UNTERSUCHUNG DER ROLLE DES TRYPTOPHANABBAUES ENTLANG DES KYNURENINEWEGES BEI MULTIPLE SKLEROSE (MS) UND ANDEREN ERKRANKUNGEN DES ZENTRALNERVENSYSTEMS : EVALUIERUNG EINES POTENTIELLEN BIOMARKERS FÜR MS



Projektträger:
Karl Landsteiner Gesellschaft

Wissenschaftliche Leitung:
Halina Baran

Forschungsfeld:
Neurologie

Förderinstrument: Projekte Grundlagenforschung

Projekt-ID: LS10-032

Projektbeginn: 01. August 2011

Projektende: folgt

Laufzeit: 36 Monate / beendet

Fördersumme: € 269.999,00

Kurzzusammenfassung:
Die Multiple Sklerose (MS) ist eine entzündliche Erkrankung des Zentralnervensystems, deren Ursache bis jetzt nicht geklärt ist. An Bedeutung gewonnen hat das Wissen über den Tryptophanmetabolismus entlang des Kynureninabbauweges bei neurodegenerativen Prozessen und zuletzt bei neuroinflammatorischen Erkrankungen und es gibt Hinweise, dass der Kynureninmetabolismus eine Rolle bei der Regulation von Autoimmunerkrankungen spielt. Die Behandlung der MS mit ß-Interferon führt zu einer Induktion der IDO und damit zur Synthese neuroaktiver Kynureninmetabolite, die einen potentiellen Impact auf die MS Symptomatik haben. Spezielle Rollen weisen Chinolinsäure und 3-OH-Kynurenin mit neurotoxischen und Kynurensäure mit neuroprotektiven Eigenschaften auf. Kynurensäure wird in Gliazellen mittels KAT's (Kynureninaminotransferasen) aus L-Kynurenin synthetisiert. Unsere Untersuchungen bei chronischer MS zeigten eine markante Abnahme der KAT's Aktivität, was ein Defizit der Neuroprotektion aufzeigen könnte. Bei frisch diagnostizierten MS Patienten fanden wir im Liquor nach MS Schub eine Zunahme der Kynurensäure was für die Gliaaktivierung spricht. Wir entdeckten darüber hinaus, dass der Liquor von Gesunden die Fähigkeit (einen Faktor) für die KAT Blockade besitzt und postulierten diesen als "glia depressing factor" (GDF) mit regulatorischer Kapazität. Unsere ersten Untersuchungen zeigten bei Patienten mit frisch diagnostizierter MS eine Reduktion des GDF, was im Einklang mit der Gliaaktivierung und Plaqueformierung einerseits und der Erhöhung der Kynurensäure andererseits steht.
Ziel des Projektes ist die Untersuchung des Tryptophanmetabolismus entlang des Kynureninabbauweges L-Tryptophan, L-Kynurenin, Kynurensäure, Anthranilsäure, 3-OH-Kynurenin and 3-OH-Anthranilsäure in Serum und Liquor von 800 Patienten mit den Diagnosen MS, klinisch isoliertes Syndrom, akut demyelinisierende Enzephalomyelitis, Neuroborreliose, subkortikal sklerotische Enzephalopathie, akut inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie, diabetische Polyneuropathie, amyotrophe Lateralsklerose und Kontroll-Liquorproben in einer retrospektiven Studie, um das Profil der Tryptophanmetabolitenveränderungen zu charakterisieren. Zum ersten Mal wird der GDF bei angeführten Erkrankungen analysiert, um weitere Merkmale dieser Erkrankungen erkennen zu können. Eine Ratio aus zwei GDF Untersuchungen mit jeweils einer unterschiedlichen Liquorkonzentration könnte sich als MS Biomarker eignen und sollte an 800 Proben hinsichtlich Spezifität und Sensitivität geprüft werden. Es ist festzuhalten, dass bis jetzt ein Biomarker für die MS Diagnostik gesucht wird, der auch von prognostischer Relevanz ist. Mit diesem Projekt kann geprüft werden, ob das Diagnoseverfahren

diesen Kriterien entsprechen könnte. Diese Untersuchungen können Anhaltspunkte für neue Therapieverfahren und Hinweise für den potentiellen Nutzen der Isolierung, Identifizierung und gentechnischen Reproduktion des GDF geben.

Schlüsselbegriffe:
Multiple Sclerose; Tryptophan; Kynurensäure; Kynureninabbauweg; Biomarker; Glia Depresing Factor; Kynureninaminotransferase; neuroinflammatorische Erkrankungen; neurodegenerative Erkrankungen;