

Rückenmarksverletzung : verstärktes Wachstum von Nervenfasern durch Antikörper gegen das Nogo-Protein = Lésions de la moelle épinière : renforcement de la croissance des fibres nerveuses grâce aux anticorps contre la protéine Nogo

Autor(en): **Wahl, Anna-Sophia / Nicoletti, Cecilia**

Objektyp: **Article**

Zeitschrift: **Physioactive**

Band (Jahr): **49 (2013)**

Heft 3

PDF erstellt am: **22.07.2024**

Persistenter Link: <https://doi.org/10.5169/seals-928875>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Inhalten der Zeitschriften. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern.

Die auf der Plattform e-periodica veröffentlichten Dokumente stehen für nicht-kommerzielle Zwecke in Lehre und Forschung sowie für die private Nutzung frei zur Verfügung. Einzelne Dateien oder Ausdrucke aus diesem Angebot können zusammen mit diesen Nutzungsbedingungen und den korrekten Herkunftsbezeichnungen weitergegeben werden.

Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. Die systematische Speicherung von Teilen des elektronischen Angebots auf anderen Servern bedarf ebenfalls des schriftlichen Einverständnisses der Rechteinhaber.

Haftungsausschluss

Alle Angaben erfolgen ohne Gewähr für Vollständigkeit oder Richtigkeit. Es wird keine Haftung übernommen für Schäden durch die Verwendung von Informationen aus diesem Online-Angebot oder durch das Fehlen von Informationen. Dies gilt auch für Inhalte Dritter, die über dieses Angebot zugänglich sind.

Rückenmarksverletzung: verstärktes Wachstum von Nervenfasern durch Antikörper gegen das Nogo-Protein

Lésions de la moelle épinière: renforcement de la croissance des fibres nerveuses grâce aux anticorps contre la protéine Nogo

DR. MED. ANNA-SOPHIA WAHL, DR. CECILIA NICOLETTI

Wachstumsfördernde Antikörper, kombiniert mit Rehabilitationstraining, sollen die funktionelle Erholung nach Verletzungen des ZNS ermöglichen. Was Zürcher Forschenden im Tiermodell bereits gelang, wird aktuell in einer klinischen Studie mit Querschnittpatienten untersucht.

Lange Zeit schrieb man dem adulten Zentralen Nervensystem (ZNS) des menschlichen Körpers wenig Potenzial für Regeneration und Plastizität zu. Insbesondere nach schweren Verletzungen des ZNS wie Querschnittlähmung oder Schlaganfall waren betroffene Patientengruppen mitunter unwiderruflich in ihrem Bewegungs- und Handlungsspielraum eingeschränkt. Fragestellungen nach Veränderungen im Gehirn und Rückenmark nach der Läsion und unter dem Einfluss verschiedener Rehabilitationsstrategien sind zentrale Interessengebiete nicht nur der Klinik, sondern auch der Grundlagenwissenschaften [1].

Funktionsverluste durch Reorganisation kompensiert

Inzwischen wissen wir durch Patientenstudien mit bildgebenden Verfahren (fMRI) wie auch durch Tierexperimente, dass nach grossen Schädigungen des Gehirns und Rückenmarks das ZNS eine bemerkenswerte Fähigkeit entwickelt, Funktionsverluste durch Reorganisation zu kompensieren: Wird ein Hirnareal oder ein Fasertrakt im Rückenmark geschädigt, so übernehmen andere kortikale Gebiete die Aufgaben des nun beeinträchtigten ZNS-Areals [2]. Diese Form der Reorganisation und Kompensation kann vorübergehender oder dauerhafter Natur sein. In unserem Labor – der Arbeits-

Associés à la rééducation, les anticorps favorisant la croissance doivent permettre le rétablissement fonctionnel après des lésions du système nerveux central. Des chercheurs zurichoïses ont déjà réussi à le montrer à partir d'un modèle animal. Cela fait actuellement l'objet d'une étude clinique portant sur des patients paraplégiques.

On a longtemps cru que le système nerveux central (SNC) de l'adulte avait un potentiel de régénération et une plasticité faibles. Après des lésions graves comme une paraplégie ou une attaque cérébrale, les patients se trouvaient irrémédiablement limités dans leur marge de mouvement et leur champ d'action. Les modifications du cerveau et de la moelle épinière consécutives à la lésion et sous l'influence de différentes stratégies de rééducation sont des domaines d'intérêt majeurs pour la clinique tout comme pour les sciences fondamentales [1].

