

Zelluläre Ansätze zur Suppression unerwünschter Immunreaktionen

Sonderforschungsbereich 650

From Bench to Bedside

Seit Januar dieses Jahres wird der an der Charité angesiedelte Sonderforschungsbereich 650 »Zelluläre Ansätze zur Suppression unerwünschter Immunreaktionen – from bench to bedside« von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert. 27 Teilprojektleiter/innen aus Charité – Universitätsmedizin Berlin (eine gemeinsame Einrichtung von Freier Universität Berlin und Humboldt-Universität zu Berlin) und dem Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin Berlin-Buch suchen zusammen nach neuen Wegen, Autoimmunerkrankungen, Allergien und Transplantatabstoßungen durch aktive Beeinflussung des Immunsystems zu behandeln. Noch einmal die gleiche Anzahl an Arbeitsplätzen für Wissenschaftler/innen, Doktorand/innen und sonstige Mitarbeiter/-innen wurden durch die Bewilligung der DFG neu geschaffen.

Die Kontrolle unerwünschter Reaktionen des Immunsystems – befriedigende Therapien fehlen bislang

Das Immunsystem ist lebenswichtig für die Abwehr krankheitserregender Mikroorganismen. Seine Abwehrmechanismen können aber außer Kontrolle geraten und dann selbst Ursache lebensbedrohlicher Erkrankungen sein. Hier gerät das Immunsystem außer Balance und ist nicht mehr in der Lage, zwischen gefährlich und ungefährlich zu unterscheiden. Dies ist bei den so genannten Autoimmunerkrankungen der Fall. Zu ihnen zählen unter anderem die Rheumatoide Arthritis, bei der die Gelenke (Abb. 1) durch Autoantikörper und aggressive Zellen des Immunsystems zerstört werden, die Multiple Sklerose (MS), eine

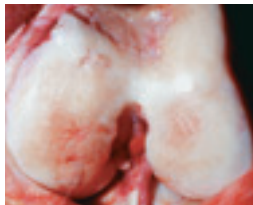


Abb. 1
Bei rheumatischen Erkrankungen kann das Gelenk durch Zellen des Immunsystems zerstört werden.

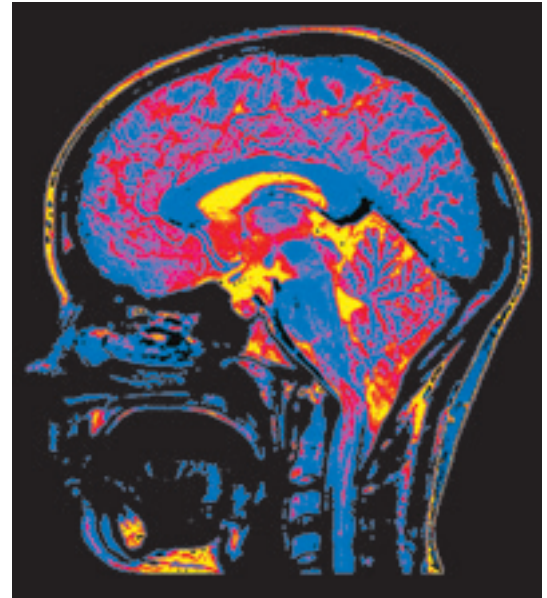


Abb. 2
Bei der Multiplen Sklerose greift das Immunsystem das Gehirn an.

entzündliche Erkrankung des zentralen Nervensystems (Abb. 2), in dem T-Zellen vermutlich die Auslöser sind, oder der Systemische Lupus Erythematosus (SLE), bei dem Autoantikörper Haut, Niere und andere Organe schädigen können. Bei diesen Krankheiten attackieren Immunzellen körpereigenes Gewebe und können es sogar zerstören.

