung der Pathogene durch T-Effektorzellen und Antikörper	Wenige Tage	Wochen
Immunonlogisches Gedächtnis	Stabilisierung der B- und T-Gedächtniszellen und Aufrechterhalten eines hohen Antikörperspiegels im Serum oder in den Schleimhäuten; Schutz vor einer erneuten Infektion	Tage bis Wochen	Möglicherweise ein Leben lang

T- und B-Lymphozyten mit ihrem enormen Repertoire an hochspezifischen T-Zell- bzw. B-Zell-Rezeptoren sind die zellulären Vertreter der adaptiven Immunität, bei der zwischen zellvermittelter und humoraler Immunität unterschieden wird. Die zellvermittelte Abwehr erfolgt durch Zellen (vor allem T-Lymphozyten), während die humorale Immunabwehr im Wesentlichen durch Antikörper vermittelt wird. Die Aktivierung der zellvermittelten Immunantwort erfolgt, wenn T-Lymphozyten mit Antigenen unter spezifischen stimulierenden Bedingungen in Kontakt kommen. Antigene werden von antigenpräsentierenden Zellen (*antigen presenting cell*, APC) mithilfe spezieller Oberflächenproteine, den Haupthistokompatibilitätskomplexen (*major histocompatibility complex*, MHC), dargeboten. In den meisten Fällen stellen dendritische Zellen die APC dar, aber in bestimmten Situationen können auch Makrophagen und B-Zellen als APC fungieren. Durch die Präsentation des Antigens sowie ko-stimulierender Moleküle erfolgt die Aktivierung naiver T-Zellen im Lymphknoten. Daraufhin erfolgt die klonale Vermehrung der T-Zellen, deren T-Zell-Rezeptorvarianten den jeweiligen Komplex aus MHC und Antigen erkennen können. Im Anschluss an die Differenzierung in Effektorzellen kann sich dann eine Population langlebiger, antigenspezifischer Gedächtniszellen entwickeln. Nach ihrer Aktivierung töten T-Zellen entweder direkt infizierte Zellen (zytotoxische T-Zellen), liefern als T-Helferzellen Signale (z. B. für B-Zellen) oder unterdrücken als regulatorische T-Zellen (Treg) die Aktivität von anderen Lymphozyten und unterstützen so die Kontrolle der Immunantwort [Murphy, Weaver 2018].

Während T-Zellen die zelluläre Komponente der zellvermittelten adaptiven Immunität sind, stellen B-Zellen den zentralen Zelltyp der humoralen Immunität dar. Nachdem ein Antigen unter spezifischen stimulatorischen Bedingungen an den B-Zell-Rezeptor gebunden hat, bildet der Lymphozyt durch Proliferation und Differenzierung Plasmazellen, welche wiederum antigenspezifische Antikörper produzieren. Die Bindung der Antikörper an ihr entsprechendes Antigen führt u. a. zur Aktivierung von Phagozyten und dem Komplementsystem und somit zur Eliminierung der Antigene [Murphy, Weaver 2018]. Eine detailliertere Beschreibung zur Immunbiologie der B-Zellen findet sich in Kapitel 3.

3 IMMUNBIOLOGIE DER B-ZELLEN

Der Reifungsprozess der B-Zellen erfolgt in zwei Phasen: einem antigenunabhängigen Prozess im Knochenmark und einer antigenabhängigen Phase im peripheren lymphoiden Gewebe (Abbildung 1) [Dalakas 2008].
B-Zellen entstehen im Knochenmark aus hämatopoetischen Stammzellen und reifen dort antigenunabhängig zunächst zu Pro-B-Zellen, Prä-B-Zellen und anschließend zu unreifen B-Zellen, die membranständiges Immunglobulin M (IgM) als B-Zell-Rezeptor exprimieren [Dalakas 2008, Rahmanzadeh et al. 2018]. B-Zellen mit Rezeptoren für Autoantigene (körpereigene Antigene) werden aufgrund der zentralen Toleranz größtenteils beseitigt, bevor sie vollständig reifen können [Murphy, Weaver 2018]. Nach dieser Selektion verlassen die unreifen B-Zellen das Knochenmark und entwickeln sich in den sekundären lymphatischen Organen (z. B. Lymphknoten, Milz) zu reifen naiven B-Zellen, die neben IgM zusätzlich IgD als B-Zell-Rezeptor exprimieren. Kommt es zu einem Antigenkontakt, internalisieren die B-Zellen das Antigen und präsentieren dessen Fragmente anschließend über den MHC-II-Rezeptor. In seltenen Fällen findet nach Internalisierung des Antigens bereits eine T-Zell-unabhängige Aktivierung der B-Zelle statt, die daraufhin Antikörper produziert. In den meisten Fällen migrieren die B-Zellen jedoch in den Grenzbereich zwischen T-Zell- und B-Zell-Zone eines Lymphknoten-Follikels. Dort kommt es dann durch Interaktion mit den T-Zellen zur B-Zell-Aktivierung. Die gegenseitige Stimulation der B- und T-Zellen führt bei einem Teil der B-Zellen zur Differenzierung in Ig-pro-

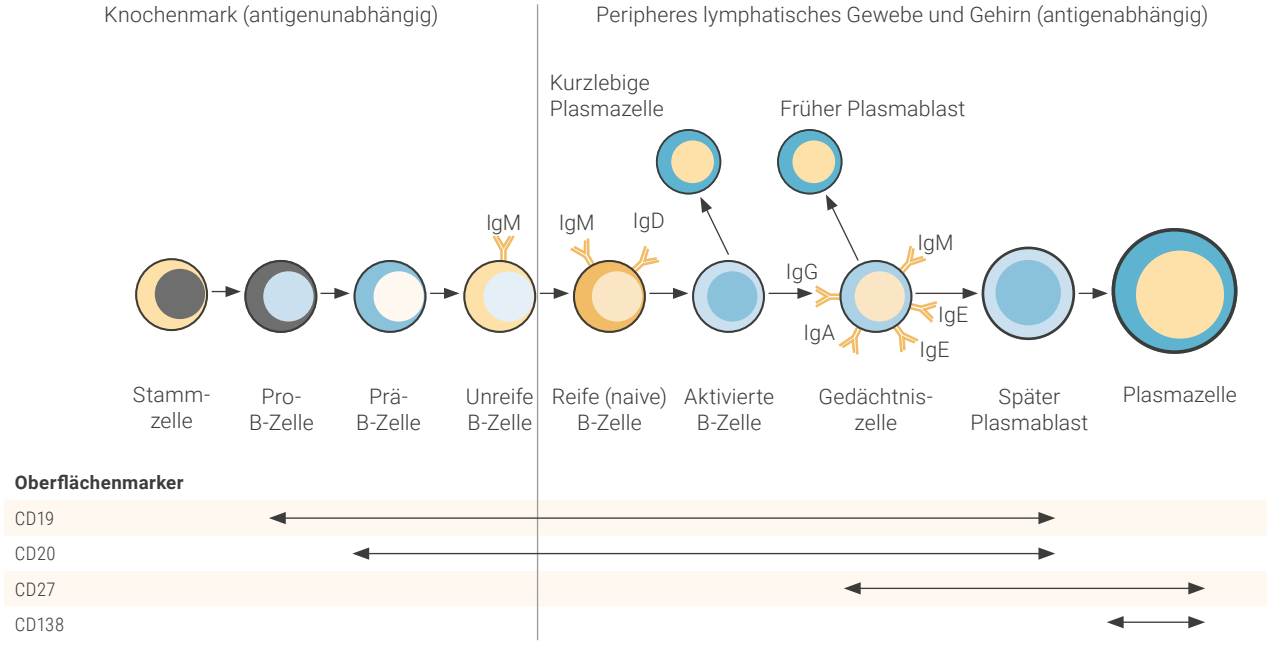

Abbildung 1: Reifungsstufen von B-Zellen; modifiziert nach [Dalakas 2008].

