

Wenn hyperaktive Proteine krank machen

Forscher finden Auslöser für Autoimmunerkrankungen und Lymphdrüsenkrebs

Autoimmunerkrankungen, bei denen die körpereigenen Abwehrkräfte gesundes Gewebe angreifen, können lebensgefährlich sein und alle Organe befallen. Ein Forschungs-Team der Technischen Universität München (TUM) hat jetzt eine mögliche Ursache dieser selbstzerstörerischen Attacken des Immunsystems gefunden: ein überaktives RANK-[Protein](#) an der Oberfläche von B-Zellen. Die Forschung eröffnet neue Möglichkeiten der Therapie.

Das [Immunsystem](#) ist ein zweischneidiges Schwert: Es schützt den Organismus normalerweise höchst effizient vor [Bakterien](#), Viren oder Pilzinfektionen. Doch die Abwehrzellen können sich auch gegen körpereigenes Gewebe richten und Autoimmunerkrankungen auslösen. Dazu gehören beispielsweise [rheumatoide Arthritis](#) oder Lupus erythematoses, eine Krankheit, die mit chronischen Entzündungen der Haut, der Gelenke, des Nervensystems und der inneren Organe einhergeht. Doch was ist die Ursache dieser zerstörerischen Immun-Attacken?

„Die Frage ist bis heute nicht endgültig geklärt“, antwortet [Prof. Jürgen Ruland](#), Direktor des Instituts für Klinische Chemie und Pathobiochemie der TUM. „Eine Schlüsselrolle bei der Regelung der Immunantwort spielen die sogenannten B-Zellen, eine Untergruppe der weißen [Blutkörperchen](#), die im [Knochenmark](#) gebildet werden. Während einer normalen Immunantwort bilden aktivierte B-Zellen [Antikörper](#), die sich gegen körperfremde Substanzen richten. Eine fehlerhafte Aktivierung kann dazu führen, dass [Antikörper](#) gebildet werden, die sich gegen den eigenen Körper richten, und dadurch eine Autoimmunerkrankung auslösen. Die Aktivität von B-Zellen wird durch verschiedene Signale gesteuert, die wir noch nicht alle verstanden haben“, betont [der Immunologe und Mediziner, der mit dem Leibniz-Preis 2021 der Deutschen Forschungsgemeinschaft ausgezeichnet wurde](#).

Ein entscheidendes Signal, das die Aktivität der B-Zellen beeinflusst, hat er jetzt zusammen mit seinem Team identifiziert: „Das Ziel unserer Forschung war es, mögliche pathologische Rollen eines Proteins, das sich an der Oberfläche der B-Zellen befindet, zu charakterisieren. Dieser Rezeptor, der Receptor Activator of NF- κ B, kurz RANK, ist bei Patienten mit Lupus erythematoses vermehrt aktiv. Wir wollten herausfinden, ob hyperaktive RANK-[Rezeptoren](#) tatsächlich die Auslöser dieser Erkrankung sind.“

Chronische Signale erzeugen chronische Krankheiten

In der [Zelle](#) funktionieren die RANK-[Rezeptoren](#) wie Schalter: Werden sie durch Signalmoleküle aktiviert, erzeugen sie in der [Zelle](#) ein Signal. Ein solches Signalmolekül ist RANKL, kurz für Receptor Activator of NF- κ B Ligand.

Um herauszufinden, welche Auswirkungen hyperaktive RANK-Rezeptoren haben, verglich das Team im Labor gesunde Mäuse und transgene Tiere mit modifizierten RANK-Rezeptoren. Bereits nach wenigen Wochen erkrankte ein Großteil der Mäuse mit genetisch veränderten Rezeptoren an Lupus erythematoses, die Tiere in der Vergleichsgruppe blieben gesund. Damit war bewiesen, dass diese Autoimmunerkrankung durch eine Fehlregulation der RANK-Signale ausgelöst werden kann.

Und das war noch nicht alles: Die transgenen Mäuse, die Lupus erythematoses überlebt hatten,

erkrankten nach ungefähr einem Jahr an einer chronischen lymphatischen [Leukämie](#), kurz [CLL](#). „Dieses Ergebnis war für uns eine Überraschung, denn es zeigt, dass aktivierte RANK-Proteine auch mitverantwortlich für die Entartung von B-Zellen zu Lymphknotenkrebs sind“, sagt Maïke Buchner, [CLL](#)-Spezialistin und Nachwuchswissenschaftlerin am Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie am Klinikum rechts der Isar der TUM.

Den Kreislauf der Selbstzerstörung durchbrechen

Die neuen Forschungsergebnisse sollen künftig helfen, Autoimmunerkrankungen und lymphatische Leukämien zu therapieren: Therapeutische Antikörper, die das Zusammenspiel von RANK-Rezeptoren und RANKL-Liganden blockieren, wurden ursprünglich zur Behandlung von [Osteoporose](#) entwickelt und eingesetzt: Hier ist es das Ziel, einem Abbau des Knochengewebes entgegenzuwirken, denn auch dieser wird durch hyperaktive RANK-Rezeptoren ausgelöst. Mit diesen blockierenden Antikörpern konnten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler Mäuse erfolgreich behandeln, die an chronischer lymphatischer [Leukämie](#) erkrankt waren. „Ob sich diese Therapie auch für Menschen eignet, müssen künftige klinische Studien zeigen“, betont Ruland.

Publikationen:

B. Alankus, V. Ecker, N. Vahl, M. Braun, W. Weichert, S. Macher-Göppinger, T. Gehring, T. Neumayer, T. Zenz, M. Buchner, J. Ruland: [Pathological RANK signaling in B cells drives autoimmunity and chronic lymphocytic leukemia](#). Journal of Experimental Medicine JEM, 2021 Vol 218

Mehr Informationen:

Die Forschungsarbeit wurde durchgeführt am Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München und am TranslaTUM, Center for Translational Cancer Research der TUM. Beteiligt waren das TUM-Institut für [Pathologie](#), das Deutschen Konsortium für Translationale Krebsforschung DKTK in Heidelberg, das Institut für allgemeine [Pathologie](#), Universitätsmedizin Mainz, die Klinik für Medizinische [Onkologie](#) und [Hämatologie](#), Zürich und das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung DZIF, München.

Die Arbeit wurde unterstützt durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (SFB 1054/B01, SFB1335/P01, P02), die Deutsche Krebshilfe (Max-Eder Nachwuchsgruppe) sowie durch das Horizon 2020 Forschungsprogramm der EU (grantagreement no. 834154).