Bei Allergien reagiert das Immunsystem zunächst gegen fremde Stoffe wie z.B. Pollen, aber die Reaktion

Glossar

Allergie: Normalerweise reagiert das Immunsystem nur begrenzt gegenüber harmlosen Antigenen. Im Falle von Allergien ist diese Fähigkeit gestört und es kommt zu übersteigerten Reaktionen gegenüber Antigenen aus der Umwelt.

Antigene: Vom Immunsystem (z.B. Antikörpern = Immunglobulinen oder von T-Zellen) erkannte Proteine oder andere Zellkomponenten.

Autoimmunerkrankung: Das Gegenteil von Toleranz: das Immunsystem attackiert fälschlicherweise körpereigene Gewebe.

Immunsuppressiva: Medikamente, die die Aktivität des Immunsystems global heruntersetzen; dazu gehören z.B. Kortison, Cyclosporin A, Methothrexat.

Toleranz: Das Immunsystem ist beim Gesunden tolerant gegenüber den eigenen Zellkomponenten; es ignoriert diese oder verhindert sogar aktiv Reaktionen gegen diese Antigene.

Transplantatabstoßung: Das Immunsystem erkennt die transplantierten Organe als fremd und attackiert sie. Nur lebenslange Gabe von Immunsuppressiva

kann dies verhindern, erhöht aber auch das Risiko der Patienten, an Infektionen zu erkranken.

T-Zellen: ein Typ von Leukozyten, der eine Schlüsselrolle in Reaktionen des Immunsystems spielt, und in verschiedenen Varianten vorkommt, nämlich:

- **Effektor-T-Zellen:** dazu gehören die zytotoxischen (CD8+)T-Zellen, die z.B. für die Virus-Abwehr sehr wichtig sind, und Th1 oder Th2 (CD4+)Zellen, die wichtige Zytokine (Botenstoffe) produzieren und damit für die Eliminierung von Krankheitserregern und die Unterstützung von B-Zellen bei der Produktion von Antikörpern wichtig sind. Effektor-T-Zellen spielen auch bei vielen Autoimmunerkrankungen eine zentrale krankheitsbeeinflussende Rolle.
- **Regulatorische T-Zellen:** Zellen, die andere Immunreaktionen aktiv unterdrücken können (früher auch Suppressor-T-Zellen genannt). Diese Zellen sind gewissermaßen die »Friedenstruppen« des Immunsystems. Sie verhindern natürlicherweise unkontrollierte oder unerwünschte kriegerische Aktivitäten anderer Zellen. Sie sind für die Aufrechterhaltung der Toleranz wichtig, schützen die Zellen des eigenen Körpers und regulieren die Stärke vieler Immunreaktionen.

ist überschießend und beeinträchtigt damit ebenfalls die Gesundheit.

Auch transplantierte Organe werden vom Immunsystem als körperfremd erkannt und attackiert. Ein transplantiertes Organ überlebt nur, wenn das Immunsystem dauerhaft durch Medikamente in Schach gehalten wird.



Abb. 3
Patienten mit Organtransplantaten benötigen bisher Medikamente, die das Immunsystem dauerhaft dämpfen. Dies ist die Ration, die ein junger Nieren-transplantiertes Mensch nehmen muss, jeden Tag, Jahrzehnte lang.

Für die Therapie der genannten Erkrankungen stehen bisher nur unspezifische Immunsuppressiva (Medikamente, die Immunreaktionen unterdrücken) zur Verfügung – unspezifisch deshalb, weil es sich um Therapien

handelt, die nicht die krankheitsverursachenden Mechanismen bekämpfen, sondern das gesamte Immunsystem schwächen. Die heute zur Verfügung stehenden Medikamente (Abb. 3) zur Unterdrückung von Immunreaktionen sind daher einerseits in ihrer Wirkung begrenzt und gehen andererseits mit beträchtlichen Nebenwirkungen einher. Dies ist nicht nur belastend für die Patienten, die sich diesen Therapien langfristig aussetzen müssen, dies hat auch gesundheitsökonomische Folgen: der Gesellschaft entstehen hohe Kosten, weil die Medikamente letztlich nur die Symptome behandeln, die Krankheitsursachen aber bestehen bleiben und lebenslang einer Behandlung bedürfen.