duzierende kurzlebige Plasmazellen, welche für die unmittelbare Antikörperproduktion gegen Pathogene verantwortlich sind. Andere aktivierte B-Zellen migrieren zurück in das Zentrum der Follikel und bilden dort ein Keimzentrum. In der Keimzentrumsreaktion durchlaufen die B-Zellen unterschiedliche Modifikationen, zu denen die Affinitätsreifung durch somatische Hypermutation und der Antikörper-Klassenwechsel gehören. Während alle naiven B-Zellen IgM und IgD auf ihrer Oberfläche exprimieren, kommt es im weiteren Verlauf zu einem Wechsel der Immunglobulinklasse (IgG, IgA oder IgE). Als Folge von Mutation, Reifung und Selektion differenzieren die antigenspezifischen B-Zellen zu langlebigen antikörperproduzierenden Plasmazellen oder zu B-Gedächtniszellen. Letztere sind für die langanhaltende Immunität verantwortlich, welche in der Folge einer Erkrankung oder nach einer Impfung entsteht. Bei einem erneuten Kontakt mit dem Pathogen differenzieren sich die Gedächtniszellen leicht zu Plasmazellen, die wieder Antikörper mit hoher Antigenspezifität produzieren [Murphy, Weaver 2018, Rahmanzadeh et al. 2018].
Neben ihrer Rolle bei der Antikörperproduktion haben B-Zellen weitere Aufgaben. So fungieren sie als äußerst effektive APC. Dabei sind sie 100 – 1.000-mal potenter als dendritische Zellen und Makrophagen und auch bei geringer Antigenkonzentration sehr effektiv. In ihrer Rolle als APC regulieren sie somit die Aktivierung von T-Zellen. Darüber hinaus sekretieren B-Zellen verschiedene pro- bzw. anti-inflammatorische Zytokine, um die Immunantwort zu stimulieren oder zu dämpfen.

Mithilfe von Oberflächenmarkern (*clusters of differentiation*, CD) können die verschiedenen Reifungsstufen der B-Zellen voneinander unterschieden werden. CD19 und CD20 sind Marker der heranreifenden B-Zellen und befinden sich auf den B-Zell-Differenzierungsstadien, jedoch nicht auf Stamm- und nicht auf Plasmazellen (Abbildung 1) [Dalakas 2008]. Die Funktion von CD20 ist nicht genau verstanden, wird jedoch mit der Regulation des Calcium-Einstroms in die Zelle während der B-Zell-Aktivierung in Verbindung gebracht [Cragg et al. 2005]. Charakteristisch für Gedächtniszellen ist die Expression von CD27, während CD138 lediglich von Plasmazellen exprimiert wird [Dalakas 2008]. Ein Überblick über verschiedene B-Zell-Untergruppen und deren Funktionen ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: B-Zell-Untergruppen nach Oberflächenmarker und Funktion charakterisiert; modifiziert nach [BD Biosciences 2014, Kaminski et al. 2012].

B-Zell-Untergruppe	Oberflächenmarker	Funktion
Pro-B-Zelle	$IgM^{-}CD10^{+}CD19^{+}CD24^{+}CD34^{+}CD38^{+}$	Vorläuferzellen
Prä-B-Zelle	$IgM^{-}CD10^{+}CD19^{+}CD20^{+}CD24^{+}CD34^{-}CD38^{+}$	Vorläuferzellen
Unreife B-Zelle	$IgM^{+}CD10^{+}CD19^{+}CD20^{+}CD21^{+}CD24^{++}CD27^{-}CD34^{-}$ $CD38^{++}CD40^{+}$	Vorläuferzellen, eventuell Produktion von anti-inflammatorischem Interleukin-10
Reife (naive) B-Zelle	$IgD^{+}CD10^{-}CD19^{+}CD20^{+}CD21^{+}CD22^{+}$ $CD23^{+}CD24^{+/niedrig}CD27\text{-}CD38^{+/niedrig}$	Vorläuferzellen
Aktivierte B-Zelle	$IgM^{+}IgD^{+}CD19^{+}CD20^{+}CD25^{+}CD27^{+}$ $CD30^{+}CD69^{+}CD80^{+}CD86^{+}CD135^{+}$	
Plasmablast	$IgD^{-}CD19^{+}CD20^{-}CD27^{++}CD38^{++}CD138^{-}$	Antikörperproduktion
Plasmazelle	$IgD^{-}CD19^{-}CD20^{-}CD27^{+}CD38^{++}CD138^{+}$	Antikörperproduktion
Gedächtniszellen		Antigenpräsentation
Doppelt negativ	$IgD^{-}CD27^{-}$	Können (pro-inflammatorische) T-Zell-Antwort auslösen; Produktion pro-inflammatorischer Zytokine [Claes et al. 2016]
Non switched	$IgD^{+}CD27^{+}$	
IgM *only*	$IgM^{+}IgD^{-}CD27^{+}$	
Switched	$IgM^{-}IgD^{-}CD27^{+}$	
Regulatorische B-Zellen	$IgM^{++}IgD^{+}CD1d^{++}CD5^{+}CD19^{+}CD21^{+}CD24^{++}$	Sekretion anti-inflammatorischer Zytokine

4 DIE BETEILIGUNG DES IMMUNSYSTEMS IM VERLAUF DER MS

Die Pathogenese der Schübe ist durch eine zentrale Rolle des erworbenen Immunsystems charakterisiert. Parallel hierzu besteht eine ZNS-intrinsische Entzündung unter primärer Beteiligung des angeborenen Immunsystems, welche später im progredienten Verlauf in den Vordergrund rückt (Abbildung 2).

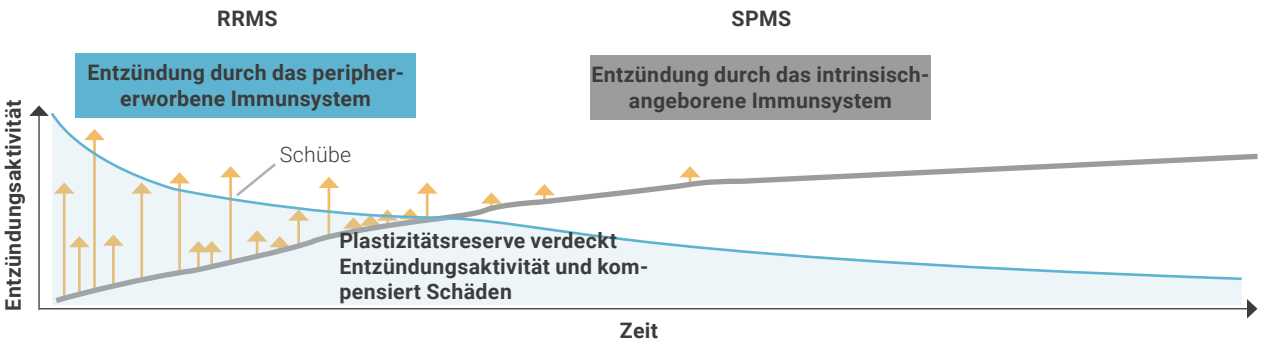

Abbildung 2: Peripher- und ZNS-intrinsisch-induzierte Entzündung und Bedeutung des erworbenen und angeborenen Immunsystems bei der RRMS und SPMS.

