

## Fast direct neuronal signaling via the IL-4 receptor as therapeutic target in neuroinflammation

Christina F. Vogelaar\*, Shibajee Mandal\*, Steffen Lerch\*, Katharina Birkner, Jerome Birkenstock, Ulrike Bühler, Andrea Schnatz, Cedric S. Raine, Stefan Bittner, Johannes Vogt, Jonathan Kipnis, Robert Nitsch, Frauke Zipp

*Science Translational Medicine*

**März 2018**

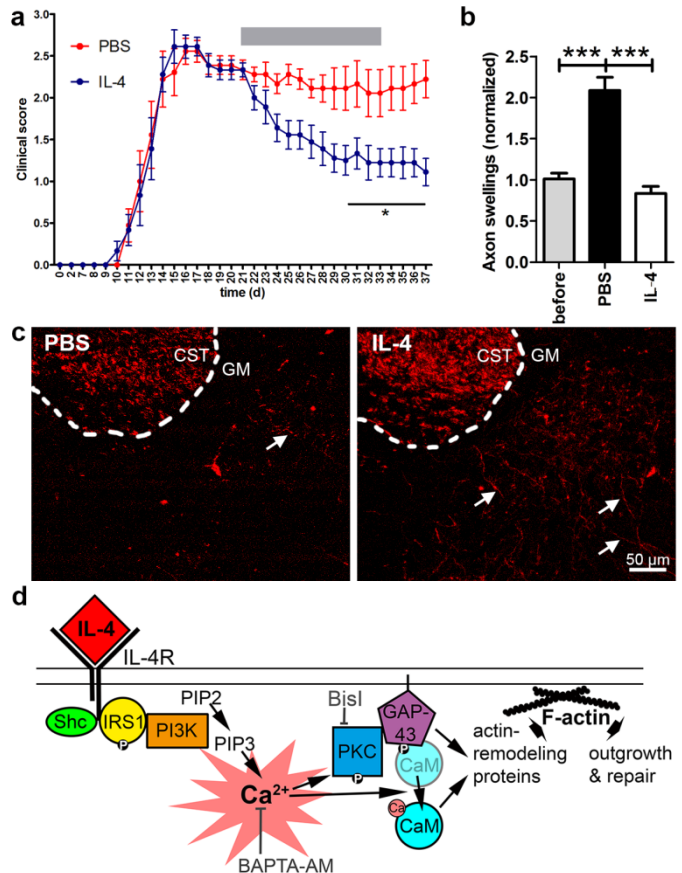
Neurologie Johannes-Gutenberg Universität Mainz, Unimedizin

### Fast direct neuronal signaling via the IL-4 receptor as therapeutic target in neuroinflammation

von C.F. Vogelaar, S. Mandal, S. Lerch  
 editiert von Markus Kipp (LMU München)

Autoimmunerkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS), wie z.B. die Multiple Sklerose (MS), sind durch Entzündungsprozesse und axonalen Schaden charakterisiert. Die fortlaufende axonale Pathologie wird als Hauptursache für Behinderungen während der chronisch progressiven Phase dieser Erkrankung betrachtet. Dabei kommt es zu einer potentiell reversiblen Schwellung der Axone, die zur irreversiblen Degeneration führen kann. Zugelassene MS Medikamente unterdrücken zwar die inflammatorische Komponente der Erkrankung, nicht jedoch die axonale Degeneration. In einer früheren Publikation konnten wir bereits zeigen, dass Interleukin-4 (IL-4)-produzierende T-Lymphozyten einen positiven Effekt bei der Behandlung traumatischer ZNS Schädigungen haben. Dies führte zur Hypothese, dass IL-4 eine Rolle bei der Regeneration von Axonen in neuroinflammatorischen Erkrankungen spielt.

Im MS Mausmodell, der experimentellen autoimmunen Enzephalomyelitis (EAE), wurden Versuchstiere während der chronischen Phase intrathekal oder auch nasal mit IL-4 behandelt. Nach der Behandlung konnten wir eine Verbesserung des klinischen Krankheitsverlaufs beobachten, welche von der neuronalen Expression des IL-4 Rezeptors (IL-4R) abhängig war. Die Behandlung mit IL-4 führte zur Vorbeugung der axonalen Schwellungen im Korkospinaltrakt (CST) und sogar zu vermehrtem Auswachsen der CST Axone. Eine Veränderung der Lymphozyten-infiltration konnte nicht gezeigt werden, was dafür spricht, dass der beobachtete neuroprotektive Effekt von IL-4 nicht von einer Immunmodulation abhängig ist. Darüber hinaus haben wir einen direkten IL-4 Signalweg in Neuronen nachgewiesen, welcher zur Modifizierung des axonalen Zytoskeletts führt. Da der IL-4R in Gewebe von MS Patienten im Bereich von axonalen Schwellungen nachgewiesen werden konnte, stellt die IL-4 Behandlung eine mögliche neue therapeutische Strategie zur Bekämpfung axonaler Schäden in chronisch erkrankten MS Patienten dar.



**IL-4 Effekte im chronischen EAE Modell:** (a) IL-4 Behandlung in der chronischen Phase (grauer Balken) verbessert den EAE Krankheitsverlauf. (b) IL-4 beugt der Ausbildung axonaler Schwellungen vor. (c) Auswachsen von CST Axonen in der grauen Substanz (GM) weist auf eine regenerationsfördernden Wirkung des IL-4 hin. (d) Direkter neuronaler IL-4R Signalweg über IRS1/PI3K/PKC führt durch Aktinpolymerisierung zum axonalen Auswachsen und zur Regeneration

**Weitere Informationen**

University Medical Center  
 Johannes Gutenberg-University Mainz  
 Department of Neurology, Section Neuroimmunology  
 Langenbeckstrasse 1, 55128, Mainz  
 Tineke.vogelaar@unimedizin-mainz.de

**Titelabbildung:**

IL-4 stimuliert Aktinpolymerisierung in dissoziierten kortikalen Neuronen