

Neue Erkenntnisse zur Pathogenese des SLE und ihre Auswirkungen auf die Entwicklung neuer Therapie-Konzepte

New Insights into the Pathogenesis of SLE and their Implications for the Development of New Therapeutic Concepts

Autor

Falk Hiepe

Institut

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klin. Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin; Deutsches Rheumaforschungszentrum – ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft, Berlin

Schlüsselwörter

Systemischer Lupus erythematodes, Autoantikörper, Pathogenese, Plasmazelle, Therapie

Key words

Systemic lupus erythematosus, autoantibody, pathogenesis, plasma cell

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1210-2259>

Online-Publikation: 6.8.2020

Akt Rheumatol 2020; 45: 328–333

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0341-051X

Korrespondenzadresse

Prof. Falk Hiepe

Medizinische Klinik m.S. Rheumatologie und klin.

Immunologie

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Charitéplatz 1

10117 Berlin

Tel.: 030-450513012, Fax: 030-450513922

falk.hiepe@charite.de

ZUSAMMENFASSUNG

Autoantikörper sind essentiell in der Pathogenese des SLE. Sie sind das Ergebnis einer Störung des erworbenen (adaptiven) Immunsystems mit fehlender Toleranz gegen Selbst. Eine Typ-I Interferon-Signatur, die im angeborenen (innaten) Immunsystem ihren Ursprung hat, ist ein wesentlicher Treiber dieser Störung. Autoantikörper können sowohl von kurzlebigen, proliferierenden Plasmablasten, die B-Zell-Hyperaktivität widerspiegeln, als auch von langlebigen, nicht-proliferierenden Gedächtnis-Plasmazellen sezerniert werden. Gedächtnis-Plasmazellen, die in Nischen im Knochenmark und im entzündeten Gewebe lokalisiert sind, lassen sich nicht durch konventionelle Immunsuppressiva und Therapien mit B-Zellen als Target eliminieren. Konzepte, die auf die Depletion von Gedächtnis-Plasmazellen abzielen, können im Zusammenspiel mit Targets, die eine Aktivierung von autoreaktiven B-Zellen verhindern, ein kuratives Potenzial haben.

ABSTRACT

Autoantibodies are essential in the pathogenesis of SLE. They are the result of a disorder of the acquired (adaptive) immune system with lack of tolerance to self. A type I interferon signature, which originates in the innate immune system, is a major driver of this disorder. Autoantibodies can be secreted by both short-lived, proliferating plasmablasts reflecting B-cell hyperactivity and by long-lived, non-proliferating memory plasma cells. Memory plasma cells located in niches in bone marrow and inflamed tissue cannot be eliminated by conventional immunosuppressants and therapies with B cells as a target. Concepts aiming at the depletion of memory plasma cells may have curative potential in interaction with targets that prevent the activation of autoreactive B cells.

Der systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine Autoimmunerkrankung, die klinisch sehr heterogen und facettenreich in Abhängigkeit von den vorliegenden Organmanifestationen verlaufen kann. Über 100 verschiedene Autoantikörper sind bei der Erkrankung beschrieben worden [1]. Nicht alle dieser Autoantikörper besitzen jedoch eine pathogene Relevanz. Autoantikörper können direkt pathologische Veränderungen induzieren oder indirekt über

die Bildung und Ablagerung von Immunkomplexen entzündliche Veränderungen auslösen.

Die therapeutischen Konzepte sind deshalb zum einen auf die Unterdrückung der Entzündung und zum anderen auf die Mechanismen, die zur Entzündung oder anderen pathologischen Veränderungen führen, ausgerichtet.