Im Allgemeinen kommt es bei der MS zunächst zu Immunzellinteraktionen in der Peripherie, woraufhin eine Infiltration autoreaktiver Immunzellen in das ZNS erfolgt. Während normalerweise Toleranzmechanismen die Aktivierung von Lymphozyten gegen körpereigene Antigene verhindern, scheinen T- und B-Zellen diesen Mechanismen bei der MS zu entgehen. Dabei sind vermutlich die peripheren Immuntoleranznetzwerke bei der Lymphozyten-Aktivierung gestört, nicht jedoch die zentrale Immuntoleranz bei der Immunzellreifung. So verhindern normalerweise Prozesse wie die Suppression durch Treg, Anergie und Deletion die Aktivierung autoreaktiver Lymphozyten in den sekundären Lymphorganen [Dendrou et al. 2015, Filippi et al. 2018]. Mögliche Gründe für diese Störung können auf dysfunktionelle Treg-Zellen, eine Resistenz der Lymphozyten gegen die Toleranzinduktion [Dendrou et al. 2015] und/oder eine Störung des MIF(Makrophagen-migrationsinhibierender Faktor)-Signalwegs zurückzuführen sein [Rijvers et al. 2018]. In der Folge kommt es zu einer Aktivierung von Lymphozyten in der Peripherie, die körpereigenes Protein erkennen können. Den aktivierten Immunzellen wird schließlich durch die Expression von Adhäsionsmolekülen, Chemokinen und Matrix-Metalloproteinasen die Transmigration über die Blut-Hirn-Schranke ermöglicht. Im ZNS erfolgt die Reaktivierung und Differenzierung der Lymphozyten gegen ZNS-Antigene, was sowohl durch direkte als auch indirekte Effekte zu einer fokalen Demyelinisierung und neuronalen Schädigung führt. Die Zell-Infiltration in der frühen Phase der MS ist besonders durch CD8+ T-Zellen, B-Zellen sowie aktivierte Makrophagen charakterisiert. Diese *De-novo*-Infiltration von Immunzellen ins ZNS korrespondiert mit den typischen im MRT erkennbaren fokalen inflammatorischen Läsionen sowie klinischen Schüben [Dendrou et al. 2015, Filippi et al. 2018].

Die Pathologie der Schübe ist durch eine Störung der Blut-Hirn-Schranke und die typischen fokalen, inflammatorischen Läsionen gekennzeichnet, welche eine starke Infiltration durch Lymphozyten und Makrophagen aufweisen. Diese Pathologie ändert sich mit fortschreitender Krankheitsprogression. Andere Läsionstypen sowie fortschreitende diffuse Schäden in der normal erscheinenden weißen Substanz (*normal-appearing white matter*, NAWM) und in der grauen Substanz sowie neurodegenerative Vorgänge prägen den weiteren Verlauf der Erkrankung. Derzeitige Erkenntnisse weisen darauf hin, dass bereits früh während der MS ZNS-residente (Mikroglia und Astrozyten) und eingewanderte Zellen des angeborenen Immunsystems aktiviert werden. Mit zunehmender Krankheitsprogression gewinnt das angeborene Immunsystem an Bedeutung. Die schubunabhängige Progression der MS ist dabei durch eine anhaltende Entzündung im ZNS bei mehr oder weniger geschlossener Blut-Hirn-Schranke charakterisiert. Es kommt vermutlich nur noch vereinzelt zum Einwandern von Immunzellen aus der Peripherie ins ZNS, die fokalen Läsionen gehen zurück. Hingegen ist die chronische Aktivierung von Mikroglia ein zentraler Prozess bei der Schädigung des Hirngewebes von Patienten mit SPMS, aber auch B-Zellen spielen durch die Bildung ektopischer B-Zell-Follikel im ZNS während der Progression weiterhin eine relevante Rolle (s. Kapitel 5) [Dendrou et al. 2015].

5 DIE ROLLE DER B-ZELLEN BEI DER MS

Traditionell wurde die MS als T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankung angesehen. Inzwischen ist jedoch bekannt, dass auch die B-Zellen eine relevante Rolle spielen. So sind die Funktionen der B-Zellen bei Patienten mit MS verändert und dies hat Auswirkungen auf die Pathophysiologie der MS. Mindestens vier spezifische Funktionen der B-Zellen scheinen bei der MS eine Rolle zu spielen: Antikörperproduktion, Antigenpräsentation, Zytokinproduktion sowie die Bildung ektopischer B-Zell-Follikel in den Meningen (Abbildung 3). Im Folgenden werden die einzelnen Aspekte näher erläutert.

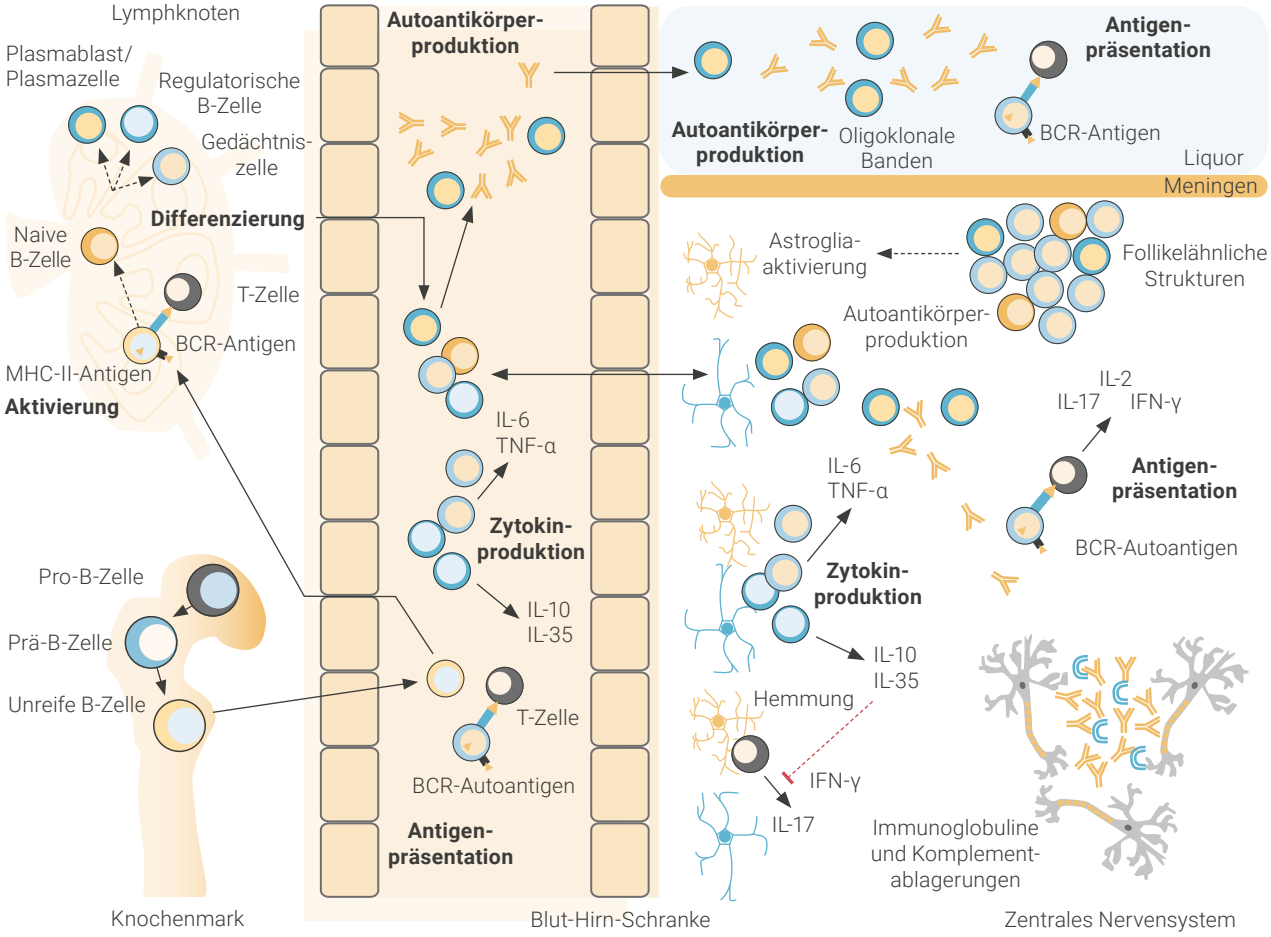

Abb. 3: Rolle der B-Zellen bei der MS-Pathogenese; modifiziert nach [Moreno Torres, Garcia-Merino 2017].