Therapeutische Möglichkeiten, die unerwünschten Immunreaktionen gezielt und schonend zu unterdrücken und die immunologische Balance wieder herzustellen, fehlen bisher. Hier setzen die Bestrebungen des neuen Sonderforschungsbereichs an.

Forschungsziele und wissenschaftliches Konzept des SFB 650

Der SFB 650 hat es sich zum Ziel gesetzt, neue Konzepte für o.g. Erkrankungen zu entwickeln. Es sollen Wege gefunden werden, um gezielt nur die Immunreaktionen auszuschalten, die z.B. die rheumatische Erkrankung oder die Abstoßung eines Spenderorgans bewirken. Dabei sollen die natürlichen Kontrollmechanismen des Immunsystems so beeinflusst werden, dass pathologi-

Die beteiligten Institutionen am SFB 650:

Charité – Universitätsmedizin Berlin

- Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinischer Immunologie, Campus Charité Mitte
- Institut für Medizinische Immunologie, Campus Charité Mitte
- Institut für Neuroimmunologie, Campus Charité Mitte
- Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie/Internistische Intensivmedizin, Campus Virchow-Klinikum
- Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie, Campus Virchow-Klinikum
- Klinik für Dermatologie und Allergologie, Campus Charité Mitte
- Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Campus Virchow-Klinikum
- Medizinische Klinik I; Gastroenterologie, Infektiologie, Rheumatologie, Campus Benjamin Franklin

Humboldt-Universität, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät I

- Institut für Biologie

Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ)

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin-Buch (MDC)

Sprecher:

Prof. Dr. Alf Hamann, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie

Stellvertretende Sprecher:

Prof. Dr. Hans-Dieter Volk, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Medizinische Immunologie; Prof. Dr. Andreas Radbruch, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin

Fördereinrichtung:

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)

Förderzeitraum:

01/2005 – 12/2008 (erste Förderperiode)

SFB 650 online:

www.sfb650.charite.de

sche und unerwünschte Immunreaktionen abgeschaltet werden können, ohne dass die Fähigkeit zur Abwehr krankheitserregender Mikroorganismen zu stark beeinträchtigt wird. Ideal wären Therapien, die den Zustand immunologischer Toleranz für die krankheitsbestimmenden Antigene wiederherstellen. Toleranz bedeutet, dass das Immunsystem bestimmte Antigene, vor allem die körpereigenen, toleriert und nicht attackiert. Diese Unterscheidungsfähigkeit zwischen potentiell gefährlichen und zwischen harmlosen Antigenen charakterisiert das gesunde, ausbalancierte Immunsystem (Abb. 4).

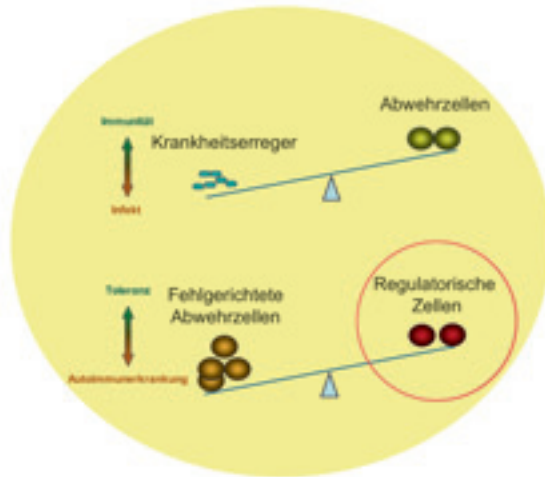


Abb. 4 Ein schlecht ausbalanciertes Immunsystem führt zu Krankheit.