Die zentrale Bedeutung des adaptiven Immunsystems

Das erworbene (adaptive) Immunsystem, das Autoimmunität generiert, spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese des SLE. Indiz hierfür sind die Ergebnisse der immunablativen Therapie gefolgt von der autologen Stammzelltransplantation bei schwerstkranken, refraktären SLE-Patienten, die auf die Standardtherapien nicht ausreichend ansprechen. Die Immunablation mit Antithymozytenglobulin eliminiert das gesamte adaptive Immunsystem, was das autoreaktive immunologische Gedächtnis einschließt. Pathogene Autoantikörper wie Anti-dsDNA-Antikörper oder Anti-Phospholipid-Antikörper, die unter einer konventionellen immunsuppressiven Medikation oder einer Therapie, die B-Zellen angreift wie die gegen CD20 (Rituximab) oder BAFF/BlyS (Belimumab) gerichteten monoklonalen Antikörper, persistieren, verschwinden nach der Immunablation. Als Folge können Langzeitremissionen ohne Fortführung einer immunsuppressiven Therapie erreicht werden. Bei der Regeneration des Immunsystems finden sich Hinweise für ihre Reprogrammierung hin zu einem gesunden, juvenilen Immunsystem, das wieder fähig ist, tolerant gegen Selbst zu sein. Als Grundlage hierfür wird die weitgehend komplette Ablation des autoreaktiven Gedächtnisses angesehen [2]. Was verbirgt sich hinter dem autoreaktiven Gedächtnis, das ein Schlüssel für die Entwicklung kurativer Therapiekonzepte darstellen kann? Im Vordergrund stehen hier langlebige Plasmazellen, die pathogene Autoantikörper produzieren und sezernieren. Ihre Existenz wurde erst vor etwas über 20 Jahren bewiesen [3]. Im Mausmodell der Lupusnephritis konnte gezeigt werden, dass auch pathogene Autoantikörper von langlebigen Plasmazellen produziert werden können [4, 5]. Langlebige Plasmazellen sind für die Aufrechterhaltung der humoralen Immunität enorm wichtig [6, 7]. Ihre berechnete Halbwertszeit für die Produktion von Impftitern liegt in Abhängigkeit vom Antigen zwischen 11 Jahre für Anti-Tetanus-Toxoid-Antikörper und über 200 Jahre für Antikörper gegen Mumps oder Masern [8]. Sie sind unter physiologischen Bedingungen hauptsächlich im Knochenmark lokalisiert. Dort sind sie in Nischen, die von Stromazellen organisiert werden, besonders geschützt. Neben Zellkontakt via Adhäsionsmoleküle tragen auch andere Zellen durch Sekretion von Überlebensfaktoren wie BAFF und APRIL zum Überleben der Plasmazellen bei [9, 10]. Bei Vorliegen einer Entzündung können Plasmablasten in das entzündete Gewebe einwandern und dort ein Milieu vorfinden, wo sie zu langlebigen Plasmazellen reifen und dort so lange überleben, so lange eine Entzündung vorliegt. Bei Infektionen können somit Antikörper auch am Ort der Entzündung gegen den verursachenden Erreger sezerniert werden, um ihn wirksam zu eliminieren. Im Gegensatz dazu können bei einer autoimmun bedingten Entzündung wie einer Lupusnephritis autoreaktive Plasmazellen in dem betroffenen Organ durch Produktion von Autoantikörpern zur Aufrechterhaltung der Entzündung beitragen [11]. Charakteristisch für langlebige Plasmazellen ist ihre Resistenz gegenüber immunsuppressiven Medikamenten, Bestrahlung und Therapien, die B-Zellen als Ziel haben. Langlebige Plasmazellen entstehen in der Regel nach einer Booster-Immunisierung. Da sie unabhängig von B-Zell-Aktivierung, T-Zell-Hilfe und Antigen-Kontakt über viele Jahre überleben können und Antikörper sezernieren, sind sie ein wichtiger Bestandteil des humoralen Gedächtnisses [6] und werden deshalb auch als Gedächtnis-Plasmazellen bezeichnet. Langlebige Plasmazellen, die Autoanti-

körper sezernieren, sind wiederum Teil des autoreaktiven Gedächtnisses.