Antikörperproduktion

Der Nachweis oligoklonaler Banden (*oligoclonal bands,* OCB) im Liquor (*cerebrospinal fluid,* CSF) ist ein diagnostisches Kennzeichen der MS und Indiz dafür, dass es bei Patienten mit MS im ZNS zu einer anormalen Produktion von Immunglobulinen kommt (intrathekale Antikörperproduktion). Mehr als 95 % der MS-Patienten weisen oligoklonale Immunglobuline, insbesondere IgG, auf [Villar et al. 2005]. IgM-OCB treten in geringerer Häufigkeit auf, sind jedoch mit einer höheren Krankheitsaktivität assoziiert [Villar et al. 2002]. Untersuchungen deuten darauf hin, dass die intrathekalen Ig vermutlich von B-Zellen im CSF produziert werden (Abbildung 3), da die Proteome der CSF-Ig mit den Ig-Transkiptomen von CSF-lokalisierten B-Zellen übereinstimmen [Obermeier et al. 2008]. Während bei gesunden Individuen nur selten B-Zellen im CSF beobachtet wurden, konnte bei MS-Patienten eine erhöhte Anzahl von reifen B-Zellen und kurzlebigen Plasmablasten im CSF nachgewiesen werden [Cepok et al. 2005], wobei eine hohe Anzahl an B-Zellen mit einer schnelleren Krankheitsprogression korrelierte [Cepok et al. 2001].

Die intrathekalen B-Zellen weisen Anzeichen für somatische Hypermutation und klonale Expansion auf [Beltran et al. 2014, Qin et al. 1998, Qin et al. 2003], was darauf hindeutet, dass diese Zellen eventuell im ZNS eine Keimzentrumsreaktion mit antigengesteuerter Reifung durchlaufen. Weitere Daten deuten jedoch darauf hin, dass die Produktion der differenzierten B-Zellen nicht auf einen rein intrathekalen Prozess zurückzuführen ist. Studien konnten zeigen, dass B-Zellen die Blut-Hirn-Schranke überwinden und zwischen ZNS und Peripherie migrieren können [Bankoti et al. 2014, Eggers et al. 2017, Palanichamy et al. 2014, Stern et al.

2014, von Büdingen et al. 2012]. Dies könnte bedeuten, dass die klonale Expansion der B-Zellen hauptsächlich in der Peripherie und erst anschließend eine Migration in das ZNS stattfindet [Li et al. 2018]. Welche Bedeutung die Migration der B-Zellen hat und welche Funktionen diese Zellen auf beiden Seiten der Blut-Hirn-Schranke ausüben, ist derzeit noch nicht im Detail bekannt und Gegenstand der laufenden Forschung. Die Ko-Lokalisation von Ig und Komplementablagerungen in aktiven MS-Läsionen spricht dafür, dass von B-Zellen produzierte Antikörper an der Gewebsschädigung im ZNS beteiligt sind [Genain et al. 1999]. Diese Annahme wird durch Daten aus *Ex-vivo*- und *In-vitro*-Modellen gestützt. Hier konnte gezeigt werden, dass Antikörper, die aus dem CSF von MS-Patienten isoliert wurden, eine komplementabhängige Demyelinisierung und axonale Schädigungen hervorrufen [Blauth et al. 2015, Elliott et al. 2012]. Bisher ist jedoch noch unklar, gegen welche Antigene sich die Antikörper richten. Eine Hypothese ist, dass die B-Zellen unspezifisch aktiviert werden und dadurch die Wahrscheinlichkeit einer Antikörperantwort gegen neurotrope Viren (Rubella, Masern und Varizellen) ansteigt [Reiber et al. 1998]. Eine andere Annahme ist, dass die B-Zellen durch spezifische Antigene aktiviert werden und sich die entstehenden Autoantikörper gegen ZNS-Strukturen wie Myelin, Astrozyten und Neuroglia richten. Während einzelne Studien bei MS-Patienten solche Autoantikörper nachweisen konnten [Brennan et al. 2011, Derfuss et al. 2019, Srivastava et al. 2012], wurden diese Ergebnisse in anderen Studien nicht bestätigt [Kuhle et al. 2007, Probstel et al. 2016].

Antigenpräsentation

B-Zellen sind nicht nur Vorläufer für Plasmazellen, sondern modulieren auch die Funktion von T-Zellen durch Antigenpräsentation und Ko-Stimulation. Im Vergleich zu anderen APC (z. B. dendritische Zellen oder Makrophagen), die Antigene relativ unspezifisch aufnehmen, können B-Zellen spezifische Antigenproteine über ihren B-Zell-Rezeptor erkennen, aufnehmen, prozessieren und anschließend über den konstitutiv exprimierten MHC-II-Rezeptor präsentieren [Häusser-Kinzel, Weber 2019]. Im Kontext der MS wurde in Tiermodellen gezeigt, dass bei B-Zell-spezifischen MHC-II-Knock-Out-Mäusen keine experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis (EAE; Tiermodell für MS) induziert werden konnte [Molnarfi et al. 2013], was auf die relevante Rolle der B-Zellen als APC unabhängig von der Antikörperproduktion bei der MS hinweist. Antigenaktivierte B-Zellen sind äußerst effiziente APC und insbesondere bei geringen Antigenkonzentrationen die wichtigste Ressource an APC [Rivera et al. 2001]. Mittels des MHC-II-Rezeptors werden die prozessierten Antigenpeptide den T-Zellen präsentiert und die T-Zellen zur Differenzierung aktiviert (Abbildung 3). Besonders effektiv ist dieser Vorgang, wenn die B- und T-Zellen dasselbe Antigen erkennen (kognate Interaktion) [Li et al. 2018].

Neben der Antigenpräsentation spielen von B-Zellen exprimierte ko-stimulierende Moleküle, wie z. B. CD40, CD80 oder CD86, eine wesentliche Rolle für die T-Zell-Antwort. In Abhängigkeit dieser Signale differenzieren die T-Zellen entweder zu pro-inflammatorischen oder regulatorischen T-Zellen. So führt ein starker Zellkontakt zwischen CD40 auf der B-Zelle und dem CD40-Liganden auf der T-Zelle zu einem pro-inflammatorischen T-Zell-Profil, während ein schwacher molekularer Kontakt hingegen eine regulatorische T-Zell-Aktivität hervorruft [Martin et al. 2010]. B-Zellen von Patienten mit aktiver MS weisen erhöhte Mengen an CD40 [Mathias et al. 2017] und CD80 [Genc et al. 1997] auf, Moleküle, die mit einem pro-inflammatorischen T-Zell-Profil assoziiert sind.

Zytokinproduktion

Neben dem direkten Zellkontakt können B-Zellen auch eine Vielzahl von Zytokinen sezernieren und somit die interzelluläre Kommunikation beeinflussen. Dies ist insbesondere relevant, da die T-Zell-Aktivierung nicht nur von Antigenpräsentation und ko-stimulierenden Molekülen, sondern auch von dem umgebenden Zytokinmilieu abhängig ist. B-Zellen können sowohl pro- als auch anti-inflammatorische Zytokine produzieren (Abbildung 3). Durch die Sekretion dieser Zytokine regulieren B-Zellen die Aktivität anderer Immunzellen. Pro-inflammatorisch wirkende B-Lymphozyten, die die Zytokine Interleukin(IL)-6, Tumor-Nekrose-Faktor(TNF)-α, Lymphotoxin(LT)-α oder Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierenden Faktor (GM-CSF) sezernieren, können so z. B. die Differenzierung zu pro-inflammatorischen TH17-Zellen fördern und die

Bildung regulatorischer T-Zellen unterdrücken. Durch die Produktion von anti-inflammatorischen Zytokinen wie IL-10, IL-35 sowie *Transforming Growth Factor* (TGF)-β können B-Zellen hingegen die Entwicklung von TH2-Zellen fördern und die Aktivität von APC wie dendritischen Zellen und Makrophagen eindämmen [Rahmanzadeh et al. 2018]. Während antigenaktivierte B-Zellen hauptsächlich pro-inflammatorische Zytokine sezernieren, produzieren antigennaive B-Zellen sowie Plasmablasten und Plasmazellen relevante Mengen anti-inflammatorischer Zytokine [Häusser-Kinzel, Weber 2019].