Um unerwünschte Immunreaktionen selektiv zu unterdrücken, sind aus Sicht der im SFB 650 zusammengeschlossenen Forscher drei Wege denkbar:

1. Stärkung zellulärer Kontrollmechanismen, insbesondere der so genannten regulatorischen T-Zellen (Suppressorzellen) (Abb. 5), die andere Immunreaktionen unterdrücken oder dämpfen. Hierbei insbesondere die gezielte Erzeugung, Vermehrung und Anpassung regulatorischer Zellen mit dem Ziel eines klinischen Einsatzes.
2. Umprogrammierung von krankheitsrelevanten T-Zellen (und anderen Zellpopulationen) in regulatorische Zellen; Entwicklung von Medikamenten und Einsatzbedingungen, die die Entstehung von regulatorischen auf Kosten von Effektorzellen begünstigen.
3. Zerstörung krankheitsfördernder Effektorzellen und Stabilisierung der immunologischen Balance durch Förderung regulatorischer T-Zellen.

Für den klinischen Einsatz aussichtsreicher neuer Therapiekonzepte ist schließlich eine zuverlässige Kontrolle der erreichten Unterdrückung unerwünschter Immunreaktionen und die präzise protokollierte Herstellung der benötigten Reagenzien und Zellpräparationen unter Reinraumbedingungen essentiell. Auch dieser Aufgabe widmet sich der Sonderforschungsbereich mit eigenen Projekten.

In der jetzt laufenden ersten Förderperiode widmen sich die Forscher vorrangig funktionellen Untersu-

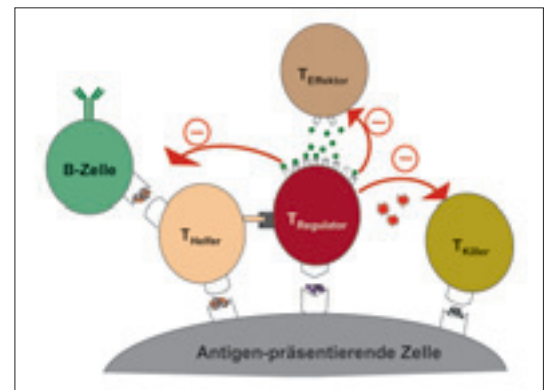


Abb. 5 Regulatorische T-Zellen unterdrücken unerwünschte Immunreaktionen.

chungen in Tiermodellen, die wichtige menschliche Krankheiten experimentell zu untersuchen erlauben. Ziel ist es, für ein oder zwei Krankheitsbilder so weit zu kommen, dass erste Anwendungen am Patienten möglich werden. Dies könnte z.B. so aussehen, dass Zellen aus Patienten entnommen werden, im Labor in regulatorische T-Zellen umprogrammiert werden und diese vermehrt werden, um sie anschließend in großer Zahl den Patienten zurück zu geben, um so die Krankheitserscheinungen gezielt und schonend zu unterdrücken. Mit der Einrichtung eines neuen Reinraumlabor für Zelltransfer will die Charité die technischen Voraussetzungen zur Entnahme und Vermehrung von T-Zellen aus Patienten schaffen.

Ein Teil der Untersuchungen wird somit Grundlagenforschung sein, ein anderer Teil wird die Ergebnisse in tiereperimentellen Untersuchungen überprüfen. Weitere haben es sich zum Ziel gesetzt, die Bedingungen für einen Einsatz in der Medizin schon in den nächsten Jahren auszuloten. Alle Projekte eint die Absicht, zumindest langfristig die Behandlungsmöglichkeiten bei immunologisch bedingten Erkrankungen zu verbessern.