Langlebige Gedächtnis-Plasmazellen als therapeutisches Target

Die Immunablation im Rahmen der autologen Stammzelltransplantation ist in der Lage, fast alle Plasmazellen zu eliminieren. Diese Behandlungsstrategie, die das gesamte adaptive Immunsystem auslöscht, ist aufgrund seines Infektionsrisikos nur schwerstkranken SLE-Patienten vorbehalten. Deshalb macht es Sinn, nach Optionen zu suchen, die Plasmazellen selektiv depletieren. Hier haben wir von neuen therapeutischen Ansätzen, die bei der malignen Plasmazellerkrankung malignes Myelom erfolgreich waren, profitiert. Bortezomib, ein Proteasom-Inhibitor der ersten Generation, induziert den Zelltod von Plasmazellen durch die Akkumulation von ungefalteten Proteinen. In Mausmodellen des SLE führte Bortezomib zu einer dramatischen Reduktion der Plasmazellen, Elimination der Anti-dsDNA-Autoantikörper, Verbesserung der Nephritis und dramatischen Verlängerung des Überlebens [12]. In Kenntnis dieser vielversprechenden präklinischen Daten wurden an mehreren Zentren in Deutschland SLE-Patienten, die auf die Standardtherapie nicht ausreichend angesprochen hatten und bei denen die Anti-dsDNA-Autoantikörper trotz konventioneller Immunsuppression nicht abfielen, mit Bortezomib behandelt. Alle 12 mit Bortezomib behandelten Patienten wiesen eine Verbesserung Ihrer Krankheitsaktivität auf. Parallel dazu kam es zum Abfall der Anti-dsDNA-Autoantikörper-Spiegel, aber auch der Impftiter und der Immunglobulinspiegel IgM, IgG und IgA. Da Impftiter ausschließlich von langlebigen Plasmazellen aufrechterhalten werden, kann man anhand der Impftiter-Daten davon ausgehen, dass mit Bortezomib bei SLE-Patienten bis zu 30% der langlebigen Plasmazellen einschließlich der Autoantikörper-sezernierenden Zellen eliminiert werden [13]. In Lupusmäusen konnten dagegen fast alle langlebigen Plasmazellen depletiert werden. Dieser Unterschied ist darauf zurückzuführen, dass das therapeutische Fenster von Bortezomib aufgrund seines Toxizitätsprofils beim Menschen sehr schmal ist. Die neue Generation von Proteasom-Inhibitoren weist ein besseres Verträglichkeitsprofil auf; Studien bei SLE sind nicht publiziert.

Der monoklonale Anti-CD38 Antikörper Daratumumab ist für die Therapie des multiplen Myeloms zugelassen. Das Molekül CD38 ist auf der Oberfläche von Plasmazellen stark exprimiert. Somit könnten Anti-CD38-Antikörper auch für die Depletion von Autoantikörper-sezernierenden Plasmazellen bei SLE und anderen Autoimmunerkrankungen von Interesse sein [9].

Eine weitere Möglichkeit, langlebige Plasmazellen zu depletieren, besteht in der Beeinflussung von Faktoren, die für ihr Überleben in der schützenden Plasmazellenische zuständig sind. Aus Untersuchungen in der Maus ist bekannt, dass die gleichzeitige Inhibition von BAFF und APRIL langlebige Plasmazellen depletiert. Das TACI-Ig-Konstrukt Atacicept blockiert beide Botenstoffe, da sie Liganden des Rezeptors TACI sind. Atacicept wurde für die Therapie des SLE nicht unter der Vorstellung entwickelt, langlebige Plasmazellen zu eliminieren, sondern um die Aktivierung und das Überleben von B-Zellen zu hemmen, an denen beide Botenstoffe ebenfalls beteiligt sind. In einer Phase IIb Studie (ADDRESS II) über 24 Wochen zeigten die Atacicept-Gruppen (75 oder 150mg) im Vergleich zum Placebo-Arm eine signifikante Verbesserung in den Endpunkten SRI-4 und SRI-6 bei SLE-Patienten mit hoher Krankheits-

aktivität und serologischer Aktivität (positive Anti-dsDNA-Antikörper und Hypokomplementämie) [14]. Der deutliche Abfall der Immunglobulin-Spiegel unter Atacicept lässt einen Effekt auf die langlebigen Plasmazellen vermuten; Untersuchungen zum Verhalten der Impftiter liegen leider nicht vor [15].

Kürzlich publizierte Ergebnisse zeigen, dass Salmonellen ein Protein SiiE sezernieren, das IgG-sezernierende Plasmazellen im Knochenmark ablatieren kann, um sich somit der humoralen Abwehr zu entziehen. Ein von SiiE abgeleitetes Peptid ist in der Lage, IgG-spezifische Plasmazellen, u. a. auch Anti-dsDNA-sezernierende Plasmazellen, im Knochenmark von Lupus-Mäusen zu eliminieren. Mit diesem Peptid könnten mit höherer Selektivität nur die IgG-spezifischen, langlebigen Plasmazellen im Knochenmark reduziert werden, während die IgM- und IgA- und in anderen lymphatischen Geweben auch die IgG-spezifischen Plasmazellen überleben. Da pathogene Autoantikörper vorwiegend dem IgG-Isotyp zugeordnet werden, könnte dieses Peptid ein interessanter therapeutischer Agens für die Depletion von langlebigen Plasmazellen bei Autoimmunerkrankungen sein. Aufgrund der Homologie des SiiE-Peptids zu Laminin $\beta 1$ konnte Laminin $\beta 1$ als ein wichtiger Bestandteil der Überlebensnische für IgG-sezernierende Plasmazellen im Knochenmark identifiziert werden [16].

