

DISS. ETH NO. 23891

# **Nogo-A-antibodies as a potential novel therapy for relapsing and progressive Multiple Sclerosis**

A thesis submitted to attain the degree of

DOCTOR OF SCIENCES of ETH ZURICH

(Dr. sc. ETH Zurich)

presented by

Benjamin Victor Ineichen

Doctor of Medicine, University of Zurich

04.01.1987

citizen of Trub BE, Switzerland

accepted on the recommendation of

Prof. Martin Ernst Schwab

Prof. Michael Linnebank

Prof. Roland Martin

2016

# Summary/Zusammenfassung

---

Multiple sclerosis (MS) is the most common neuro-inflammatory disease starting mainly in young adults. The clinical course is defined by an initial phase in which patients are affected by acute neuro-inflammatory bouts followed by a chronic phase in which patients suffer progressive disability and finally become wheelchair bound. Distinct pathomechanistic features are responsible for the overlying clinical presentation: during the acute bouts, inflammatory cells infiltrate the central nervous system (CNS) tissue in a disseminated pattern causing local demyelination and axonal damage. During the progressive phase, chronic demyelination and neurodegeneration are the prevailing mechanisms. Whereas immune-modulating therapies are available for the relapsing disease stage, no therapies are approved for the chronic disease stage even though it is responsible for the progressive increase in disability. Therefore, finding therapies aiming at diminishing neuronal decline, enhancing neuronal regeneration and plasticity as well as enhancing myelin repair to stop or at least slow down disease progression is top priority in neurological research.

This thesis has two aims: in a first part, the potential of the two well-accepted MS animal models lysolecithin and ethidium bromide are to be defined to study therapy-mediated recovery in the two fine motor skill tasks horizontal ladder and single pellet grasping. This is particularly important for novel therapies at the border to clinical translation since patients will ultimately benefit only from therapies which improve overlying function. Our findings suggest that both lysolecithin and ethidium bromide are well suitable MS models to study behavioral deficits and subsequent recovery when using the horizontal ladder task but not the single pellet grasping task.

In a second part, the thesis aims at investigating a Nogo-A neutralizing antibody as a potential novel therapy for MS. An increasing amount of studies suggest the neurite outgrowth inhibitor Nogo-A being critically involved in MS disease progression. However, its exact mode of action in this disease is still unknown, especially regarding its role in remyelination and/or axonal regeneration/plasticity. Thus, it is to be validated whether Nogo-A neutralization qualifies as a therapy for the chronic progressive MS disease stage. This is investigated in this thesis using two MS animal models using behavioral analysis, neuronal tracing, histology and electron microscopy. The data suggests Nogo-A-antibodies as a therapy to promote remyelination, axonal regeneration and overlying functional recovery.

In conclusion, demyelinating MS animal models can be used to assess efficacy of potential therapies on functional recovery. Nogo-A-neutralization qualifies as such a therapy by enhancing neuronal and myelin repair. The time has come for translation of this promising therapy to the clinics.

Multiple Sklerose (MS) ist die häufigste neuroinflammatorische Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS); häufig beginnt diese chronisch Erkrankung bereits im jungen Alter. Klinisch präsentiert sie sich durch einen biphasischen Verlauf: Eine initiale schubförmige Phase gefolgt von einer chronisch-progressiven Phase in dessen Verlauf die Patienten häufig Rollstuhlabhängig werden. Verschiedene pathogenetische Mechanismen sind verantwortlich für diesen klinischen Verlauf: Die akuten Attacken werden ausgelöst durch disseminierte Invasion inflammatorischen Zellen in das ZNS, die zu einer akuten Demyelinisierung führen. Chronische Myelinschäden und Neurodegeneration hingegen sind verantwortlich für die chronisch-progressive Phase. Aktuell sind einzig Therapien für die akute MS-Phase zugelassen, die via Modulierung des Immunsystems wirken; für die chronische Phase hingegen sind keine Therapien zugelassen. Das Finden neuer Therapien, die neuroprotektiv wirken bzw. axonale Regeneration und Plastizität sowie Myelinreparatur fördern ist aus diesen Gründen höchste Priorität in der aktuellen neurologischen Forschung.

Diese These hat zwei Ziele: In einem ersten Teil wird untersucht, ob die zwei häufig verwendeten MS-Tiermodelle Lysolecithin und Ethidiumbromid geeignet sind, Therapie-medierte funktionelle Erholung zu zeigen. Die Resultate zeigen, dass beide Modelle gut geeignet sind, um ein funktionelles Defizit auszulösen, das sich schrittweise erholt. Dieses Defizit kann allerdings nur im *Horizontal ladder task* ausgelöst werden, einem Test, bei dem eine Ratte eine horizontale Leiter überqueren muss, aber nicht im *single pellet grasping* Test, in dem die Ratte ein Zucker-Pellet durch einen Schlitz greifen muss.

In einem zweiten Teil wird in zwei MS-Tiermodellen mittels Verhaltensanalysen, Histologie und Elektronenmikroskopie eine neue mögliche Therapie getestet: Es handelt sich dabei um einen Antikörper gegen das Myelin-assoziierte Protein Nogo-A. Eine zunehmende Menge an wissenschaftlicher Evidenz deutet darauf hin, dass dieses Protein im MS-Krankheitsverlauf negativ involviert ist. Es ist aber nach wie vor nicht bekannt, ob Nogo-A-Neutralisation axonale Regeneration/Plastizität und/oder Myelin-Reparatur fördern kann. Dieses mechanistische Wissen wäre von äusserster Relevanz, um das Indikationsspektrum dieser Antikörper allenfalls auf die chronisch-progressive MS Phase auszuweiten. Die Resultate dieser Arbeit suggerieren, dass Nogo-A-Antikörper in der Tat Myelin als auch axonale Reparatur fördern.

Zusammenfassend zeigen die während dieser Dissertation erhobenen Daten, dass sich demyelinisierende Tiermodelle gut eignen um eine funktionelle Erholung nach Therapie zu zeigen. Nogo-A-Antikörper, als eine solche Therapie, können potentiell als Therapie für akute als auch chronische MS eingesetzt werden im Menschen, da sie Myelin- als auch axonale Regeneration stimulieren.