Kooperierende Institutionen

Da die untersuchten Mechanismen und Therapieansätze für viele verschiedene Krankheiten anwendbar sind, arbeiten in dem neuen Sonderforschungsbereich Naturwissenschaftler und Mediziner aus den verschiedensten Bereichen eng zusammen. Ein zentrales Anliegen des SFBs 650 ist der Transfer wissenschaftlicher Ergebnisse in die Praxis. Die enge Vernetzung von immunologischen Forschungslabors mit hervorragenden einschlägigen wissenschaftlichen und methodischen Kenntnissen mit verschiedenen Abteilungen for-

Wissen für eine klinische Anwendung nutzbar zu machen. Unter diesem gemeinsamen Leitgedanken befassen sich die Teilprojekte mit unterschiedlichen Zelltypen, unterschiedlichen Aspekten ihrer Funktion, verschiedenen Krankheitsbildern und verfolgen unterschiedliche Strategien.

Teilprojekt 1 (Hühn/Scheffold/Hamann, Charité/DRFZ) untersucht Eigenschaften verschiedener regulatorischer T-Zellen in Tiermodellen mit dem Ziel, diese für klinische Anwendungen zu optimieren. Es soll unter-



Abb. 6
Von der Natur lernen: Parasitäre Würmer produzieren Substanzen, die das Immunsystem beeinflussen können - potentielle Kandidaten für neue immunsuppressive Medikamente?

schungsaktiver Kliniken mit Erfahrungen in der Durchführung klinischer Studien zu neuen Therapeutika ist hier eine wesentliche Vorbedingung und ein Pluspunkt des gegründeten Forschungsverbundes.

Wissenschaftler aus Forschungsinstituten wie dem Deutschen Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), dem Institut für Medizinische Immunologie der Charité, dem Max-Delbrück-Centrum (MDC) oder dem Institut für Parasitologie der Humboldt-Universität zu Berlin kooperieren mit Forschern und Ärzten aus Kliniken für Rheumatologie, Neuroimmunologie, Dermatologie und Transplantationsmedizin/Nephrologie/Chirurgie in der Charité – Campus Mitte, Campus Virchow und Campus Benjamin Franklin. Ihr Ziel ist es, eine Brücke von der Forschung in die klinische Praxis zu schlagen und neue Einsichten der Immunologie für die medizinische Anwendung nutzbar zu machen.

Kurzüberblick über die Teilprojekte

Zielsetzung aller Teilprojekte ist es, Mechanismen der Balance zwischen entzündungs- und krankheitsfördernden Effektorzellen und den sie kontrollierenden regulatorischen Zellen besser zu verstehen und dieses

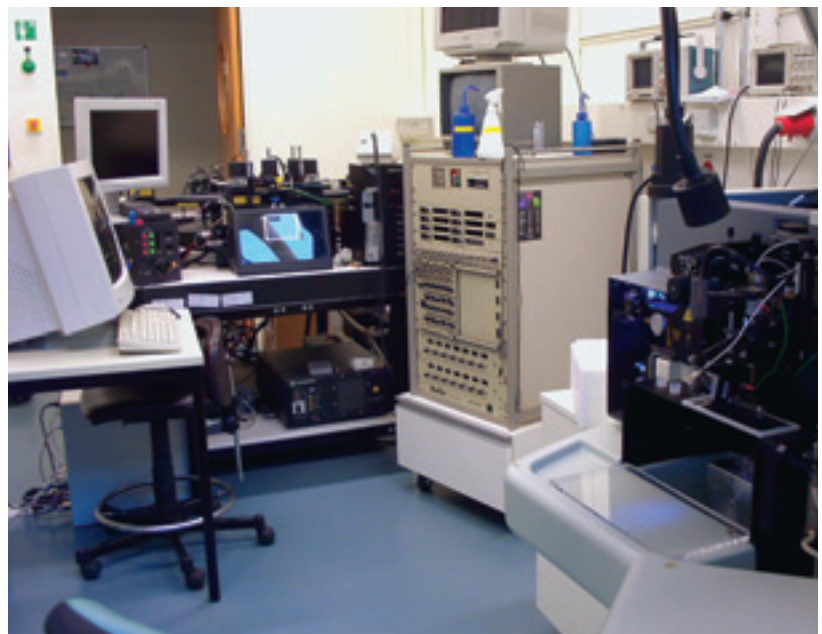


Abb. 7
High-tech Labor im Deutschen Rheuma-Forschungszentrum zur Sortierung lebender Zellen.