B-Zellen von MS-Patienten weisen im Vergleich zu gesunden Kontrollen ein erhöhtes pro-inflammatorisches Zytokinprofil auf. Die Zellen sezernieren erhöhte Mengen an pro-inflammatorischen Zytokinen wie IL-6, TNF-α, LT-α und GM-CSF [Bar-Or et al. 2010, Barr et al. 2012, Li et al. 2015]. Die Sekretion des anti-inflammatorischen Zytokins IL-10 von regulatorischen B-Zellen ist hingegen vermindert, wie eine *Ex-vivo*-Analyse offenlegte [Duddy et al. 2007]. Diese Daten zeigen, dass die B-Zellen bei MS dereguliert sind.

Bildung ektopischer B-Zell-Follikel in den Meningen

Während die Infiltration der Lymphozyten aus der Peripherie in das ZNS mit den fokalen MS-Läsionen und den klinischen Schüben der Patienten zusammenhängt, scheint die chronische Progression der Krankheit von einer ZNS-intrinsischen Inflammation geprägt zu sein. Eine wichtige Rolle kommt dabei vermutlich der meningealen Inflammation zu, die in den letzten Jahren vermehrt diskutiert wurde. Es wird angenommen, dass sich B-Lymphozyten in den Meningen in follikelähnlichen Strukturen sammeln (Abbildung 3), die in ihrem Aufbau Keimzentren ähneln. Diese tertiären lymphoiden Strukturen weisen neben B-Zellen auch T-Zellen, Plasmazellen und ein Netzwerk an follikulären dendritischen Zellen auf [Serafini et al. 2004] und dienen vermutlich der Aktivierung und erneuten Produktion pro-inflammatorischer B-Zellen. Die follikelähnlichen Strukturen korrelieren mit einem schnelleren Fortschreiten der Erkrankung und finden sich insbesondere bei Patienten mit sekundär progredientem Verlauf der MS. So lassen sie sich bei ca. 40 – 70 % der SPMS-Patienten nachweisen [Magliozzi et al. 2007, Serafini et al. 2004]. Patienten, bei denen diese Follikel nachgewiesen wurden, sind bei Erkrankungsbeginn jünger, erleiden früher eine irreversible Behinderung und sterben in einem jüngeren Alter [Magliozzi et al. 2007].

Auffallend ist, dass sich die Follikel häufig in der Nähe zu subpialen Läsionen befinden, was auf einen Zusammenhang zwischen der meningealen Entzündung und der Progression kortikaler Läsionen schließen lässt und somit auch das klinische Fortschreiten der Erkrankung erklären könnte. Pathologisch zeigt sich bei Patienten mit follikelähnlichen Strukturen eine stärker ausgeprägte kortikale Demyelinisierung, eine erhöhte Mikroglia-Aktivierung sowie die Schädigung von Neuronen, Astrozyten und Oligodendrozyten [Howell et al. 2011, Magliozzi et al. 2007, Magliozzi et al. 2010]. Hierfür ursächlich sind vermutlich lösliche toxische Faktoren, die von den meningealen Entzündungsinfiltraten produziert werden. *In-vitro*-Studien konnten zeigen, dass sich von B-Zellen produzierte lösliche Substanzen neurotoxisch auf Oligodendrozyten und Neuronen auswirken und diese Sekretion unabhängig von der Antikörperproduktion erfolgt [Lisak et al. 2012, Lisak et al. 2017]. In Studien konnten erhöhte Konzentrationen von pro-inflammatorischen Zytokinen wie Interferon-gamma, TNF-α sowie IL-2 und IL-22 im CSF von Patienten mit SPMS nachgewiesen werden, deren Menge mit dem Ausmaß der kortikalen Demyelinisierung assoziiert war [Magliozzi et al. 2018]. Diese Entzündungsfaktoren können entweder direkt oder indirekt durch die Aktivierung von Mikroglia die Demyelinisierung und die Neurodegeneration vorantreiben [Lassmann 2019].

6 THERAPEUTISCHE ANSÄTZE

Das zunehmende Wissen über die Relevanz der B-Zellen bei der MS hat dazu geführt, dass B-Zell-Antikörper in den letzten Jahren verstärkt in den therapeutischen Fokus gerückt sind. Insbesondere das Prinzip der selektiven B-Zell-Depletion ist hierbei von Interesse. Allerdings waren nicht alle Therapieansätze erfolgreich. Atacicept, ein humanes rekombinantes Fusionsprotein, wirkt auf B- und Plasmazellen, während jedoch die B-Gedächtniszellen (CD27+) unbeeinflusst bleiben. Unter Therapie mit Atacicept kam es zu einem signifikanten Anstieg der klinischen Krankheitsaktivität gegenüber Placebo [Kappos et al. 2014]. Diese Studiendaten stützen die Annahme, dass insbesondere die B-Gedächtniszellen eine wesentliche Rolle bei der MS spielen.

Eine der Therapieoptionen stellt die Gruppe der Anti-CD20-Antikörper dar. Wie oben beschrieben handelt es sich bei CD20 um einen Oberflächenmarker, der auf Prä-B-Zellen sowie reifen B-Zellen und B-Gedächtniszellen exprimiert wird, jedoch nicht auf Stammzellen und reifen Plasmazellen [Dalakas 2008]. Die genauen Mechanismen, über die Anti-CD20-Antikörper ihre klinischen Effekte bei der MS ausüben, sind nicht vollständig aufgeklärt, beinhalten jedoch eine Immunmodulation durch die Reduzierung der Anzahl und der Funktion der B-Zellen [Li et al. 2018]. Durch die selektive Depletion der CD20-exprimierenden B-Zellen bleiben die Stamm- und Plasmazellen erhalten und somit auch die erworbene humorale Immunität sowie die Fähigkeit zur B-Zell-Rekonstitution. Dabei unterscheiden sich die B-Zell-Profile vor und nach der Therapie. So stellen nach der Therapie naive und regulatorische B-Zellen die überwiegenden B-Zell-Phänotypen dar, während die Anzahl an B-Gedächtniszellen gering bleibt [Li et al. 2015, Li et al. 2018, Quan et al. 2015]. Zudem kommt es vermutlich zu einer geringeren Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen, während das anti-inflammatorische IL-10 verstärkt produziert wird [Barr et al. 2012, Duddy et al. 2007]. Derzeit sind in Deutschland mit Ocrelizumab und Ofatumumab zwei Anti-CD20-Antikörper zugelassen.

Ocrelizumab ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit schubförmiger MS (RMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung. Zudem kann der Antikörper bei der Behandlung erwachsener Patienten mit früher PPMS zum Einsatz kommen. Ocrelizumab wird initial zweimal im Abstand von zwei Wochen in einer Dosierung von 300 mg intravenös (i. v.) und anschließend alle sechs Monate in einer Dosierung von 600 mg appliziert [Fachinfo 2021].

In den zwei identischen randomisierten Phase-III-Studien OPERA I und OPERA II wurde bei 821 bzw. 835 RRMS-Patienten die Wirksamkeit von Ocrelizumab im Vergleich zu Interferon-beta-1a untersucht. In beiden Studien war die jährliche Schubrate unter Ocrelizumab signifikant niedriger als im Vergleichsarm (jeweils 0,16 vs. 0,29). Auch die Anzahl Kontrastmittel-anreichernder Läsionen war in den Ocrelizumab-Gruppen um 94 % bzw. 95 % geringer. Eine gepoolte Analyse ergab zudem einen niedrigeren Anteil an Patienten mit Behinderungsprogression nach zwölf und 24 Wochen [Hauser et al. 2017].