Optimal wäre jedoch eine Depletion nur von solchen Plasmazellen, die pathogene Autoantikörper sezernieren bei gleichzeitigem Erhalt der humoralen Immunität. Die einzige Möglichkeit der Differenzierung zwischen Autoantikörper-sezernierenden Plasmazellen und Plasmazellen, die zur humoralen Immunität beitragen, bietet die (Auto)antigen-Spezifität der produzierten Antikörper. Mithilfe eines Antikörper-Konjugates, das sich aus dem entsprechenden (Auto)antigen und einem monoklonalen Anti-CD138-Antikörper zusammensetzt, werden alle Plasmazellen auf ihrer Oberfläche mit dem (Auto)antigen markiert. Plasmazellen, die Antikörper gegen das (Auto)antigen sezernieren, sterben infolge einer Komplement-vermittelten Lyse oder einer Antikörper-vermittelten zellulären Zytotoxizität, da die sezernierten Antikörper sofort mit dem markierten (Auto)antigen auf der Plasmazellmembran reagieren. Wir haben kürzlich im Mausmodell demonstrieren können, dass eine Antigen-spezifische Depletion von Plasmazellen möglich ist, ohne dass Plasmazellen, die gegen andere Antigene Antikörper bilden, beeinträchtigt werden. Diese Studie liefert den Beweis, dass mit diesem Therapiekonzept bei SLE und anderen Autoantikörper-vermittelten Erkrankungen eine selektive Eliminierung von langlebigen Plasmazellen, die pathogene Autoantikörper sezernieren, ohne Beeinträchtigung der humoralen Immunität gelingen kann [17].

B-Zell-Hyperaktivität

Der SLE ist eine in Schüben verlaufende Erkrankung. Klinische Schübe gehen mit einem Anstieg der Anti-dsDNA-Antikörper und einer Hypokomplementämie einher. Der Anstieg der Anti-dsDNA-Antikörper beruht auf einer Aktivierung der B-Zellen, die in Plasmablasten differenzieren. Plasmablasten lassen sich dann vermehrt in der Zirkulation der SLE-Patienten nachweisen. Ihre Zahl korreliert mit dem Spiegel der Anti-dsDNA-Antikörper im Serum [18, 19]. Da aktivierte B-Zellen und Plasmablasten proliferieren, lassen sie sich im Gegensatz zu den langlebigen Plasmazellen mit den konventionellen Immunsuppressiva unterdrücken. Eine Depletion der B-Zellen mit Rituximab verhindert die Bildung von Plasmablasten, die

Autoantikörper sezernieren. Eine selektive Blockade der B-Zell-Aktivierung wird mit dem bislang einzigen bei SLE zugelassenen Biologikum Belimumab durch Inhibition von BAFF/BlyS erreicht. Die Therapie mit Belimumab reduziert die Zahl der naiven und aktivierten B-Zellen und folglich auch der Plasmablasten, was zu einem Abfall der Autoantikörper-Spiegel und einer Verbesserung der Komplementspiegel C3 und C4 führt [20]. Die überwiegende Zahl der in Studien befindlichen therapeutischen Ansätze zielt auf die Beeinflussung der B-Zell-Aktivierung ab (► **Tab. 1**). Hierzu gehören neue B-Zell-depletierende Anti-CD20-Antikörper, Antikörper, die die B-T-Zell-Kostimulation inhibieren, und die Immunmodulation durch regulatorische T-Zellen. Regulatorische T-Zellen können durch Injektion von niedrig-dosiertem IL2, das beim SLE vermindert ist, stimuliert werden, was bei chronisch-aktiven Patienten zu einer klinischen Verbesserung geführt hat [21]. Alle diese therapeutischen Konzepte haben keinen Einfluss auf die existierenden langlebigen Plasmazellen im Knochenmark. Sie können aber nach Eliminierung der langlebigen Plasmazellen einschließlich der Autoantikörper-sezernierenden Plasmazellen deren Regeneration verhindern. Nach Depletion der langlebigen Plasmazellen z. B. mit Bortezomib kommt es sowohl in der Lupus-Maus als auch bei aktiven SLE-Patienten zu einer raschen Auffüllung des langlebigen Plasmazell-Kompartiments, wenn als Folge der bestehenden B-Zell-Aktivierung autoreaktive Plasmablasten produziert werden, die in das Knochenmark einwandern und dort die frei gewordenen Nischen besetzen, um als langlebige Plasmazellen zu überleben. Dies konnte durch die Kombination mit einer Therapie, die B-Zellen als Target hat (Immunsuppressiva, B-Zell-Depletion mit dem Anti-CD20-Antikörper Rituximab, Inhibition der B-Zell-Aktivierung durch BAFF/BlyS mit Belimumab), aber auch durch die Hemmung der Einwanderung neu gebildeter Plasmablasten in das Knochenmark mittels Blockade der CXCR4-CXCL12-Achse verhindert werden [22–25].