sucht werden, wie die Entwicklung und Funktion dieser schützenden Zellen gestärkt werden kann, ob sie im Labor aus Zellen von Patienten isoliert und vermehrt werden können, und ob sie therapeutisch zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen oder bei Transplantationen eingesetzt werden können.

Teilprojekt 2 (Fillatreau, DRFZ) untersucht im Mausmodell die Funktion von regulatorischen, den Botenstoff Interleukin 10 (IL 10) produzierenden B-Zellen und ihren Dialog mit T-Zellen bei der Begrenzung von Autoimmunerkrankungen des Nervensystem – zum Beispiel der Multiplen Sklerose.

Teilprojekt 3 (Falk/Röttschke, MDC) versucht, Methoden zu entwickeln, mit denen gezielt regulatorische T-Zellen erzeugt werden können, die krankheitsspezifische Antigene erkennen. Im Projekt sollen in Tiermodellen Mechanismen und Anwendbarkeit für Autoimmunerkrankungen untersucht werden.



Prof. Dr. Alf Hamann

Jg. 1946. Studium der Biologie an der FU Berlin. Wissenschaftlich tätig in Darmstadt und Hamburg. Seit 1998 C3 Professur für »Experimentelle Rheumatologie« an der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte. Seit Januar 2005 Sprecher des SFB 650: »Zelluläre Ansätze zur Suppression unerwünschter Immunreaktionen – from bench to bedside«.

Forschungsthemen: Adhäsionsmoleküle, Lymphozytenmigration (»homing«), zelluläre Mechanismen entzündlicher Erkrankungen, Immunregulation und Toleranz.

Kontakt

Humboldt-Universität zu Berlin
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Charité Mitte
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie
c/o Deutsches Rheuma-Forschungszentrum
Schumannstr. 21/22
D-10117 Berlin
Tel.: +49 30-28460-655
Fax: +49 30-28460-656
E-Mail: hamann@drfz.de

Teilprojekt 4 (Baumgraß/Radbruch, DRFZ) verfolgt das Konzept, die intrazellulären T-Zell-Signalprozesse gezielt zu beeinflussen und dadurch aus potenziell gefährlichen Effektorzellen harmlose oder sogar regulatorische T-Zellen zu machen.

Teilprojekt 5 (Worm/Radbruch, Charité/DRFZ) analysiert bei allergischen Erkrankungen das immunsuppressive Potential von Abkömmlingen des Vitamin D. Diese sind, unabhängig von ihrer Vitamin-Funktion in der Lage, Reaktionen von B- und T-Zellen zu dämpfen und allergische oder Autoimmunerkrankungen positiv zu beeinflussen.

Teilprojekt 6 (Hartmann/Lucius, Humboldt-Universität zu Berlin) will Erfindungen der Natur für therapeutische Zwecke nutzen. Das Projekt beschäftigt sich mit Parasiten (Abb. 6), die eigene Mechanismen entwickelt haben, das Immunsystem ruhig zu stellen. Diese sollen jetzt daraufhin geprüft werden, ob sie für eine medizinische Anwendung bei unerwünschten Immunreaktionen in Frage kommen.

Teilprojekt 8 (Brunner/Burmester, Charité) beschäftigt sich mit der Rolle eines Rezeptormoleküls auf T-Zellen, das zur Selbstabschaltung von T-Zellen führt. Es soll festgestellt werden, ob dies im Zusammenhang mit rheumatischen Erkrankungen therapeutisch ausgenutzt werden kann.