Pertes fonctionnelles compensées par la réorganisation

Grâce à des études réalisées auprès de patients avec des IRM fonctionnelles et aux expériences réalisées sur les animaux, nous savons aujourd'hui qu'après de grosses atteintes du cerveau et de la moelle épinière, le SNC développe une capacité remarquable à compenser les pertes fonctionnelles en se réorganisant. Si une zone du cerveau ou un tractus fibreux est endommagé dans la moelle épinière, d'autres zones corticales remplissent les tâches de la zone concernée au sein du SNC [2]. Cette forme de réorganisation et de compensation peut être de nature temporaire ou durable. Dans le

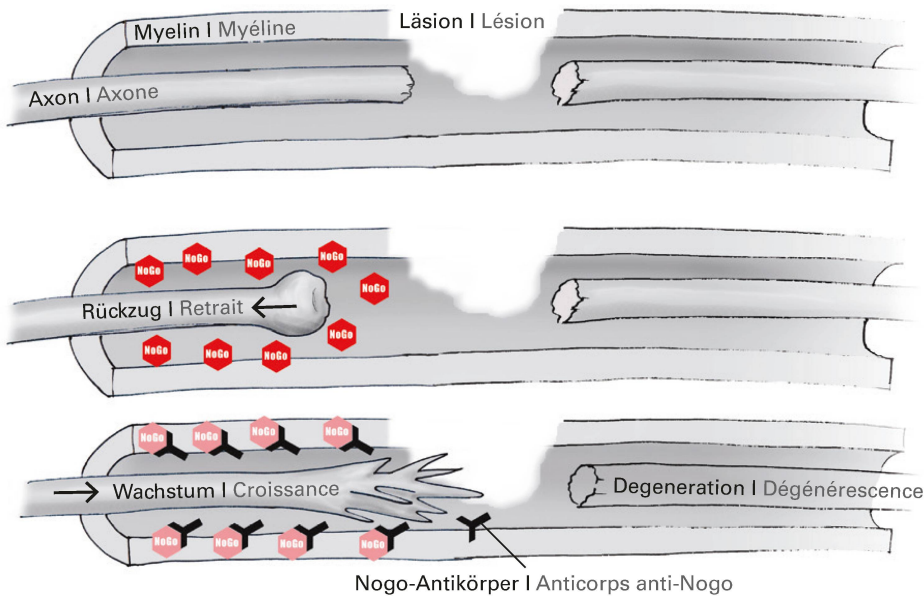


Illustration: Buchli/Schwab [1]

Abbildung 1: Nogo ist ein Eiweiss, das nur im Zentralnervensystem vorkommt und dort die Nervenregeneration hemmt. Ein Antikörper gegen Nogo hingegen bringt geschädigte Nervenfasern wieder zum Wachsen. | Illustration 1: Nogo est une protéine que l'on ne trouve que dans le système nerveux central et qui y freine la régénération nerveuse. En revanche, un anticorps anti-Nogo permet aux fibres nerveuses de croître à nouveau.

gruppe von Professor Martin E. Schwab am Institut für Hirnforschung der Universität und ETH Zürich – konnten wir beispielsweise Folgendes zeigen: Bei einem Schlaganfallmodell in Ratten mit Verletzung des für die Vorderpfoten zuständigen Hirnareals übernimmt das Hinterpfotenareal neu die Innervation und Funktion der Vorderpfoten [3].

Ähnliches findet man in Patientenstudien, wo nach einem grossen Schlaganfall der einen Gehirnhemisphäre die unbeeinträchtigte andere Hemisphäre vermehrt aktiv wird. Wenn folglich bereits Mechanismen zur Regeneration nach Gehirn- und Rückenmarksschädigung angelegt sind, so fragen wir uns: Wie kann durch den richtigen Einsatz von Rehabilitation und Wachstums verstärkenden Faktoren die intrinsische Kapazität des Rückenmarks zur Reorganisation vergrössert werden?

Nogo: das Eiweiss, welches das Wachstum von Nervenfasern im erwachsenen ZNS hemmt

Bereits 1911 führte der berühmte spanische Neurowissenschaftler Santiago Ramon y Cajal Transplantationsexperimente in Kaninchen durch, die auch für uns wegweisend wurden: Cajal konnte zeigen, dass im erwachsenen Organismus verletzte Nervenfasern im zentralen Nervensystem nicht regenerieren. Wurde jedoch ein Stück eines peripheren Nerven in die durchtrennte Hirnrinde eines Kaninchens verpflanzt, so waren die ZNS-Nervenfasern neu in der Lage, auszuwachsen. Gab es also Faktoren im zentralen Nervensystem, die das Nervenwachstum hemmten?