Ofatumumab ist seit März 2021 zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit RMS mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

Die Zulassung basiert auf Daten aus den beiden doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studien ASCLEPIOS I und II. Diese untersuchten die Wirksamkeit und Sicherheit von 20 mg monatlich subkutan (s. c.) verabreichtem Ofatumumab gegenüber einmal täglich 14 mg oralem Teriflunomid bei 1.882 Erwachsenen mit RMS. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 1,6 Jahre. In den Studien konnte gezeigt werden, dass die jährliche Schubrate (primärer Endpunkt) unter Ofatumumab signifikant niedriger ausfiel als im Vergleichsarm (I: 0,11 vs. 0,22; II: 0,10 vs. 0,25). Die gepoolte Analyse der Daten ergab zudem einen niedrigeren Anteil an Patienten mit Behinderungsprogression. Auch bei den weiteren sekundären Endpunkten (Anzahl Gadolinium-anreichernder Läsionen, annualisierte Rate neuer oder sich vergrößernder Läsionen bei der T2-gewichteten MRT,

Serumlevel der Neurofilament-Leichtketten) zeigte sich ein Vorteil für Patienten, die mit Ofatumumab behandelt wurden. Bei den Änderungen des Hirnvolumens konnten hingegen keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden [Hauser et al. 2020a]. In einer Post-hoc-Analyse der Daten wurde aufgezeigt, dass fast neun von zehn mit Ofatumumab behandelten Patienten im zweiten Jahr der Behandlung keine Anzeichen von Krankheitsaktivität (NEDA-3 [*No Evidence of Disease Activity*]: keine sechsmonatige bestätigte Behinderungsprogression, keinen Schub, keine neuen/sich vergrößernden T2-Läsionen und keine Gadolinium-aufnehmenden T1-Läsionen) hatten [Hauser et al. 2020b].

Bei Patienten, die mit B-Zell-depletierenden Therapien behandelt werden, kann eine expositionsabhängige Reduktion der IgM- und IgG-Spiegel im Blut auftreten, was wiederum mit einem erhöhten Infektionsrisiko verbunden sein kann [Tallantyre et al. 2018]. Studiendaten zu Ocrelizumab zeigen, dass eine Therapie die IgG-Spiegel über einen Zeitraum von sechs Jahren um durchschnittlich 3 – 4 % pro Jahr reduziert und dies mit einem erhöhten Risiko für schwere Infektionen assoziiert war. Die Gesamtinzidenz schwerer Infektionen war jedoch gering [Derfuss et al. 2019]. In den OPERA-Studien traten unter Ocrelizumab bei 1,3 % der Patienten schwere Infektionen auf, unter Interferon-beta-1a war dies bei 2,9 % der Patienten der Fall [Hauser et al. 2017]. In einem kürzeren Beobachtungszeitraum (durchschnittliche Nachbeobachtungsdauer 18 Monate) konnten Daten der ASCLEPIOS-Studien zeigen, dass die IgG-Spiegel durch eine Behandlung mit Ofatumumab nicht reduziert wurden, die durchschnittlichen Serum-IgM/IgG-Spiegel blieben innerhalb der Referenzbereiche. Es ist möglich, dass sich die beiden zugelassenen Anti-CD20-Antikörper aufgrund der unterschiedlichen Dosierung und Applikation in diesem Punkt unterscheiden. Für Ofatumumab konnte kein offensichtlicher Zusammenhang zwischen verringerten Immunglobulin-Spiegeln und einem erhöhten Risiko für (nicht) schwere Infektionen nachgewiesen werden [de Seze et al. 2020]. In den ASCELPIOS-Studien kam es bei 2,9 % der mit Ofatumumab und bei 1,8 % der mit Teriflunomid behandelten Patienten zu schweren Infektionen [Hauser et al. 2020a].

Die depletierende B-Zell-Therapie wirkt hauptsächlich in der Peripherie. Ob und inwiefern Anti-CD20-Antikörper einen Effekt im ZNS aufweisen, ist noch nicht eindeutig geklärt, aufgrund der Molekülgröße aber eher unwahrscheinlich. Entsprechend relevant ist daher ein frühzeitiger Therapieeinsatz zur Bekämpfung der peripheren Entzündung, um so die Verschiebung zu einer ZNS-intrinsischen Entzündung hinauszuzögern.

7 THERAPEUTISCHER ZEITPUNKT

Aufgrund der im Krankheitsverlauf nachlassenden Regenerationsfähigkeit und Kompensation des Gehirns durch Plastizitätsreserven kommt es mit fortschreitender MS zu einer irreversiblen Behinderungsprogression. Um die Plastizitätsreserve von Patienten mit MS zu erhalten sowie das Risiko einer Progression zu reduzieren, lohnt sich ein frühzeitiger Therapieeinsatz und ist daher von hoher Relevanz. Eine aktuelle Studie zeigt, dass Patienten, bei denen eine Immuntherapie innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung eingeleitet wird, signifikant seltener in die progrediente Phase der Erkrankung übergehen als Patienten, bei denen die Therapie erst später eingeleitet wird. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine Therapieoptimierung, also eine Einstellung auf stärker wirksame MS-Medikamente, innerhalb der ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung ebenfalls weniger häufig in einer SPMS mündet. Patienten, die von vornherein mit hochwirksamen MS-Medikamenten (Fingolimod, Alemtuzumab oder Natalizumab) behandelt werden, weisen zudem ein besseres Outcome auf als diejenigen, die primär mit weniger stark wirksamen Medikamenten (Glatirameracetat oder Interferon-beta) behandelt werden (Abbildung 4) [Brown et al. 2019].

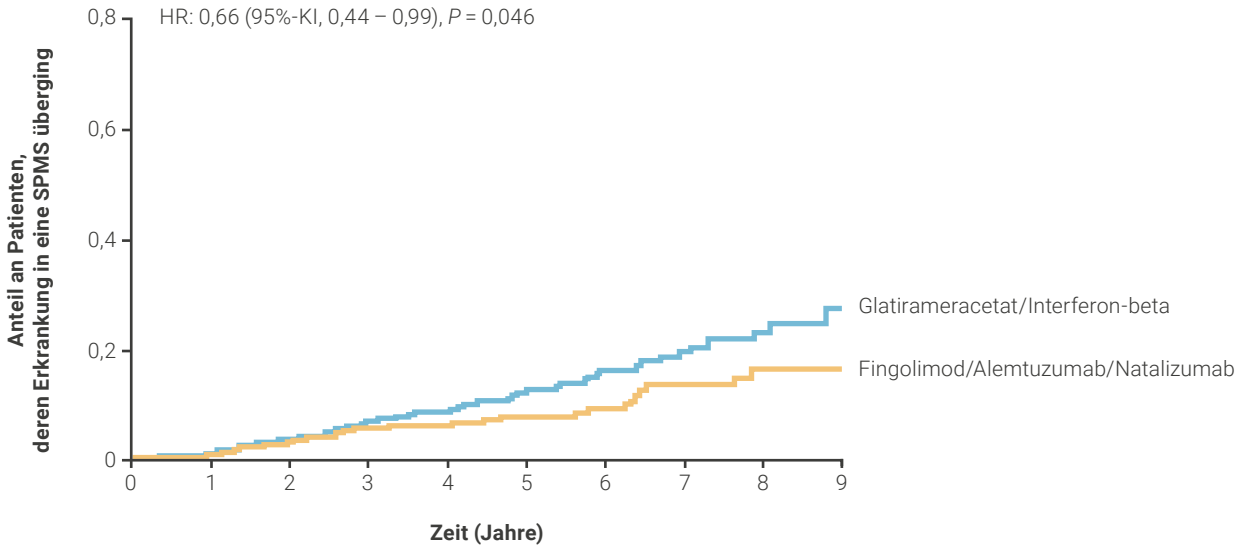

Abb. 4: Der frühzeitige Einsatz hochwirksamer MS-Medikamente mündet signifikant seltener in einer SPMS; modifiziert nach [Brown et al. 2019]. HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall

8 FAZIT

Eine wesentliche ursächliche Rolle in der Pathologie der MS spielt das Immunsystem. Während früher angenommen wurde, dass die MS vor allem eine rein T-Zell-vermittelte Autoimmunerkrankung darstellt, ist in den letzten Jahren auch die Rolle der B-Zellen bei der Pathogenese in den Fokus gerückt. B-Zellen üben eine Vielzahl von Funktionen aus, die alle potenziell an der Pathophysiologie der MS beteiligt sind. Hierzu gehören neben der Produktion von Antikörpern auch die Antigenpräsentation, Zytokinproduktion sowie die Bildung ektopischer B-Zell-Follikel in den Meningen. Derzeit stehen mit Ocrelizumab und Ofatumumab zwei Anti-CD20-Antikörper zur Verfügung, die sich gegen B-Zellen richten. Eine Therapie sollte frühzeitig eingesetzt werden, um so die Progression der Erkrankung mit ihren irreversiblen Folgen für den Patienten hinauszuzögern.