Teilprojekt 9 (Müller/Lipp, MDC) hat eine besondere Sorte von T-Helfer-Zellen entdeckt, die für die Entwicklung von Antikörpern eine Rolle spielen, darunter solchen, die an Autoimmunerkrankungen beteiligt sind. Das Projekt zielt darauf ab, diese Zellen zu untersuchen um zu erfahren, ob eine Beeinflussung dieser Population für eine Auto-Antikörper vermittelte Immunreaktion von Interesse sein kann.

Teilprojekt 10 (Riemekasten/Hiepe, Charité/DRFZ) untersucht regulatorische T-Zellen aus Patienten mit Lupus Erythematoses, die ein bestimmtes Protein aus dem Zellkern erkennen, das auch für die Krankheitsentstehung ein Rolle spielt. Das Projekt versucht, regulatorische T-Zellen, die dieses Antigen erkennen, im Labor zu vermehren und zu stimulieren, um so krankheitsspezifisch in das Entzündungsgeschehen einzugreifen.

Teilprojekt 11 (Thiel/Sieper/Radbruch, Charité/DRFZ) untersucht einen anderen Typ von regulatorischen T-Zellen, die sich durch Produktion des Botenstoffes IL-10 auszeichnen. Es soll geprüft werden, ob diese Zellen im Labor gezielt erzeugt und vermehrt werden

können, um auch hier durch Transfer dieser Zellen Einfluss auf das Krankheitsgeschehen nehmen zu können.

Teilprojekt 12 (Hiepe/Arnold/Thiel, DRFZ) wendet die Transplantation von Stammzellen aus dem eigenen Knochenmark nach Zerstörung aller T- und B-Zellen des Patienten zur Therapie schwerster Autoimmunerkrankungen, insbesondere des Lupus Erythematoses, an. Hierdurch werden die krankheitserzeugenden Zellen beseitigt und ein neues Immunsystem aufgebaut; eine wirksame, aber risikoreiche Methode. Im Projekt geht es daher v.a. darum, schonendere Varianten dieser Methode zu entwickeln.

Teilprojekt 13 (Zipp, Charité) prüft, ob neue Medikamente, die zur Zeit in der klinischen Prüfung sind, zur Behandlung der Multiplen Sklerose, einer entzündlichen Erkrankung des Gehirns (Abb. 2), auf die mehrfach erwähnten regulatorischen Mechanismen des Immunsystems wirken, und ob eine gezielte Verbesserung dieser Medikamente zur effektiveren Therapie bei diesem Krankheitsbild führen kann.

Teilprojekt 14 (Sawitzki/Pascher/Volk, Charité) versucht, die Rahmenbedingungen und diagnostischen Möglichkeiten für eine klinische Anwendung von Behandlungsprotokollen zu verbessern, die auf die Herstellung immunologischer Toleranz gegenüber transplantierten Organen abzielen. Auch die Anwendung regulatorischer T-Zellen in diesem Zusammenhang soll getestet werden.

Zwei zentrale Projekte sollen methodische, logistische und technische Ressourcen für den SFB bereitstellen:

Z 1 (Scheffold/Radbruch/Radtke, DRFZ/Charité), betreut die apparative und methodische Basis für die Aufreinigung von Zellen und entwickelt neue Protokolle zur Sortierung und Manipulation von regulatorischen Zellen unter experimentellen Bedingungen (Abb. 7).

Z 2 (Volk/Reinke/Hammer, Charité) koordiniert den Übergang von Vorhaben, die den Transfer regulatorischer T-Zellen als Therapie zum Ziele haben, in die klinische Erprobung. Insbesondere im Zusammenhang mit der Herstellung von Reagenzien und Zellpräparaten unter streng kontrollierten (»GMP«-)Bedingungen, der Erstellung von SOPs (standard operation procedures) sowie der Planung und Durchführung klinischer Studien treten hier erhebliche logistische Anforderungen auf.