

## Kleiner Unterschied, deutlicher Effekt: Auswirkungen monoklonaler Antikörper auf die Infektabwehr

**Bei bestimmten Autoimmunerkrankungen werden zur Behandlung erfolgreich monoklonale Antikörper (mAK) eingesetzt, die gezielt die Freisetzung des entzündungsfördernden Botenstoffes (Zytokin) Tumornekrosefaktor alpha (TNF $\alpha$ ) hemmen. TNF $\alpha$  ist aber auch wichtig für die Abwehr von Krankheitserregern. Forscher des PEI haben den Einfluss verschiedener mAK auf die Fähigkeit menschlicher Immunzellen zur Abwehr des Parasiten *Leishmania* verglichen. Es zeigte sich, dass bereits eine kleine molekulare Veränderung (PEGylierung) ausreicht, um die Immunabwehr gegen Krankheitserreger deutlich zu verbessern. Über die Ergebnisse berichtet *Frontiers in Immunology* in seiner Online-Ausgabe vom 31.07.2018.**

Autoimmunerkrankungen sind chronisch-entzündliche Erkrankungen, bei denen Immunzellen fälschlicherweise körpereigene Zellen oder Gewebe angreifen. Bei diesen Erkrankungen, zu denen beispielsweise die rheumatoide Arthritis, die Psoriasis oder auch chronisch-entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn gehören, spielt TNF $\alpha$  eine wichtige Rolle. Es vermittelt u.a. die klassischen Entzündungssymptome Schwellung, Rötung und Schmerz. TNF $\alpha$  ist jedoch ein vielseitiges Zytokin, das als ein zentraler Regulator des Immunsystems auch für die Abwehr von Krankheitserregern bedeutsam ist. So gibt es Hinweise, dass die Behandlung mit mAK, die TNF $\alpha$  blockieren, mit einem erhöhten Risiko von Infektionskrankheiten einhergehen kann, wobei bisherige Daten hierzu nicht einheitlich sind. Auch wurde über ein vermehrtes Auftreten der parasitären Erkrankung Leishmaniose bei Patienten berichtet, die mit bestimmten mAK behandelt werden. Die Leishmaniose wird durch den einzelligen Parasiten *Leishmania* ausgelöst, der von Sandmücken übertragen wird. Die Erkrankung kommt vor allem in den Tropen, im Mittelmeerraum und Asien vor. An ihr erkranken jedes Jahr weltweit etwa eine Millionen Menschen.

Unterscheiden sich TNF $\alpha$ -blockierende mAK in ihrem Einfluss auf die Immunabwehr des Körpers? Forscher um Prof. Ger van Zandbergen, Leiter der Abteilung Immunologie, und Dr. Katharina Arens haben den Einfluss verschiedener TNF $\alpha$ -blockierender mAK auf die Immunantwort menschlicher Immunzellen gegen Leishmanien untersucht. Die Untersuchungen führten die Wissenschaftler *in vitro* - außerhalb des Körpers - durch. Hierzu infizierten sie Makrophagen, bestimmte Immunzellen des Körpers, die bevorzugt von Leishmanien befallen werden, mit dem Parasiten. Im Anschluss gaben sie unterschiedliche mAK und T-Lymphozyten hinzu. Die T-Lymphozyten sind als wichtige Immunzellen normalerweise in der Lage, von Parasiten befallene Makrophagen zu erkennen, sich infolge dieses Kontakts zu vermehren und den Erreger direkt zu bekämpfen. Die Reaktion der T-Zellen auf den Parasiten fiel in Gegenwart der verschiedenen mAK sehr unterschiedlich aus. Während einige mAK die T-Lymphozytenaktivität deutlich herabsetzten und sich die Parasiten vermehren konnten, fiel dieser Effekt bei einem anderen mAK geringer aus - die Vermehrung der Leishmanien wurde verhindert.

Im nächsten Schritt verglichen die PEI-Wissenschaftler die Molekülstruktur der unterschiedliche Wirkprofile zeigenden mAK. Dabei machten sie das Polymer Polyethylenglykol (PEG), als den kleinen, aber feinen Unterschied aus. Es verlängert hauptsächlich die Halbwertszeit der Antikörperwirkung, weil es gegen die körpereigene Verdauung des Antikörpers schützt. Die PEGylierung, das Anheften des PEG an den mAK an definierten Stellen, reduzierte den hemmenden

Effekt TNF $\alpha$ -blockierender mAK auf die Immunabwehr gegen Leishmanien.

Die Forscher folgern aus den Ergebnissen, dass bereits kleine PEG-Modifikationen von TNF $\alpha$ -hemmenden mAK Immunabwehr-schwächende Effekte reduzieren können. Nach Einschätzung der Wissenschaftler sollten die Unterschiede der mAK im Hinblick auf die Infektionsabwehr weiter untersucht werden, um Erkenntnisse auf dem Weg zu wirksamen und noch sichereren Arzneimitteln zu gewinnen.

Das Paul-Ehrlich-Institut in Langen bei Frankfurt am Main ist als Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel eine Bundesoberbehörde im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG). Es erforscht, bewertet und lässt biomedizinische Human-Arzneimittel und Veterinär-Impfstoffe zu und ist für die Genehmigung klinischer Prüfungen sowie die Pharmakovigilanz - Erfassung und Bewertung möglicher Nebenwirkungen - zuständig. Die staatliche Chargenprüfung, wissenschaftliche Beratung/Scientific Advice und Inspektionen gehören zu den weiteren Aufgaben des Instituts. Unverzichtbare Basis für die vielseitigen Aufgaben ist die eigene experimentelle Forschung auf dem Gebiet der Biomedizin und der Lebenswissenschaften. Das Paul-Ehrlich-Institut mit seinen rund 800 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern nimmt zudem Beratungsfunktionen in nationalem (Bundesregierung, Länder) und internationalem Umfeld (Weltgesundheitsorganisation, Europäische Arzneimittelbehörde, Europäische Kommission, Europarat und andere) wahr.

**Originalpublikation:**

Originalpublikation: Arens K, Filippis C, Kleinfelder H, Goetzee A, Crauwels P, Reichmann G, Waibler Z, Bagola K, van Zandbergen, G (2018): Anti-TNF $\alpha$  therapeutics differentially affect Leishmania infection of human macrophages. Front. Immunol., 31 July 2018 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01772>

**Weitere Informationen:**

<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.01772/full> - Text der Publikation

<https://www.pei.de/DE/infos/presse/pressemitteilungen/2018/14-kleiner-unterschie...> - Diese PM auf den Seiten des Paul-Ehrlich-Instituts