

Projektbeschreibung Else Kröner Promotionskolleg Schritt 2026

Protektive Effekte von Sphingosin1-Phosphat Signalkaskaden bei Multipler Sklerose

Einrichtung:

Institut für Anatomie, Arbeitsgruppe ProMyelo

Verantwortliche/r Wissenschaftler/in:

Prof. Dr.med. Dr. rer.nat. Markus Kipp
Dr. Hannes Kaddatz
Institut für Anatomie
Gertrudenstr. 9
18057 Rostock
Tel: +49 (0) 381 494 8400
markus.kipp@med.uni-rostock.de

Rationale des Projektes:

Die Multiple Sklerose lässt sich klinisch und pathophysiologisch in zwei Krankheitsphasen unterteilen. In der initialen Phase entwickeln die Patientinnen und Patienten entzündliche, demyelinisierende Läsionen im Zentralnervensystem, die sich klinisch in Form von Schüben manifestieren. Pathophysiologisch beruhen diese Schübe auf einer autoreaktiven Fehlsteuerung des Immunsystems, bei der Immunzellen körpereigene Strukturen des Nervensystems angreifen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung nimmt die Häufigkeit der Schübe häufig ab. Dennoch schreitet die neurologische Beeinträchtigung vieler Patientinnen und Patienten fort, sodass man von einer progressiven Krankheitsphase spricht. Diese Phase ist vor allem durch eine diffuse neurodegenerative Komponente gekennzeichnet, die mit einem Verlust von Oligodendrozyten sowie einer chronischen Aktivierung von Mikrogliazellen einhergeht. Für diese progressive Form der Multiplen Sklerose stehen bislang nur sehr begrenzte therapeutische Möglichkeiten zur Verfügung. In Vorarbeiten konnten wir zeigen, dass Siponimod, ein selektiver Modulator von Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptoren, in verschiedenen Tiermodellen der Multiplen Sklerose signifikante protektive Effekte entfaltet. Die zugrunde liegenden Wirkmechanismen gehen offenbar über die etablierte Modulation von T-Lymphozyten hinaus und umfassen direkte Interaktionen mit Oligodendrozyten sowie möglicherweise Effekte auf deren Differenzierung und Myelinerhalt. In weiterführenden Untersuchungen sollen nun die zugrunde liegenden zellulären und molekularen Mechanismen systematisch charakterisiert sowie die funktionellen Konsequenzen auf Mobilität und Gangmuster analysiert werden.

Arbeitshypothesen:

- Sphingosin-1-Phosphat-Rezeptor Subtyp 5 schützt Oligodendrozyten in Multiple Sklerose Tiermodellen.
- Die Bindung von Liganden an den Sphingosin-1-Phosphat Rezeptor Subtyp 5 entfaltet eine agonistische Wirkung
- Protektive Eigenschaften von Siponimod führt zu einer verbesserten Mobilität der Versuchstiere.

Wichtigste Methoden zur Beantwortung der Hypothesen:

1. Induktion einer experimentellen Demyelinisierung (Cuprizone Modell und Experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis)
2. Histochemie und Immunhistochemie
3. DigiGait®-basierte komplexe Ganganalysen
4. Molekularbiologie (PCR, ELISA, Westernblot)
5. Zellkultur

Wichtigste Veröffentlichungen im Zusammenhang mit dem Projekt:

1. Siponimod supports remyelination in the non-supportive environment. Krüger J, Behrang N, Schliep D, Heinig L, Vankriekelsvenne E, Wigger N, Kipp M. Sci Rep. 2025 Feb 4;15(1):4216
2. Siponimod ameliorates metabolic oligodendrocyte injury via the sphingosine-1 phosphate receptor 5. Behrang N, Heinig L, Frintrop L, Santrau E, Kurth J, Krause B, Atanasova D, Clarner T, Fragoulis A, Joks M, Rudolf H, Meuth SG, Joost S, Kipp M. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022 Oct 4;119(40):e2204509119
3. Mechanism of Siponimod: Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mode of Action. Behrang N, Fischbach F, Kipp M. Cells. 2019 Jan 7;8(1):24