9 LITERATUR

Bankoti J, Apeltsin L, Hauser SL, et al. In multiple sclerosis, oligoclonal bands connect to peripheral B-cell responses. Ann Neurol 2014;75(2):266 – 76

Bar-Or A, Fawaz L, Fan B, et al. Abnormal B-cell cytokine responses a trigger of T-cell-mediated disease in MS? Ann Neurol 2010;67(4):452 – 61

Barr TA, Shen P, Brown S, et al. B cell depletion therapy ameliorates autoimmune disease through ablation of IL-6-producing B cells. J Exp Med 2012;209(5):1001 –10

BD Biosciences. B-Cell Research: Flow cytometry tools for the study of B-cell biology. 2014. https://www.bdbiosciences.com/documents/Bcell_Brochure.pdf, abgerufen am: 29.01.2019

Beltran E, Obermeier B, Moser M, et al. Intrathecal somatic hypermutation of IgM in multiple sclerosis and neuroinflammation. Brain 2014;137(Pt 10):2703 – 14

Blauth K, Soltys J, Matschulat A, et al. Antibodies produced by clonally expanded plasma cells in multiple sclerosis cerebrospinal fluid cause demyelination of spinal cord explants. Acta Neuropathol 2015;130(6):765 – 81

Brennan KM, Galban-Horcajo F, Rinaldi S, et al. Lipid arrays identify myelin-derived lipids and lipid complexes as prominent targets for oligoclonal band antibodies in multiple sclerosis. J Neuroimmunol 2011;238(1-2):87 – 95

Brown JWL, Coles A, Horakova D, et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. JAMA 2019;321(2):175 – 87

Cepok S, Jacobsen M, Schock S, et al. Patterns of cerebrospinal fluid pathology correlate with disease progression in multiple sclerosis. Brain 2001;124(Pt 11):2169 – 76

Cepok S, Rosche B, Grummel V, et al. Short-lived plasma blasts are the main B cell effector subset during the course of multiple sclerosis. Brain 2005;128(Pt 7):1667 – 76

Claes N, Fraussen J, Vanheusden M, et al. Age-associated b cells with proinflammatory characteristics are expanded in a proportion of multiple sclerosis patients. J Immunol 2016;197(12):4576 – 83

Cragg MS, Walshe CA, Ivanov AO, et al. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. Curr Dir Autoimmun 2005;8:140 – 74

Dalakas MC. B cells as therapeutic targets in autoimmune neurological disorders. Nat Clin Pract Neurol 2008;4(10):557 – 67

Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. Nat Rev Immunol 2015;15(9):545 – 58

de Seze J, Or AB, Correale J, et al. Effect of ofatumumab on serum immunoglobulin levels and infection risk in relapsing multiple sclerosis patients from the phase 3 asclepios i and ii trials. IJMSC 2020;22

Derfuss T, Weber M, Hughes R, et al. Serum immunoglobulin levels and risk of serious infections in the pivotal phase III trials of ocrelizumab in multiple sclerosis and their open-label extensions. ECTRIMS, Stockholm 2019

Duddy M, Niino M, Adatia F, et al. Distinct effector cytokine profiles of memory and naive human B cell subsets and implication in multiple sclerosis. J Immunol 2007;178(10):6092 – 9

Fachinfo. 2021. www.fachinfo.de, abgerufen am: 04.05.2021

Eggers EL, Michel BA, Wu H, et al. Clonal relationships of CSF B cells in treatment-naive multiple sclerosis patients. JCI Insight 2017;2(22)

Elliott C, Lindner M, Arthur A, et al. Functional identification of pathogenic autoantibody responses in patients with multiple sclerosis. Brain 2012;135(Pt 6):1819 – 33

Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, et al. Multiple sclerosis. Nat Rev Dis Primers 2018;4(1):43

Genain CP, Cannella B, Hauser SL, et al. Identification of autoantibodies associated with myelin damage in multiple sclerosis. Nat Med 1999;5(2):170 – 5

Genc K, Dona DL, Reder AT. Increased CD80(+) B cells in active multiple sclerosis and reversal by interferon beta-1b therapy. J Clin Invest 1997;99(11):2664 – 71

Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med 2017;376(3):221 – 34

Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. N Engl J Med 2020a;383(6):546 – 57

Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in relapsing multiple sclerosis: analysis of no evidence of disease activity (NEDA-3) from the asclepios I and II trials. IJMSC 2020b;22

Häusser-Kinzel S, Weber MS. The role of b cells and antibodies in multiple sclerosis, neuromyelitis optica, and related disorders. Front Immunol 2019;10:201

Hemmer B. et al., Diagnose und Therapie der Multiplen Sklerose, Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen und MOG-IgG-assoziierten Erkrankungen, S2k-Leitlinie, 2021, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien, abgerufen am: 10.06.2021

Howell OW, Reeves CA, Nicholas R, et al. Meningeal inflammation is widespread and linked to cortical pathology in multiple sclerosis. Brain 2011;134(Pt 9):2755 – 71

Kaminski DA, Wei C, Qian Y, et al. Advances in human B cell phenotypic profiling. Front Immunol 2012;3:302

Kappos L, Hartung HP, Freedman MS, et al. Atacicept in multiple sclerosis (ATAMS): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. Lancet Neurol 2014;13(4):353 – 63

Kuhle J, Pohl C, Mehling M, et al. Lack of association between antimyelin antibodies and progression to multiple sclerosis. N Engl J Med 2007;356(4):371 – 8

Lassmann H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis. Front Immunol 2019;9:3116

Li R, Rezk A, Miyazaki Y, et al. Proinflammatory GM-CSF-producing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. Sci Transl Med 2015;7(310):310ra166

Li R, Patterson KR, Bar-Or A. Reassessing B cell contributions in multiple sclerosis. Nat Immunol 2018;19(7):696 – 707

Limmroth V. Wie viele MS-Patienten gibt es eigentlich in Deutschland? InFo Neurologie 2018;20(2):3

Lisak RP, Benjamins JA, Nedelkoska L, et al. Secretory products of multiple sclerosis B cells are cytotoxic to oligodendroglia in vitro. J Neuroimmunol 2012;246(1 – 2):85 – 95

Lisak RP, Nedelkoska L, Benjamins JA, et al. B cells from patients with multiple sclerosis induce cell death via apoptosis in neurons in vitro. J Neuroimmunol 2017;309:88 – 99

Magliozzi R, Howell O, Vora A, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. Brain 2007;130(Pt 4):1089 – 104

Magliozzi R, Howell OW, Reeves C, et al. A gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. Ann Neurol 2010;68(4):477 – 93

Magliozzi R, Howell OW, Nicholas R, et al. Inflammatory intrathecal profiles and cortical damage in multiple sclerosis. Ann Neurol 2018;83(4):739 – 55

Martin S, Agarwal R, Murugaiyan G, et al. CD40 expression levels modulate regulatory T cells in Leishmania donovani infection. J Immunol 2010;185(1):551 – 9

Mathias A, Perriard G, Canales M, et al. Increased ex vivo antigen presentation profile of B cells in multiple sclerosis. Mult Scler 2017;23(6):802 – 9

Molnarfi N, Schulze-Topphoff U, Weber MS, et al. MHC class II-dependent B cell APC function is required for induction of CNS autoimmunity independent of myelin-specific antibodies. J Exp Med 2013;210(13):2921 – 37

Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult Scler 2018;24(2):96 – 120

Moreno Torres I, Garcia-Merino A. Anti-CD20 monoclonal antibodies in multiple sclerosis. Expert Rev Neurother 2017;17(4):359 – 71

