

Sanft statt radikal: Autoimmunkrankheiten besser behandeln

Bisher werden Autoimmunkrankheiten mit Medikamenten behandelt, die das gesamte Immunsystem blockieren und so den Körper extrem anfällig machen für Infektionen aller Art. Ein Konstanzer Forscherteam um den Immunologen Prof. Marcus Groettrup hat jetzt eine Behandlungsmethode entwickelt, die das Immunsystem nur in Teilen drosselt und somit deutlich besser verträglich ist.



Prof. Dr. Marcus Groettrup forscht an der Universität Konstanz.
© Universität Konstanz

Funktioniert das Immunsystem einwandfrei, zeigt es Viren die rote Karte und der Körper startet die Immunabwehr. Liegt eine Autoimmunkrankheit vor – zu den häufigsten gehören rheumatoide Arthritis, Diabetes mellitus Typ 1, Multiple Sklerose und Morbus Crohn, eine entzündliche Dickdarmerkrankung – ist das Immunsystem gestört. Es wird hyperaktiv und greift körpereigene, gesunde Zellen an. Schwere Entzündungen sind die Folge.

Menschen, die unter einer Autoimmunkrankheit leiden, müssen ein Leben lang sogenannte Immunsuppressiva einnehmen. Sie drosseln das Immunsystem, treten radikal auf die Bremse: „Gut gegen die Autoimmunkrankheiten, insgesamt häufig problematisch für den Patienten. Denn wenn unser Immunsystem komplett auf Sparflamme gefahren wird, dann kann es auch gegen andere Eindringlinge nicht mehr richtig wirksam sein“, so der Immunologe Prof. Marcus Groettrup.

Feinste Dosierung möglich

An der Universität Konstanz hat er gemeinsam mit seinem fünfköpfigen Team bahnbrechende neue Forschungserkenntnisse gewonnen, die der Schlüssel zu einer maßgeschneiderten Dämpfung des Immunsystems sind. „Das wäre nicht mehr das Alles-oder-Nichts-Prinzip. Eine feinste Dosierung und damit wesentlich bessere Verträglichkeit für die Betroffenen wäre möglich“, erklärt Professor Groettrup.

Doch wie genau funktioniert nun das verbesserte Wirkprinzip von Professor Groettrup. Die Hauptrolle dabei spielen das sogenannte Immunproteasom sowie ein Wirkstoff, der eigentlich für die Behandlung von Leukämie entwickelt wurde: PR-957. Das Immunproteasom ist ein Enzymkomplex mit drei Untereinheiten, der zentral für die Immunabwehr ist. Bei einer Infektion fragmentiert es die bakteriellen und viralen Proteine, die eine Zelle befallen haben, und transportiert die Proteinrümpfe an die Zelloberfläche. Dort wird die Zelle von den T-Lymphozyten, einer hoch spezialisierten Untergruppe der weißen Blutkörperchen, als infiziert erkannt und abgetötet. Groettrup und sein Team haben im Knock-out-Maus-Experiment getestet, was passiert, wenn man die Untereinheiten des Immunproteasoms ausschaltet, um Autoimmunprozesse zu stoppen. Die Ergebnisse waren erstaunlich. „Diese Mäuse haben zwar eine reduzierte Immunantwort. Aber insgesamt waren die Auswirkungen bei weitem nicht so drastisch, wie wir vermutet hatten“, erklärt Groettrup. Ganz verblüffend war aber, was mit den T-Lymphozyten passierte, die bei einer Autoimmunerkrankung außer Kontrolle geraten und die entzündlichen Reaktionen hervorrufen: Ohne die Immunproteasom-Untereinheiten verschwanden sie einfach. Ein wichtiger Hinweis darauf, dass die Inhibition – also Blockierung – des Immunproteasoms entzündliche Reaktionen dämpfen kann.

Erfolgreiche Versuche am Mausmodell

Zu diesem Zeitpunkt kam eine ausgesprochen fruchtbare Zusammenarbeit mit dem Unternehmen Proteolix aus San Francisco zustande, das auf die Publikationen des Konstanzer Forscherteams zur Funktion des Immunproteasoms aufmerksam wurde. Proteolix hat den Inhibitor PR-957 entwickelt, der eine der drei Immunproteasom-Untereinheiten ausschaltet und eigentlich für die Behandlung von Leukämie entwickelt wurde.

Im Rahmen der Kooperation Konstanz - Francisco wurde PR-957 versuchsweise zur Behandlung von Mäusen mit rheumatoider Arthritis eingesetzt. Das vielversprechende Ergebnis: kein Fortschreiten der Krankheit, aber ein Immunsystem, das sich erstaunlich gut gegen andere Viren, mit denen die Tiere infiziert wurden, zur Wehr setzt. Zudem zeigten die Tiere keine erkennbaren Nebenwirkungen. Die Wissenschaftler ließen nicht locker. Sie testeten die Wirkstoffe im Mausmodell auch gegen Diabetes mellitus Typ-1. Wieder ein wissenschaftlicher Volltreffer. Die Mäuse erkrankten nicht mehr an der Zuckerkrankheit. Was passiert im Tierkörper? „Die T-Lymphozyten, die bei dieser Erkrankung die Zellen in der Bauchspeicheldrüse schädigen, die das lebenswichtige Insulin produzieren, werden in Schach gehalten“, erklärt Groettrup, dessen Team bereits die nächsten Tests im Bezug auf weitere Autoimmunkrankheiten wie Multiple Sklerose und Morbus Crohn plant. „Gerade hier können wir eine Menge für die Patienten erreichen, wenn es uns gelingt, diese chronischen Krankheiten gleich zu Beginn zu dämpfen und neue Schübe zu verhindern.“

Eine wirksame und gut verträgliche Therapie

Groettrup weiß: Sein Team ist auf dem richtigen Weg. Fünf Jahre Forschungsarbeit haben sich gelohnt. Sie ebnet den Weg zu einer gut verträglichen und wirksamen autoimmunen Therapie, die

gezielt die entzündungsfördernden Mechanismen absenkt, ohne das gesamte System lahmzulegen. Das präklinische Modell steht und wird jetzt in der renommierten Zeitschrift Nature Medicine, dem meistzitierten biomedizinischen Fachorgan und Türöffner zu Pharmaunternehmen und Investoren, publiziert. Die Vorbereitungen zur Erprobung am Menschen laufen. „Wenn die Wirksamkeit von PR-957 beim Menschen so gut ist wie in den getesteten klinischen Modellen und auch die Nebenwirkungen so gering sind wie bei Mäusen, wäre das eine Revolution für den Behandlungserfolg“, ist Prof. Groettrup sicher.

Pressemitteilung

30.06.2009

Quelle: Universität Konstanz (16.06.09)

Weitere Informationen

Prof. Dr. Marcus Groettrup
Universität Konstanz
Lehrstuhl für Immunologie
Universitätsstraße 10
78457 Konstanz
Tel.: 0049 7531 882130
E-Mail: Marcus.Groettrup(at)uni-konstanz.de

► [Universität Konstanz Fachbereich
Biologie](#)