**Titel des Projekts**

Die Rolle von pro-inflammatorischen CD20+ T-Zellen für die Progression der Multiplen Sklerose

während der systemischen, langfristigen CD20+ B-Zell-Depletionstherapie

**Antragstellende**

Karsten Witt, Kaweh Pars, Karin Loser

**Zusammenfassung des Projekts**

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronische, autoimmun-entzündliche des zentralen Nervensystems (ZNS), wobei sowohl die Myelinscheide als auch die Nerven selbst durch das Immunsystem zerstört werden. Pathophysiologisch galt die MS lange als eine T-Zell-vermittelte Erkrankung. Neuere Forschungsarbeiten legten jedoch eine zentrale Rolle von B-Zellen während der Entstehung und Progression der MS nahe, da aktivierte B-Zellen sowohl im peripheren Blut als auch im Liquor von Betroffenen nachgewiesen wurden und sich Antikörper in ZNS-Läsionen detektieren ließen. Dementsprechend führte die Depletion von B-Zellen durch eine monoklonale Antikörpertherapie (anti-CD20; Rituximab, Ocrelizumab oder Ofatumumab) zur Reduktion der ZNS-Läsionen und Frequenz von Schüben. CD20 ist ein Oberflächenrezeptor auf B-Zellen und die Bindung der verabreichten Antikörper an diesen Rezeptor leitet das Absterben der B-Zellen ein. Die Wirkung dieses Therapiekonzepts bei der MS wird dadurch erklärt, dass fehlende B-Zellen weder durch Zytokinsekretion noch als Antigen-präsentierende Zellen autoreaktive T-Zellen aktivieren können und zudem keine Antikörper produziert werden, die sich in ZNS-Läsionen ablagern könnten. Allerdings exprimieren nicht nur B-Zellen CD20, sondern eine insbesondere bei MS Patienten kürzlich beschriebene Subpopulation von T-Zellen, die ebenfalls CD20-positiv ist. Das vorliegende Projekt geht genau dieser Rolle der CD20+ T-Zellen nach, die (i) eine zytotoxische Aktivität aufweisen, (ii) im Liquor von MS-Patienten nachweisbar sind und (iii) nach Stimulation mit ZNS-Antigenen eine hohe Proliferationsrate zeigen. Ziel dieser Arbeit soll es folglich sein, die Population der CD20+ T-Zellen bei MS-Patienten unter Therapie mit monoklonalen anti-CD20 Antiköpern bzw. einer Vergleichstherapie, z.B. Alemtuzumab (anti-CD52) oder Natalizumab (anti-4-Integrin), hinsichtlich der Veränderung ihres Phänotyps und ihrer Funktion (zytotoxische Aktivität, Zytokinsekretion, Migration) zu charakterisieren. Die Untersuchungen sollen sowohl vor Beginn der Therapie (Baseline), als auch unter Einfluss der Therapie und insbesondere nach Erholung der CD20+ Zellpopulationen (unmittelbar vor der Folgeinjektion des Biologikums) durchgeführt werden, wobei in *in vitro* Studien ein besonderes Augenmerk auf die Interaktion von CD20+ B-Zellen und CD20+ T-Zellen gelegt wird.