Murphy K, Weaver C. Janeway's Immunbiology, 9. Auflage. W.W. Norton & Company, Inc., 2018

Obermeier B, Mentele R, Malotka J, et al. Matching of oligoclonal immunoglobulin transcriptomes and proteomes of cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. Nat Med 2008;14(6):688 – 93

Palanichamy A, Apeltsin L, Kuo TC, et al. Immunoglobulin class-switched B cells form an active immune axis between CNS and periphery in multiple sclerosis. Sci Transl Med 2014;6(248):248ra106

Probstel AK, Kuhle J, Lecourt AC, et al. Multiple sclerosis and antibodies against KIR4.1. N Engl J Med 2016;374(15):1496 – 8

Quan C, ZhangBao J, Lu J, et al. The immune balance between memory and regulatory B cells in NMO and the changes of the balance after methylprednisolone or rituximab therapy. J Neuroimmunol 2015;282:45 – 53

Qin Y, Duquette P, Zhang Y, et al. Clonal expansion and somatic hypermutation of V(H) genes of B cells from cerebrospinal fluid in multiple sclerosis. J Clin Invest 1998;102(5):1045 – 50

Qin Y, Duquette P, Zhang Y, et al. Intrathecal B-cell clonal expansion, an early sign of humoral immunity, in the cerebrospinal fluid of patients with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. Lab Invest 2003;83(7):1081 – 8

Rahmanzadeh R, Weber MS, Bruck W, et al. B cells in multiple sclerosis therapy-A comprehensive review. Acta Neurol Scand 2018;137(6):544 – 56

Reiber H, Ungefehr S, Jacobi C. The intrathecal, polyspecific and oligoclonal immune response in multiple sclerosis. Mult Scler 1998;4(3):111 – 7

Rijvers L, Melief MJ, van der Vuurst de Vries RM, et al. The macrophage migration inhibitory factor pathway in human B cells is tightly controlled and dysregulated in multiple sclerosis. Eur J Immunol 2018;48(11):1861 – 71

Rivera A, Chen CC, Ron N, et al. Role of B cells as antigen-presenting cells in vivo revisited: antigen-specific B cells are essential for T cell expansion in lymph nodes and for systemic T cell responses to low antigen concentrations. Int Immunol 2001;13(12):1583 – 93

Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, et al. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. Brain Pathol 2004;14(2):164 – 74

Srivastava R, Aslam M, Kalluri SR, et al. Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis. N Engl J Med 2012;367(2):115 – 23

Stern JN, Yaari G, Vander Heiden JA, et al. B cells populating the multiple sclerosis brain mature in the draining cervical lymph nodes. Sci Transl Med 2014;6(248):248ra107

Tallantyre EC, Whittam DH, Jolles S, et al. Secondary antibody deficiency: a complication of anti-CD20 therapy for neuroinflammation. J Neurol 2018;265(5):1115 – 22

Villar LM, Masjuan J, Gonzalez-Porque P, et al. Intrathecal IgM synthesis predicts the onset of new relapses and a worse disease course in MS. Neurology 2002;59(4):555 – 9

Villar LM, Masjuan J, Sadaba MC, et al. Early differential diagnosis of multiple sclerosis using a new oligoclonal band test. Arch Neurol 2005;62(4):574 – 7

von Büdingen HC, Kuo TC, Sirota M, et al. B cell exchange across the blood-brain barrier in multiple sclerosis. J Clin Invest 2012;122(12):4533 – 43

LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Welche Aussage zur Multiplen Sklerose (MS) ist **falsch**?

A) MS manifestiert sich meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr.
B) Männer sind etwa dreimal so häufig betroffen wie Frauen.
C) Derzeit wird zwischen vier klinischen Verlaufsformen der MS unterschieden.
D) Die Frühphase ist in den meisten Fällen durch einen schubförmigen Verlauf charakterisiert.
E) Unbehandelt geht die schubförmig remittierende MS (RRMS) innerhalb von zwei Jahrzehnten bei den meisten Patienten in eine sekundär progrediente MS (SPMS) über.

2. In etwa wie viele **Personen** in Deutschland leiden an einer MS?

A) 10.000
B) 20.000
C) 50.000
D) 120.000
E) 250.000

3. Welcher Zelltyp stellt die wesentliche Komponente der zellvermittelten **adaptiven Immunität** dar?

A) Natürliche Killerzellen (NK-Zellen)
B) B-Zellen
C) T-Zellen
D) Granulozyten
E) Mastzellen

4. Welche Aussage zur Immunbiologie der B-Zellen ist **richtig**?

A) Der Reifungsprozess der B-Zellen erfolgt in drei Phasen.
B) B-Zellen entstehen in den sekundären lymphatischen Organen aus hämatopoetischen Stammzellen.
C) Aufgrund der zentralen Toleranz werden B-Zellen mit Rezeptoren für Autoantigene (körpereigene Antigene) größtenteils beseitigt, bevor sie vollständig reifen können.
D) Alle naiven B-Zellen exprimieren Immunglobulin (Ig) A und E auf ihrer Oberfläche.
E) Plasmablasten sind für die langanhaltende Immunität verantwortlich.

5. Welche B-Zellen sind für die **unmittelbare Antikörperproduktion** gegen Pathogene verantwortlich?

A) Pro-B-Zellen
B) Prä-B-Zellen
C) Unreife B-Zellen
D) Naive B-Zellen
E) Kurzlebige Plasmazellen

6. Welche Oberflächenmarker (*Clusters of Differentiation*; CD) kennzeichnen **heranreifende B-Zellen**?

A) CD19 und CD20
B) CD19 und CD27
C) CD20 und CD27
D) CD20 und CD138
E) CD27 und CD138

7. Welcher Oberflächenmarker ist charakteristisch für **Gedächtniszellen**?

A) CD10
B) CD19
C) CD20
D) CD24
E) CD27

8. Welche Aussage zur Beteiligung des Immunsystems im Verlauf der MS ist **richtig**?

A) Die Pathogenese der Schübe ist durch eine zentrale Rolle des angeborenen Immunsystems charakterisiert.
B) Mit zunehmender Krankheitsprogression gewinnt das erworbene Immunsystem an Bedeutung.
C) Bei Patienten mit MS ist die zentrale Immuntoleranz bei der Immunzellreifung gestört.
D) Die Pathologie der Schübe ist durch die typischen fokalen, inflammatorischen Läsionen gekennzeichnet, welche eine starke Infiltration durch Lymphozyten und Makrophagen aufweisen.
E) Die schubunabhängige Progression der MS ist durch das Einwandern von Immunzellen aus der Peripherie ins ZNS (zentrales Nervensystem) charakterisiert.

9. Welche Aussage zur Rolle der B-Zellen bei der MS ist **falsch**?

A) B-Zellen sind vermutlich für die intrathekale Antikörperproduktion verantwortlich.
B) Eine hohe Anzahl an B-Zellen im Liquor scheint mit einer schnelleren Krankheitsprogression zu korrelieren.
C) B-Zellen von Patienten mit aktiver MS weisen erhöhte Mengen an CD40 und CD80 auf, Moleküle, die mit einem pro-inflammatorischen T-Zell-Profil assoziiert sind.
D) B-Zellen von MS-Patienten sezernieren erhöhte Mengen an pro-inflammatorischen Zytokinen.
E) Patienten mit ektopischen B-Zell-Follikeln in den Meningen sind zu Erkrankungsbeginn älter.

10. Bei welchem zugelassenen MS-Medikament handelt es sich um einen Antikörper gegen B-Zellen?

A) Atacicept
B) Ofatumumab
C) Cladribin
D) Alemtuzumab
E) Natalizumab

IMPRESSUM

AUTOR
Prof. Dr. med. Martin S. Weber
Institut für Neuropathologie,
Klinik für Neurologie,
Universitätsmedizin Göttingen

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS
Erhalt eines Honorars von Novartis Pharma GmbH

REDAKTION & LAYOUT
Dr. Maren Klug & Cristina Garrido
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 2.970,- € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG
Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.