► **Tab. 1** Mögliche therapeutische Targets zur Beeinflussung der B-Zellen.

Target	
B-Zelle	
CD20	Obinutuzumab TRU-015
CD22	SM03
Fc γ RIIB (CD32)	SM101
Kostimulation	
CD28	Lulizumab TAB 08 (Theralizumab)
CD28-CD80/86	Abatacept
CD40-CD40L	Dapirolizumab pegol BI 655064 CFZ533 (Iscalimab)
ICOS-ICOSL	AMG 557
ICOSL und BAFF	AMG 570 (bispezifischer Antikörper)

Das angeborene (innate) Immunsystems als Stimulator von Autoimmunität

In den letzten 2 Jahrzehnten wurde immer deutlicher, dass das angeborene Immunsystem in enger Wechselwirkung mit dem adaptiven Immunsystem steht. Beim SLE spielt insbesondere die Typ-I Interferon-Signatur eine sehr wichtige Rolle. Unter einer Typ-I Interferon-Signatur versteht man eine erhöhte Expression von Genen, die durch Typ-I Interferone reguliert werden. Bei einem Großteil der SLE-Patienten findet sich eine deutliche Aktivierung von Typ-I Interferonen, die mit einem genetischen Hintergrund verknüpft ist. Verschiedene Gene im Typ-I Interferon-Signalweg weisen Varianten auf, die mit einem erhöhten SLE-Risiko einhergehen. Hauptproduzent von Typ-I Interferonen ist die plasmazytoide dendritische Zelle (pDC), aber auch Neutrophile können dazu beitragen [26, 27]. Die Typ-I Interferon-Familie lässt sich in 5 Klassen unterteilen: Interferon- α , - β , - ω , - ϵ und - κ . Interferon- α besteht wiederum aus 12 Subtypen. Typ-I Interferone haben eine wichtige Funktion bei der Abwehr von Virusinfektionen inne. Sie stimulieren verschiedene Zellen des angeborenen und adaptiven Immunsystems. So wird u. a. auch die Freisetzung von BAFF durch T-Zellen stimuliert, der zur Aktivierung von autoreaktiven B-Zellen beiträgt. Zirkulierende DNA- und RNA-haltige Autoantigen-Autoantikörper-Immunkomplexe bei SLE-Patienten sind wiederum in der Lage, die Freisetzung von Typ-I Interferonen zu fördern. Neben der Messung der Interferon-Spiegel kann die Interferon-Signatur auch durch Analyse von Interferon-induzierten Transkripten oder Proteinen erfolgen. Die in Berlin etablierte Durchfluss-zytometrische Messung der SIGLEC1-Expression auf Monozyten hat sich als eine empfindliche Methode für die Analyse der Typ-I Interferon-Signatur erwiesen, die für die Beurteilung der Krankheitsaktivität relevant ist [28, 29].

Aufgrund der Bedeutung der Typ-I Interferone für die Aktivierung von Autoimmunität stellen sie ein interessantes therapeutisches Target beim SLE dar. Glucocorticoide in hohen Dosen sind in der Lage, die Typ-I Interferon-Signatur auszulöschen [29]. Der therapeutische Effekt der Antimalaria-Mittel Chloroquin und Hydroxychloroquin ist zumindest teilweise auf eine Hemmung der Typ-I Interferon-Freisetzung durch pDC über ihre antagonistische Wirkung auf die Toll-like Rezeptoren TLR7 und 9 zurückzuführen [30, 31]. Auch Proteasom-Inhibitoren scheinen über die TLR-Blockade die Typ-I Interferon-Freisetzung zu hemmen [13, 32]. pDC exprimieren den Rezeptor BDCA2, deren Ligandation mit einem monoklonalen Antikörper die Freisetzung von Typ-I Interferonen blockieren kann [30, 33].

