

Zelltherapie bei rheumatischen Autoimmunerkrankungen

F. Hiepe¹

¹ Medizinische Klinik m. S. Rheumatologie und Klin. Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin & Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin – ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft

In den letzten 2 Jahrzehnten konnten wesentliche Fortschritte in der Behandlung von rheumatischen Autoimmunerkrankungen erreicht werden. Dies ist insbesondere auf die Einführung der Biologika zurückzuführen. Die zur Verfügung stehenden Biologika und immunsuppressiven Medikamente sind jedoch nicht kurativ, sodass die Patienten eine dauerhafte medikamentöse Behandlung benötigen, um die Erkrankung zu unterdrücken. Trotz dieser Fortschritte sprechen ca. 30% der Patienten nicht ausreichend auf die zur Verfügung stehenden Therapien an. Eine Erklärung hierfür ist, dass das immunologische Plasmazell-Gedächtnis nicht durch Immunsuppressiva oder Therapeutika, die die B-Zellen depletieren, eliminiert werden kann. Wir konnten zeigen, dass bei Autoimmunerkrankungen langlebige Plasmazellen existieren, die pathogene Autoantikörper sezernieren. Plasmazellen entstehen nach (Auto)antigenkontakt aus mit T-Zell-Hilfe aktivierten B-Lymphozyten. Die überwiegende Zahl der aus B-Zellen differenzierten Plasmablasten und Plasmazellen sind kurzlebig; sie sterben innerhalb von wenigen Tagen infolge Apoptose. Nur die Plasmazelle, die eine freie Nische im Knochenmark oder im entzündeten Gewebe findet oder eine andere Plasmazelle aus ihrer Nische verdrängt und ihre Position einnimmt, kann langlebig werden. Die Nischen, die das Milieu für das Überleben der Plasmazellen garantieren, werden von CXCL12-exprimierenden Stromazellen organisiert. Daneben sind verschiedene andere Zellen wie Eosinophile, Megakaryozyten und Osteoklasten, Zytokine wie BlyS/BAFF und APRIL sowie Adhäsionsmoleküle an der Nische beteiligt. In diesen Nischen können Plasmazellen Jahrzehnte überleben und (Auto)Antikörper sezernieren. Sie produzieren unabhängig von (Auto)antigenkontakt und T-Zell-Hilfe die entsprechenden (Auto)Antikörper, sodass sie die Kriterien einer Gedächtniszelle erfüllen. Immunsuppressive Medikamente sind unwirksam, da Plasmazellen nicht proliferieren. Die Depletion von B-Zellen hat ebenfalls keinen Einfluss auf die existierenden Gedächtnis-Plasmazellen.

Eliminiert man das Immunsystem einschließlich der Gedächtnis-Plasmazellen mittels Immunablation unter Verwendung von Antithymozytenglobulin (ATG) im Rahmen einer autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (ASCT), kann sich bei therapierefraktären schweren systemischen Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematoses (SLE) ein neues Immunsystem, das tolerant gegen das Selbst ist, entwickeln. Diese Patienten benötigen anschließend keine weitere Therapie mit Glukokortikoiden und/oder Immunsuppressiva. Bei einem Teil der Patienten sind wir trotzdem nicht in der Lage, das autoreaktive Plasmazell-Gedächtnis vollständig zu eliminieren, was zu er-

neutem Auftreten von Lupus-Schüben führen kann. Somit besteht die Notwendigkeit, autoreaktive Gedächtnis-Plasmazellen noch wirksamer und selektiv zu depletieren. Der für die Behandlung des multiplen Myeloms zugelassene Proteasom-inhibitor Bortezomib kann im Mausmodell des SLE Plasmazellen komplett eliminieren und die Entstehung der Erkrankung verhindern, was die Bedeutung der Gedächtnis-Plasmazellen in der Pathogenese unterstreicht. Bei therapierefraktären Patienten mit SLE führt Bortezomib zu einer deutlichen Reduktion der Krankheitsaktivität, was mit einer Reduktion der Autoantikörperspiegel korreliert. Allerdings werden wegen des limitierten therapeutischen Fensters nur ca. 50% der Gedächtnis-Plasmazellen eliminiert. Außerdem ist der Einsatz von Bortezomib wegen Nebenwirkungen eingeschränkt, so dass Alternativen für eine effiziente und selektive Plasmazelldepletion gefunden werden müssen. Als mögliche Targets bieten sich das Immunoproteasom sowie Bestandteile der Plasmazellnischen an.

Sowohl im Mausmodell des SLE als auch bei SLE-Patienten beobachten wir nach Beendigung der Bortezomibgabe eine rasche Neubildung von Plasmazellen aus aktivierten B-Zellen. Als Konsequenz muss bei aktiven systemischen Autoimmunerkrankungen die Plasmazell-Depletion mit einer gezielten Blockade ihrer autoreaktiven Vorläuferzellen einhergehen, um langfristig die Entstehung eines autoreaktiven Plasmazell-Gedächtnisses zu verhindern.

Therapeutische Konzepte zur selektiven Depletion des Plasmazell-Gedächtnisses werden nicht nur bei Autoimmunerkrankung eine zunehmende Bedeutung erlangen; sie lassen sich auf alle antikörpervermittelten Krankheiten übertragen.

Interessenkonflikt: Keiner

Literatur

- Alexander T, Thiel A, Rosen O et al. Depletion of autoreactive immunologic memory followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory SLE induces long-term remission through de novo generation of a juvenile and tolerant immune system. *Blood* 2009; 113: 214–223
- Hiepe F, Dörner T, Hauser AE, Hoyer BF et al. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. *Nature reviews. Rheumatology* 2011; 7: 170–178
- Hiepe F, Alexander T, Peukert R et al. Refractory SLE patients respond to the proteasome inhibitor bortezomib. *Ann Rheum Dis* 2012; 71 (Suppl. 1): A15–A16
- Hoyer BF, Moser K, Hauser AE et al. Short-lived plasmablasts and long-lived plasma cells contribute to chronic humoral autoimmunity in NZB/W mice. *J Exp Med* 2004; 199: 1577–1584
- Manz RA, Hauser AE, Hiepe F et al. Maintenance of serum antibody levels. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 367–386
- Manz RA, Thiel A, Radbruch A. Lifetime of plasma cells in the bone marrow. *Nature* 1997; 388: 133–134
- Mumtaz IM, Hoyer BF, Panne D et al. Bone marrow of NZB/W mice is the major site for plasma cells resistant to dexamethasone and cyclophosphamide. *J Autoimmun* 2012; 39: 180–188
- Odendahl M, Mei H, Hoyer BF et al. Generation of migratory antigen-specific plasma blasts and mobilization of resident plasma cells in a secondary immune response. *Blood* 2005; 105: 1614–1621
- Radbruch A, Muehlinghaus G, Luger EO et al. Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 741–750
- Neubert K, Meister S, Moser K et al. The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and protects mice with lupus-like disease from nephritis. *Nat Med* 2008; 14: 748–755

- 11 Tokoyoda K, Hauser AE, Nakayama T *et al.* Organization of immunological memory by bone marrow stroma. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 193–200
- 12 Yoshida T, Mei H, Dörner T *et al.* Memory B and memory plasma cells. *Immunol Rev* 2010; 237: 117–139

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1324908>
Arzneimittelforschung 2012; 62, Suppl. 1: S14–S15
© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York ·
ISSN 0004-4172