Ende der 80er-Jahre wurde in unserem Labor ein Eiweiss entdeckt, welches das Wachstum von Nervenfasern im erwachsenen ZNS hemmt, das Nogo-Protein. Die Charakteri-

laboratoire du Pr Martin E. Schwab de l'Institut pour la recherche médicale sur le cerveau de l'Université et de l'EPF de Zürich, nous avons pu montrer la chose suivante: chez les rats, dans un modèle d'attaque cérébrale qui entraîne une lésion de la zone du cerveau qui commande les pattes avant, c'est la zone du cerveau qui commande les pattes arrières qui assume par la suite l'innervation et la fonction des pattes avant [3].

On constate le même phénomène dans des études réalisées sur des patients chez qui, après une grave attaque cérébrale d'un hémisphère du cerveau, l'hémisphère resté intact voit son activité augmenter. Si, par conséquent, des mécanismes de régénération se mettent en place après une lésion du cerveau et de la moelle épinière, nous nous essayons de savoir comment il est possible d'augmenter la capacité intrinsèque de la moelle épinière à se réorganiser au moyen d'une bonne utilisation de la rééducation et des facteurs qui renforcent la croissance.

Nogo: la protéine qui freine la croissance des fibres nerveuses dans le SNC de l'adulte

En 1911 déjà, le célèbre neuroscientifique espagnol Santiago Ramon y Cajal a réalisé des expériences de greffe sur des lapins. Même pour nous, elles présentent un caractère éducatif: Cajal a en effet démontré que dans l'organisme adulte, les fibres nerveuses lésées du SNC ne se régénèrent pas. Toutefois, si l'on greffe un morceau d'un nerf périphérique dans le cortex cérébral sectionné d'un lapin, on constate que les fibres nerveuses du SNC sont de nouveau en état de croître. Y avait-il donc des facteurs dans le système nerveux central qui freinaient la croissance des nerfs?

sierung dieses Eiweisses ermöglichte die Herstellung von Antikörpern, die spezifisch an Nogo binden und die wachstumshemmende Wirkung von Nogo aufheben.

Um die Wirkung von Nogo nicht nur in der Zellkultur, sondern im lebenden Organismus zu verstehen, wurden rückenmarksverletzte Ratten und Affen mit Antikörpern gegen Nogo behandelt. Dazu wurden Tiere, welche Nogo-Antikörper verabreicht bekamen, mit Kontrolltieren, die einen unwirksamen Antikörper erhielten, verglichen. Resultat: Die Ratten machten in Abhängigkeit von der Zeit signifikante motorische Fortschritte gegenüber Kontrolltieren, wenn sie mit Nogo-Antikörpern behandelt wurden. Bei der Analyse der Verletzungsstelle waren in mit wirksamen Antikörpern behandelten Ratten Nervenfasern zu sehen, die über die Glianarbe hinauswuchsen, im Gegensatz zu den Nervenfasern bei Kontrolltieren (*Abbildung 1*) [4].

Nogo-Antikörper und Rehabilitationstraining kombiniert

Der Nachweis im Tiermodell war ein Meilenstein auf dem Weg zur therapeutischen Anwendung beim Menschen. Diese findet nun in einer ersten klinischen Studie bei Querschnittpatienten, unter anderem am Universitätsklinikum Balgrist Zürich (aktuell Phase II klinische Studie¹), ihre Erfüllung. Mit der Einführung des Nogo-Antikörpers in der Klinik stellt sich nun für uns verstärkt die Frage, wie der wachstumsfördernde Antikörper mit Rehabilitationstraining kombiniert werden kann. Laufende Tierexperimente in un-

¹ In der Phase II einer klinischen Studie wird das Therapiekonzept überprüft (Proof of Concept, Phase IIa) und die geeignete Therapiedosis gesucht (Dose Finding, Phase IIb). Positive Effekte der Therapie sollten zu beobachten sein.



Anna-Sophia Wahl

Dr. med. **Anna-Sophia Wahl** studierte Medizin und Biologie in Heidelberg, Bern, Boston und New York. Seit 2011 ist sie Teilnehmerin des MD-PhD Programmes der Universität Zürich und beschäftigt sich in der Arbeitsgruppe von Prof. Martin Schwab im Rahmen ihrer naturwissenschaftlichen Promotion mit der neurobiologischen Grundlage von Rehabilitation nach Gehirnschädigung.

La Dr **Anna-Sophia Wahl** a étudié la médecine et la biologie à Heidelberg, Berne, Boston et New York. Depuis 2011, elle participe au programme MD-PhD de l'Université de Zürich et travaille sur les bases neurobiologiques de la rééducation après une atteinte cérébrale au sein du groupe de travail du Pr Martin Schwab dans le cadre de son doctorat en sciences naturelles.