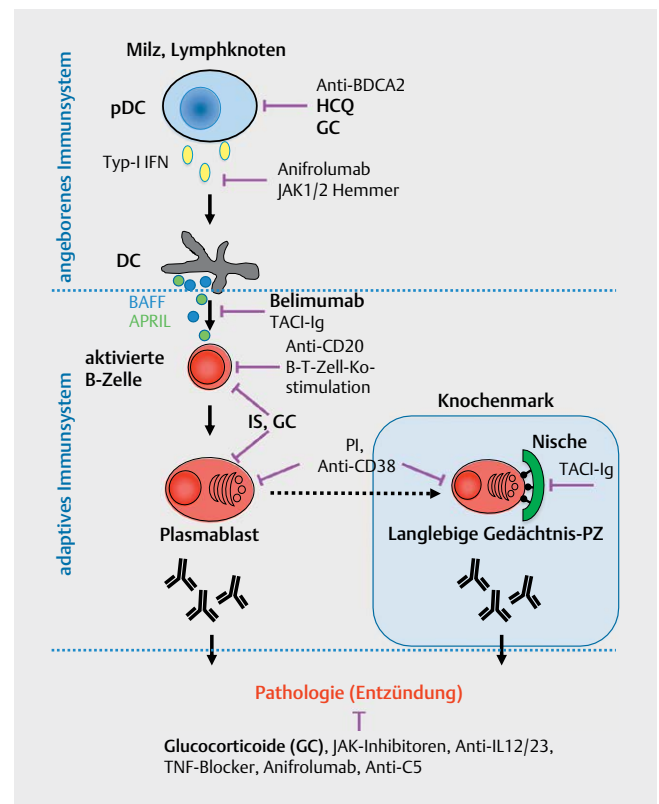
Die Phase II Studien mit monoklonalen Anti-Interferon- α Antikörpern waren nicht überzeugend. Dies ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die monoklonalen Antikörper nicht alle relevanten Typ-I Interferone ausreichend neutralisieren konnten [34]. Die Hemmung des Typ-I Interferon-Rezeptors mit einem monoklonalen Antikörper hat dagegen den Vorteil, dass die biologische Funktion aller Typ-I Interferone unterbrochen werden kann. Die klinischen Phase II-Studien mit Anifrolumab verliefen erwartungsgemäß sehr vielversprechend [35]. Folglich war die Erwartungshaltung an die beiden Phase III-Studien sehr hoch. Die TULIP-1-Studie erreichte nicht den primären Endpunkt (SRI-4 Response), während sekundäre Endpunkte wie die Reduktion der Glucocorti-

coid-Dosis, die Verbesserung der Hautveränderungen (CLASI-Score) und die auf den BILAG-basierte BICLA-Response einen klinischen Benefit vermuten ließen [36]. Die TULIP-2-Studie verwendete den BICLA als primären Endpunkt, der eine Response im Vergleich zum Placebo-Arm aufzeigte [37]. Ein interessanter therapeutischer Ansatz ist die Vakzinierung der Patienten mit einem Interferon- α -Kinoid, das neutralisierende Antikörper gegen Interferon- α induziert. Eine Phase IIb-Studie konnte zeigen, dass signifikant mehr SLE-Patienten in der Vakzinierungs-Gruppe eine niedrige Krankheitsaktivität und Verminderung der Glucocorticoid-Dosis erreichten [38].

Selektive JAK1/2-Inhibitoren hemmen den Interferon-Signalweg. Baricitinib wurde erfolgreich bei autoinflammatorischen Interferonopathien eingesetzt [39]. Eine Phase II-Studie bei SLE verlief positiv [40], sodass mittlerweile eine Phase III-Studie begonnen wurde.

Entzündungsmechanismen

Beim SLE führt die Ablagerung von Immunkomplexen zu Entzündungsmechanismen in den betroffenen Organen. Dabei spielen proinflammatorische Zytokine eine wichtige Rolle, die als therapeutisches Target in Frage kommen. Der Einsatz von TNF-Blockern zeigte einen günstigen Effekt auf Nephritis, Arthritis und kutane



► **Abb. 1** Immunpathogenese des SLE und ihre therapeutischen Targets. Abkürzungen: GC Glucocorticoide, DC dendritische Zelle, HCQ Hydroxychloroquin, IFN Interferon, IS Immunsuppressiva, pDC plasmazytoide dendritische Zelle, PI Proteasom-Inhibitor, PZ Plasmazelle. Die fett gedruckten Therapien sind für den SLE zugelassen.

