

Ansprechpartner für die Medien:

Lisa Meier (Pressereferentin)

Tel.: +49 89 4140-7973

Fax: +49 89 4140-4655

E-Mail: lisa.meier@kkn-ms.de

Internet: www.kompetenznetz-multipler-sklerose.de

Medien: Fachmedien, Online-Medien

Ressort: Medizin/Gesundheit/Wissenschaft

Zeichen (inkl. Leerzeichen): 4.965

Datum: 11. Juni 2015

PRESSEMITTEILUNG

Neue Immunregulation und Biomarker entdeckt

Münchner KKNMS-Wissenschaftler haben einen Mechanismus entdeckt, der die Lebensdauer von Immunzellen reguliert, und ein Molekül identifiziert, das als Biomarker für Autoimmunkrankheiten wie Multiple Sklerose dienen könnte.

München, 11.06.2015 – Die Immunantwort mithilfe sogenannter Plasmazellen spielt bei der Abwehr von Infektionen eine zentrale Rolle: Plasmazellen produzieren Antikörper, also Eiweiße, die Krankheitserreger binden und unschädlich machen. Allerdings können Antikörper auch irrtümlicherweise körpereigene Zellen attackieren – Autoimmunerkrankungen wie Multiple Sklerose (MS) oder Lupus erythematodes (SLE) sind die Folge. „Deshalb ist eine balancierte Regulation der Aktivität von Plasmazellen lebensnotwendig“, sagt Professor Edgar Meinl (Klinikum der Universität München / KKNMS). Meinl hat mit seinem Team nun entdeckt, dass die Überlebensdauer von Plasmazellen reguliert wird, indem ein für diese Zellen wichtiger Überlebensrezeptor auf der Zelloberfläche abgeschnitten wird. Der abgeschnittene Rezeptorteil kann als neuer Biomarker für Autoimmunkrankheiten dienen, wie die Wissenschaftler im Fachmagazin Nature Communications berichten. Das Projekt wurde unter anderem im Rahmen des Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) vom BMBF gefördert.

Wenn B-Zellen durch sogenannte Antigene aktiviert werden, differenzieren sie zu Antikörper-produzierenden Plasmazellen. Wie lange eine Plasmazelle im Körper überlebt und Antikörper produziert, hängt stark von ihrem sogenannten BCMA-Rezeptor und den Überlebensregulatoren BAFF und APRIL ab: Die Botenstoffe BAFF und APRIL aktivieren diesen Rezeptor und lösen ein Überlebenssignal aus, durch das lebensverlängernde Gene angeschaltet werden. „Allerdings müssen den Plasmazellen auch Grenzen gesetzt werden, sonst wird der Organismus mit Antikörpern überflutet und es kann zu einer Autoimmunreaktion kommen“, sagt Meinel. „Wir konnten in Kooperation mit Kollegen aus München, Berlin und Stockholm nun zeigen, dass das Enzym gamma-Sekretase als Gegenspieler wirkt, der die Immunreaktion dämpft, indem er BCMA abschneidet.“

BCMA ragt als Transmembranrezeptor durch die Zellmembran hindurch. gamma-Sekretase schneidet den Teil des Rezeptors ab, der aus der Zelloberfläche herausragt. Dass dieses Enzym den Rezeptor direkt an der Zellmembran abschneidet, ist ungewöhnlich: Bisher war es dafür bekannt, dass es die weitere Zerkleinerung von Membranproteinen nur dann übernimmt, wenn diese von anderen Enzymen bereits vorgeschritten wurden. „Wir haben mit BCMA das erste natürliche Substrat der gamma-Sekretase identifiziert, das direkt geschnitten wird“, sagt Meinel. „Möglich wird dies, weil der extrazelluläre Teil des Rezeptors außergewöhnlich kurz ist.“

Immunologischer Fußabdruck

Der abgeschnittene Teil des Rezeptors ist als lösliches sBCMA nachweisbar und kann als neuer Biomarker für Autoimmunkrankheiten eingesetzt werden, wie die Untersuchung klinischer Proben von Patienten mit Multipler Sklerose und Lupus erythematodes zeigte. Lupus ist eine systemische Krankheit, die den ganzen Organismus betreffen kann. Bei Lupus-Patienten sind die sBCMA-Werte im Blut erhöht – und zwar umso mehr, je aktiver die Krankheit war. Multiple Sklerose dagegen ist eine organspezifische Krankheit, die das zentrale Nervensystem angreift. „Entsprechend waren bei MS-Patienten die sBCMA-Werte im Nervenwasser, das Gehirn und Rückenmark umspielt, erhöht“, sagt Meinel. „sBCMA ist also wie der Fußabdruck der stattfindenden Immunreaktion und kann Aufschluss über die Aktivität der Krankheit geben. Daher ist sBCMA geeignet, um als Laborparameter die Effekte verschiedener Therapiestrategien auf Plasmazellen zu erfassen.“

Dieser Fund könnte auch zu einer optimierten und individualisierten Therapie beitragen, denn B-Zellen und das BCMA/BAFF/APRIL-System

stellen sowohl für Lupus als auch für Multiple Sklerose ein therapeutisches Ziel dar, dessen Blockade die Antikörper-Produktion dämpfen könnte. Für die Lupus-Therapie etwa ist bereits ein Wirkstoff gegen BAFF klinisch zugelassen, der allerdings aus bisher unbekanntem Gründen nur bei einem Teil der Patienten wirkt. Weitere klinische Studien zu Wirkstoffen gegen BAFF, APRIL und ihren Rezeptoren werden zurzeit durchgeführt. sBCMA könnte in Zukunft zur Optimierung und Kontrolle dieser neuen, aber auch von bereits bewährten Therapien beitragen, da es ein Monitoring von Plasmazellen ermöglicht.

Publikation:

[y-secretase directly sheds the survival receptor BCMA from plasma cells](#)

Sarah A. Laurent, Franziska S. Hoffmann, Peer-Hendrik Kuhn, Qingyu Cheng, Yuanyuan Chu, Marc Schmidt-Supprian, Stefanie M. Hauck, Elisabeth Schuh, Markus Krumbholz, Heike Rübsamen, Johanna Wangren, Mohsen Khademi, Tomas Olsson, Tobias Alexander, Falk Hiepe, Hans-Walter Pfister, Frank Weber, Dieter Jenne, Hartmut Wekerle, Reinhard Hohlfeld, Stefan F. Lichtenthaler, Edgar Meinel

Nature Communications 2015

Doi: 10.1038/ncomms8333

* * *

Der Abdruck ist frei.

* * *

Das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) ist eines von bundesweit 21 Kompetenznetzen in der Medizin, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung initiiert wurden. Sie alle verfolgen das Ziel, Forscher zu spezifischen Krankheitsbildern bundesweit und interdisziplinär zusammenzubringen, um einen schnellen Transfer von Forschungsergebnissen in die Praxis zu ermöglichen.

Der Fokus der aktuellen KKNMS-Projekte liegt auf der langfristigen Verbesserung der MS-Diagnose, -Therapie und -Versorgung. Die Geschäftsstelle ist am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München angesiedelt.