

12.12.2008

Ziel: Das Krankheitsgedächtnis für Rheuma löschen

Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Lupus erythematoses oder multiple Sklerose entstehen, wenn das Immunsystem körpereigenes Gewebe angreift. Eine wichtige Rolle spielen dabei überaktive Gedächtniszellen des Immunsystems, die sich nach erfolgreicher Abwehr eines Krankheitserregers verselbstständigen und weiter gegen einen vermeintlichen Feind kämpfen, obwohl der „Krieg“ längst zu Ende ist. Wissenschaftler des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums (DRFZ) in Berlin erforschen das „immunologische Gedächtnis“ und seine Entgleisungen. Daraus wollen sie neue Strategien für die Behandlung dieser schweren Krankheiten ableiten.

Die derzeitige Behandlung chronisch-entzündlicher rheumatischer Erkrankungen basiert auf der ungezielten Unterdrückung des überaktiven Immunsystems, das sich gegen den eigenen Körper richtet. Eine Heilung ist dadurch in der Regel nicht möglich, die Erkrankung kehrt nach Absetzen der Therapie zurück. „Das Immunsystem erinnert sich an das Rheuma“, sagt Professor Andreas Radbruch, Wissenschaftlicher Direktor des DRFZ. Basis dieser Erinnerung ist das „immunologische Gedächtnis“, das erst seit kurzem näher erforscht ist und den gesunden Menschen vor Krankheiten schützt, die er zuvor überstanden hat. Wird der Körper erneut mit dem Krankheitsauslöser (Antigen) konfrontiert, ist dank der Gedächtniszellen eine schnellere und effizientere Abwehr möglich. Danach wird die Aktivität dieser Zellen durch ein kompliziertes Regelwerk wieder heruntergefahren. Bei Autoimmunerkrankungen entziehen sich die Zellen jedoch dieser Kontrolle und entwickeln ein Eigenleben.

Das immunologische Gedächtnis wird vor allem von zwei Zelltypen des Immunsystems bestimmt: von langlebigen T-Lymphozyten, die Immunreaktionen über verschiedene Botenstoffe (Zytokine) regulieren, sowie von langlebigen B-Lymphozyten, so genannten Plasmazellen, die schützende Antikörper produzieren. Bei Autoimmunerkrankungen richten sich diese Antikörper jedoch gegen körpereigenes Gewebe, daher spricht man von Autoantikörpern (auto= selbst, eigen). Langlebige Plasmazellen entstehen beim zweiten Kontakt des Immunsystems mit einem Antigen. Sie wandern danach ins Knochenmark oder in entzündetes Gewebe. Dort docken sie an Bindegewebszellen an, die ihnen eine geschützte Nische bieten, wo sie sich dem Zugriff des immunologischen Kontrollsystems ebenso entziehen wie dem Angriff durch immunsuppressive Medikamente. Sie teilen sich nicht mehr, verlieren ihre Fähigkeit zu wandern, produzieren aber weiter Autoantikörper.

„Ohne Frage sind langlebige Plasmazellen ein interessantes neues therapeutisches Ziel“, sagt Radbruch. Die Konzentration der Wissenschaftler auf die Plasmazellen allein greift jedoch zu kurz, denn wahrscheinlich sind auch Gedächtnis-T-Lymphozyten an der Aufrechterhaltung entzündlich-rheumatischer Erkrankungen beteiligt. Diese entstehen durch mehrfachen Kontakt mit einem Antigen, der sie entscheidend prägt und verändert. Bei diesem Prozess werden bestimmte Gene stillgelegt und andere dauerhaft eingeschaltet, die fortan in Botenstoffe übersetzt werden, die das immunologische Gleichgewicht aus dem Ruder laufen lassen. Ein solchermaßen aktiviertes Gen ist z. B. *twist1*. „T-Lymphozyten mit außergewöhnlich hoher *twist1*-Expression dominieren in chronisch entzündetem Gewebe von Patienten mit rheumatoider Arthritis, reaktiver Arthritis oder Morbus Crohn“, so Radbruch.

Um das immunologische Gedächtnis für rheumatische Erkrankungen dauerhaft zu löschen, erklärt der Wissenschaftler, müssen künftig beide Zelltypen ins Visier genommen werden. Dass die Löschung des immunologischen Gedächtnisses prinzipiell funktioniert, zeigen die Erfahrungen an Patienten, bei denen das Immunsystem zunächst durch Chemotherapie völlig zerstört und anschließend durch eine Transplantation eigener Stammzellen wieder aufgebaut wurde. Mit ihrem

neuen Immunsystem haben die Patienten die Krankheit meistens überwunden. Diese Art Therapie ist jedoch wegen des vorübergehenden, aber lebensgefährlichen Infektionsrisikos für eine breite Anwendung nicht geeignet. Für die Zukunft setzt Radbruch daher auf subtilere Methoden, mit denen die Gedächtniszellen im Körper gezielt aufgesucht und ausgeschaltet werden können. Die Wissenschaftler des DRFZ haben mit ihren Erkenntnissen zur Funktion des immunologischen Gedächtnisses bereits die Basis dafür gelegt.

Am 13. Dezember 2008 wird das DRFZ 20 Jahre alt. 1988 wurde es von vorausschauenden Wissenschaftlern und Gesundheitspolitikern gegründet, um Grundlagenforschung mit direktem Bezug zu rheumatischen Erkrankungen zu betreiben. Schwerpunkte sind die Epidemiologie rheumatischer Erkrankungen und die Immunologie rheumatischer Entzündungen. Ziel der Epidemiologie ist die Verbesserung der Versorgung von Patienten, die an rheumatischen Erkrankungen leiden. Ziel der immunologischen Forschung ist die Entwicklung von neuen Therapien, die rheumatische Erkrankungen heilen können. Um diese Ziele zu erreichen, arbeiten die Wissenschaftler des DRFZ eng mit Kollegen und Fachärzten in Deutschland, Europa, Japan und den USA zusammen. Unter den 143 Mitarbeitern des DRFZ sind Wissenschaftler aus 16 Nationen, zwei ausländische Forscher leiten jeweils eine unserer 21 Forschungsgruppen, wovon 11 als Liaisongruppen mit der Charité – Universitätsmedizin Berlin und der Technischen Universität Berlin eingerichtet sind.

Ab Januar 2009 ist das DRFZ reguläres Mitglied der Leibniz-Gemeinschaft, der es bisher als assoziiertes Mitglied angegliedert war. Zur Leibniz-Gemeinschaft gehören 82 außeruniversitäre Forschungsinstitute, die gezielt und interdisziplinär Forschungsfragen von hoher gesellschaftlicher Bedeutung bearbeiten.



Kontakt:

Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin
Öffentlichkeitsarbeit | Jacqueline Hirscher
Charitéplatz 1
10117 Berlin

Tel.: 030 - 284 60 793
Fax: 030 - 284 60 603
info@drfz.de
www.drfz.de