Manifestationen. Da TNF-Blocker wiederum Autoimmunprozesse durch Induktion von Anti-dsDNA-Autoantikörpern ankurbeln können, stellen sie keine Option für eine Standardtherapie bei SLE dar [41]. Die positiven Effekte von Ustekinumab in einer Phase II-Studie auf Arthritis und Hautbeteiligung lassen eine pathogenetische Rolle von IL12 und/oder IL23 bei SLE vermuten [42]. Eine Spiegel-erhöhung von IL12 ist bei SLE beschrieben [43]. Ustekinumab scheint unabhängig von der Typ-I Interferon-Signatur zu wirken [42].

In der Haut von Lupus-Patienten findet sich eine Überexpression von 2 verschiedenen Typ-I Interferonen: IFN- κ und IFN- α 10. Während IFN- α 10 wahrscheinlich von in der Haut lokalisierten pDC stammt, wird IFN- κ von Keratinozyten exprimiert [44]. Die Schlüsselrolle von IFN- κ in der Haut könnte eine Erklärung für die deutliche Verbesserung von entzündlichen Hautveränderungen unter Anifrolumab in der Phase II-Studie sein [35]. Durch Hemmung der Signalwege von proinflammatorischen Zytokinen werden JAK-Inhibitoren wie Baricitinib eine Bedeutung bei der Entzündungsreduktion erlangen [40].

In der Immunpathologie des SLE spielt die Komplementaktivierung eine wesentliche Rolle. Eine Erhöhung der Serumspiegel von C5a (Anaphylatoxin) wurde bei Patienten mit Lupusnephritis und neuropsychiatrischen Lupus beschrieben [45]. Eculizumab ist eine monoklonaler Anti-C5-Antikörper, der die Spaltung von C5 in C5a verhindert. Fallberichte zeigen eine Wirksamkeit bei therapieresistenter Lupusnephritis [46]. Insbesondere bei der sekundären thrombotischen Mikroangiopathie stellt Eculizumab eine therapeutische Option dar [47].

FAZIT

Der SLE ist eine durch Autoantikörper-vermittelte Erkrankung, bei der das adaptive Immunsystem eine Schlüsselrolle einnimmt. Störungen im angeborenen Immunsystem wie die Typ-1 Interferon-Signatur stimulieren Autoimmunität. Pathogene Autoantikörper können sowohl von aus aktivierten B-Zellen neu generierten Plasmablasten als auch von langlebigen Gedächtnis-Plasmazellen sezerniert werden. Die konventionellen Immunsuppressiva und Therapien, die B-Zellen als Ziel haben, eliminieren nicht die autoreaktiven Gedächtnis-Plasmazellen. Therapeutische Strategien mit kurativem Potential müssen deshalb auch die Depletion dieser Zellen einschließen. Es gibt vielversprechende therapeutische Ansätze, die gezielt in die Immunpathogenese des SLE eingreifen (► **Abb. 1**). Sie werden helfen, langfristig weiter Glucocorticoide einzusparen und die Patienten personalisierter zu behandeln.

Interessenkonflikt

AstraZeneca: Advisory Board, investigator; Novartis Pharma GmbH: Investigator, Vortrag; Morphosys AG: Advisory Board; Roche Pharma: Vortrag; Lilly: Advisory Board, investigator; GSK: Advisory Board, investigator; Amgen: investigator; Janssen-Cilag GmbH: Advisory Board, Reisekosten; UCB: investigator.

