

## Projektzusammenfassung:

### **„Nanoparticle-based autoantigen delivery to Treg-inducing liver sinusoidal endothelial cells enables control of autoimmunity in mice“**

In der gesunden Leber führt die Auslösung von Immunantworten eher zu Immuntoleranz als zu Entzündungsreaktionen. Diese hepatische Immuntoleranz verhindert überschießende Immunreaktionen z.B. gegenüber harmlosen mikrobiellen Komponenten, die über das Pfortaderblut kontinuierlich aus dem Darm in die Leber gelangen.

Die Fähigkeit der Leber, Immuntoleranz zu vermitteln, kann ausgenutzt werden, um Autoimmunerkrankungen auch außerhalb der Leber zu unterdrücken. Im Mausmodell der Multiplen Sklerose, der Experimentellen Autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE), konnten wir zeigen, dass die Expression eines Myelin-Autoantigens als Transgen in der Leber komplett vor dem Ausbruch der Erkrankung schützte. Dieser Schutz basierte auf der Bildung von Myelinantigen-spezifischen regulatorischen T Zellen (Tregs) in der Leber. Als hauptverantwortliche Zellen für die hepatische Generierung von Tregs konnten wir kürzlich die sinusoidalen Endothelzellen der Leber (LSECs) identifizieren.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, auf der Basis dieser Befunde einen Behandlungsansatz zu entwickeln, der die Induktion Autoantigen-spezifischer Tregs in der Leber zur Unterdrückung von Autoimmunerkrankungen erlaubt. Dazu haben wir ein Nanopartikel-basiertes Verfahren entwickelt, das das effiziente und selektive Einschleusen autoantigener Peptide in Treg-induzierende LSECs ermöglicht.

Die Wirksamkeit des Nanopartikel-basierten Behandlungsansatzes wurde im Modell der durch Myelin basisches Protein (MBP) induzierten EAE in B10.PL Mäusen nachgewiesen. Bemerkenswerterweise konnte eine einzige intravenöse Applikation MBP-Peptid-beladener Nanopartikel komplett und anhaltend vor dem Ausbruch der Erkrankung schützen. Dieser Befund wurde in einem unabhängigen zweiten Modell, der durch Myelin Oligodendrozyten Glycoprotein (MOG) ausgelösten EAE in C57BL/6 Mäusen, bestätigt. Auch in diesem Modell konnte eine einzige Behandlung mit MOG Peptid-beladenen Nanopartikeln die Krankheitsauslösung vollständig unterdrücken.

Besonders bemerkenswert ist, dass dieser Nanopartikel-basierte Behandlungsansatz auch zur Therapie bereits bestehender Krankheitsaktivität geeignet ist: Erfolgte die Behandlung bei bereits bestehenden klinischen Symptomen wie Gehstörungen, konnte eine schnelle und substantielle klinische Verbesserung erreicht werden, so dass die behandelten Tiere keine motorische Beeinträchtigung der Hinterläufe mehr aufwiesen. Die mit PBS behandelte Kontrollgruppe hingegen entwickelte im weiteren Verlauf eine Krankheitsprogression mit Lähmung der Hinterläufe.

In der klinischen Anwendung gibt es bislang keine Behandlungsoptionen, die eine spezifische Toleranz gegen die auslösenden Antigene bei Autoimmunerkrankungen erzeugt. Die gängigen Therapien setzen auf generalisierte Immunsuppression, mit der Folge dass nicht nur die unerwünschten Immunreaktionen gegen Selbstantigene, sondern auch die erwünschte Immunität gegen Infektionserreger oder gegen Krebszellen unterdrückt wird. Hinzu kommt, dass trotz Immunsuppression die Krankheitsaktivität oft nur unzureichend gebremst werden kann. Der von uns entwickelte neuartige Behandlungsansatz scheint eine effektive Methode zur Generierung spezifischer Tregs *in vivo* zu sein, der durch spezifische Unterdrückung nur der krankheitstreibenden Immunreaktionen eine kausale Therapie von Autoimmunerkrankungen ermöglichen könnte.

Aufgrund der vielseitigen Beladungsmöglichkeiten der Nanopartikel mit unterschiedlichen Selbst-Antigen Peptiden kann dieser Ansatz als Plattform-Methode zur Antigen-spezifischen Immunsuppression auch bei anderen Autoimmunerkrankungen und chronischen Entzündungserkrankungen, wie Allergien eingesetzt werden. Darüber hinaus ist es möglich, eine personalisierte Krankheitsbehandlung zu erreichen, indem individuell angepasste Peptide verwendet werden, die das jeweilige pathogene Antigenpektrum einzelner Patienten repräsentieren.