A la fin des années 80, notre laboratoire a découvert une protéine qui entrave la croissance des fibres nerveuses dans le SNC adulte, la protéine Nogo. La caractérisation de cette protéine a permis la production d'anticorps qui se lient spécifiquement à elle et suppriment son effet inhibiteur de croissance.

Pour comprendre l'effet de Nogo dans la culture cellulaire, mais aussi dans l'organisme vivant, nous avons traité des rats et des singes souffrant de lésions de la moelle épinière avec des anticorps anti-Nogo. Nous avons également comparé des animaux à qui l'on donnait des anticorps anti-Nogo avec des animaux témoins auxquels était administré un anticorps inefficace. Résultat: lorsqu'ils étaient traités avec des anticorps anti-Nogo, les rats faisaient des progrès moteurs significatifs par rapport aux animaux témoins. Lors de l'analyse de la zone lésée, on voyait des fibres nerveuses qui se développaient sur la cicatrice gliale chez les rats traités avec des anticorps efficaces, contrairement aux fibres nerveuses des témoins (*illustration 1*) [4].

Anticorps anti-Nogo et rééducation combinés

La preuve apportée dans le modèle animal posait des jalons pour une application thérapeutique chez l'humain. Celle-ci se concrétise aujourd'hui dans une première étude clinique réalisée sur des patients paraplégiques, notamment à la clinique universitaire Balgrist de Zürich (actuellement étude clinique de phase II)¹. Avec l'utilisation de l'anticorps anti-Nogo en clinique, nous sommes encore davantage confrontés à la

¹ Dans la phase II d'une étude clinique, on vérifie le concept thérapeutique (Proof of Concept, phase IIa) et on teste la dose thérapeutique appropriée (Dose Finding, phase IIb). On devrait observer les effets positifs du traitement.



Cecilia Nicoletti

Dr. **Cecilia Nicoletti** studierte Medizinische Biotechnologie in Bologna, Dresden und Berlin. Sie ist seit 2012 Wissenschaftliche Koordinatorin an der Universität Zürich und beschäftigt sich in der Arbeitsgruppe von Prof. Martin Schwab mit organisatorischen und wissenschaftlich gebundenen Aufgaben.

La Dr **Cecilia Nicoletti** a étudié la biotechnologie médicale à Bologne, Dresde et Berlin. Depuis 2012, elle est coordinatrice scientifique à l'Université de Zürich et s'occupe des tâches liées à l'organisation et à la recherche scientifique au sein du groupe de travail du Pr Martin Schwab.

serem Labor deuten darauf hin, dass es höchst relevant für die funktionelle Erholung des Patienten sein könnte, wann und in welcher Form Rehabilitationstraining mit Anti-Nogo-Immunotheapie eingesetzt wird [5].

Literatur | Bibliographie

1. Buchli A und Schwab ME (2006). Querschnittlähmung – Problemstellung und wissenschaftliche Ansätze für eine Therapie. BioFokus Nr. 73.
2. Ghosh A, Haiss F, Sydekum E, Schneider R, Gullo M, Wyss MT, Mueggler T, Baltes C, Rudin M, Weber B and Schwab ME (2010). Rewiring of hindlimb corticospinal neurons after spinal cord injury. Nat. Neurosci. 13: 97–104.
3. Starkey L, Bleul C, Zörner B, Lindau NT, Mueggler T, Rudin M and Schwab ME (2012). Back seat driving: hindlimb corticospinal neurons assume forelimb control following ischemic stroke. Brain. 135: 3265–81.
4. Schnell L, Schwab ME (1990). Axonal regeneration in the rat spinal cord produced by an antibody against myelin-associated neurite growth inhibitors. Nature. 343: 269–72.
5. Maier IC, Ichiyama RM, Courtine G, Schnell L, Lavrov I, Edgerton VR and Schwab ME (2009). Differential effects of anti-Nogo-A antibody treatment and treadmill training in rats with incomplete spinal cord injury. Brain 132: 1426–1440.

question de savoir comment l'anticorps favorisant la croissance peut se combiner avec la rééducation. Les expériences réalisées actuellement sur des animaux dans notre laboratoire indiquent qu'une association de la rééducation et de l'immunotheapie anti-Nogo, mise en place au bon moment et sous une forme appropriée, pourrait s'avérer très pertinente pour le rétablissement fonctionnel du patient [5].

FÜRS LEBEN LERNEN

OSTEOPATHIE – 150 JAHRE
SANFTE MEDIZIN



In 5 Jahren zum

**Master of Science
in Osteopathie**

an Europas führender
Akademie für Osteopathie

The International Academy of Osteopathy

Postfach 662314, 81220 München | Tel. +49 221 130 86 28 | info@osteopathie.eu | www.osteopathie.eu