

Autoimmunerkrankungen gezielt behandeln

Plasmazellen im Fokus eines neuartigen Therapieansatzes

Ein Forschungsteam der Charité - Universitätsmedizin Berlin und des Deutschen Rheumaforschungszentrums Berlin, ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft (DRFZ), konnte die Autoimmunerkrankung systemischer Lupus erythematodes bei zwei Patientinnen erfolgreich behandeln. Mit dem gegen spezielle Immunzellen - sogenannte Plasmazellen - gerichteten Antikörper Daratumumab gelang es, das krankhaft veränderte Immungedächtnis nachhaltig zu beeinflussen und dadurch die Entzündungsprozesse im gesamten Körper zu verringern. Die Ergebnisse sind jetzt im Fachmagazin *New England Journal of Medicine erschienen.**

Das immunologische Gedächtnis gewährleistet einen Schutz vor Krankheitserregern, die nach überstandenen Infektionen oder Impfungen schnell wiedererkannt und unschädlich gemacht werden. Diese Immunantwort wird vermittelt durch Gedächtnis-T-Lymphozyten sowie durch Antikörper, die von sogenannten Plasmazellen produziert werden. Ausgereifte Gedächtnis-Plasmazellen nisten in spezialisierten Nischen im Knochenmark, wo sie ein ganzes Leben lang große Mengen Antikörper produzieren können. Bei Autoimmunerkrankungen hingegen erkennt das Immunsystem Bestandteile des eigenen Körpers fälschlicherweise als Gefahr und entwickelt - auch mit Hilfe des immunologischen Gedächtnisses - eine Abwehr durch sogenannte Autoantikörper. Der systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine solche Autoimmunerkrankung, bei der Antikörper gegen körpereigene Zellkernbestandteile gebildet werden. Dies geht mit einer Entzündung von Haut, Gelenken oder inneren Organsystemen - wie Niere, Herz oder Nervensystem - einher. Herkömmliche Therapieansätze zielen auf eine dauerhafte Unterdrückung von Immunreaktionen, richten sich bislang jedoch nicht gegen ausgereifte Gedächtnis-Plasmazellen.

Ein Team der Charité um Dr. Tobias Alexander hat nun - in Zusammenarbeit mit Forschenden vom DRFZ um Prof. Dr. Andreas Radbruch - erstmals die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Plasmazell-gerichteten Therapie bei zwei Lupus-Patientinnen untersucht, die nicht gut auf herkömmliche Therapien angesprochen hatten. „Bei einem gewissen Teil der Betroffenen ist die Krankheit mit den verfügbaren Therapiemöglichkeiten nicht in den Griff zu bekommen. Deshalb ist es dringend nötig, neue Therapieansätze zu entwickeln“, erläutert Studienleiter Dr. Alexander, Leiter der rheumatologischen Fachambulanz an der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie der Charité, der auch am DRFZ forscht.

Für die neuartige Therapie griffen die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler auf den monoklonalen anti-CD38-Antikörper Daratumumab zurück, der bereits seit Jahren erfolgreich als Medikament für Plasmazell-Krebserkrankungen eingesetzt wird. Die Rolle von Plasmazellen bei Autoimmunerkrankungen steht schon seit vielen Jahren im Fokus wissenschaftlicher Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Dr. Alexander und Ko-Autor Prof. Dr. Falk Hiepe. „Zwar gilt das Oberflächenprotein CD38 als klassischer Plasmazellmarker, unsere Voruntersuchungen zeigten jedoch, dass dieser Marker bei Lupus-Patientinnen und -Patienten auch vermehrt bei anderen aktivierten Immunzellen - etwa Gedächtnis-T-Lymphozyten - im Blut oder im Urin nachweisbar war“, erklärt Dr. Alexander. Das macht CD38 zu einem geeigneten Ziel der Behandlung, um die krankhaft veränderten Immunzellen auszuschalten.

Bei beiden Lupus-Patientinnen hatte die Autoimmunerkrankung einen lebensbedrohlichen Verlauf genommen. Sie litten unter anderem unter Entzündung von Herz und Nieren sowie durch Antikörper verursachte Blutarmut. Durch die Gabe von Daratumumab einmal wöchentlich über vier Wochen verbesserten sich die Krankheitssymptome innerhalb kürzester Zeit deutlich und blieben über mehrere Monate stabil. Darüber hinaus ging die Zahl der Autoantikörper stark zurück. Mit Hilfe modernster immunologischer Methoden – einschließlich Einzelzell-Sequenzierung – konnte das Team zudem einen günstigen Effekt von Daratumumab auf aktivierte T-Lymphozyten nachweisen, denen eine wichtige Rolle bei der Krankheitsentwicklung zugeschrieben wird. Relevante Nebenwirkungen wiederum traten nicht auf. Zwar kam es zu einem Abfall schützender Antikörper im Blut, dies war jedoch nicht mit erhöhter Infektanfälligkeit verbunden.

„Die erfolgversprechenden Ergebnisse bei SLE sind möglicherweise auch auf andere Autoimmunerkrankungen übertragbar, bei denen Autoantikörper eine Rolle spielen“, erklärt Lennard Ostendorf, Nachwuchswissenschaftler am DRFZ und Erstautor der Veröffentlichung. Zunächst soll jedoch die Sicherheit und Effizienz von Daratumumab bei einer größeren Anzahl von Lupus-Patientinnen und -Patienten untersucht werden. Hierfür ist an der Charité eine Pilotstudie unter Leitung von Dr. Alexander geplant.

*Ostendorf L et al. Targeting CD38 with Daratumumab in refractory systemic Lupus Erythematosus. N Engl J Med (2020), DOI: 10.1056/NEJMoa2023325

Links:

[Originalpublikation](#)

[Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie](#)