Literatur

- [1] Sherer Y, Gorstein A, Fritzler MJ et al. Autoantibody explosion in systemic lupus erythematosus: more than 100 different antibodies found in SLE patients. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2004; 34: 501–537
- [2] Alexander T, Thiel A, Rosen O et al. Depletion of autoreactive immunologic memory followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory SLE induces long-term remission through de novo generation of a juvenile and tolerant immune system. *Blood* 2009; 113: 214–223. doi: 10.1182/blood-2008-07-168286
- [3] Manz RA, Thiel A, Radbruch A. Lifetime of plasma cells in the bone marrow. *Nature* 1997; 388: 133–134. doi: 10.1038/40540
- [4] Hoyer BF, Moser K, Hauser AE et al. Short-lived plasmablasts and long-lived plasma cells contribute to chronic humoral autoimmunity in NZB/W mice. *J Exp Med* 2004; 199: 1577–1584. doi: 10.1084/jem.20040168
- [5] Cheng Q, Mumtaz IM, Khodadadi L et al. Autoantibodies from long-lived 'memory' plasma cells of NZB/W mice drive immune complex nephritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 2011–2017. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203455
- [6] Radbruch A, Muehlinghaus G, Luger EO et al. Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 741–750. doi: 10.1038/nri1886
- [7] Manz RA, Hauser AE, Hiepe F et al. Maintenance of serum antibody levels. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 367–386. doi: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115723
- [8] Amanna IJ, Carlson NE, Slifka MK. Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens. *N Engl J Med* 2007; 357: 1903–1915. doi: 10.1056/NEJMoa066092
- [9] Hiepe F, Radbruch A. Plasma cells as an innovative target in autoimmune disease with renal manifestations. *Nat Rev Nephrol* 2016; 12: 232–240. doi: 10.1038/nrneph.2016.20
- [10] Mumtaz IM, Hoyer BF, Panne D et al. Bone marrow of NZB/W mice is the major site for plasma cells resistant to dexamethasone and cyclophosphamide: implications for the treatment of autoimmunity. *J Autoimmun* 2012; 39: 180–188. doi: 10.1016/j.jaut.2012.05.010
- [11] Starke C, Frey S, Wellmann U et al. High frequency of autoantibody-secreting cells and long-lived plasma cells within inflamed kidneys of NZB/W F1 lupus mice. *Eur J Immunol* 2011; 41: 2107–2112. doi: 10.1002/eji.201041315
- [12] Neubert K, Meister S, Moser K et al. The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and protects mice with lupus-like disease from nephritis. *Nat Med* 2008; 14: 748–755. doi: 10.1038/nm1763
- [13] Alexander T, Sarfert R, Klotsche J et al. The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and ameliorates clinical manifestations of refractory systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1474–1478. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206016
- [14] Merrill JT, Wallace DJ, Wax S et al. Efficacy and Safety of Atacicept in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: Results of a Twenty-Four-Week, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Arm, Phase IIb Study. *Arthritis & rheumatology* 2018; 70: 266–276. doi:10.1002/art.40360
- [15] Isenberg D, Gordon C, Licu D et al. Efficacy and safety of atacicept for prevention of flares in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus (SLE): 52-week data (APRIL-SLE randomised trial). *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 2006–2015. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-205067

- [16] Männe C, Takaya A, Yamasaki Y et al. Salmonella SiiE prevents an efficient humoral immune memory by interfering with IgG(+) plasma cell persistence in the bone marrow. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116: 7425–7430. doi: 10.1073/pnas.1818242116
- [17] Cheng Q, Pelz A, Taddeo A et al. Selective depletion of plasma cells in vivo based on the specificity of their secreted antibodies. *Eur J Immunol* 2020; 50: 284–291. doi: 10.1002/eji.201948144
- [18] Jacobi A, Odendahl M, Hansen A et al. Monitoring of CD27 high/CD19+ peripheral B cells reflects the disease activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 2001; 44: S296–S296
- [19] Odendahl M, Jacobi A, Hansen A et al. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 2000; 165: 5970–5979
- [20] Stohl W, Hiepe F, Latinis KM et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement, and reduces select B-cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 2328–2337. doi: 10.1002/art.34400
- [21] Humrich JY, von Spee-Mayer C, Siegert E et al. Low-dose interleukin-2 therapy in refractory systemic lupus erythematosus: an investigator-initiated, single-centre phase 1 and 2a clinical trial. *Lancet Rheumatol* 2019; 1: e44–e54
- [22] Cheng Q, Khodadadi L, Taddeo A et al. CXCR4-CXCL12 interaction is important for plasma cell homing and survival in NZB/W mice. *Eur J Immunol* 2018; 48: 1020–1029. doi: 10.1002/eji.201747023
- [23] Alexander T, Cheng Q, Klotsche J et al. Proteasome inhibition with bortezomib induces a therapeutically relevant depletion of plasma cells in SLE but does not target their precursors. *Eur J Immunol* 2018; 48: 1573–1579. doi: 10.1002/eji.201847492
- [24] Taddeo A, Khodadadi L, Voigt C et al. Long-lived plasma cells are early and constantly generated in New Zealand Black/New Zealand White F1 mice and their therapeutic depletion requires a combined targeting of autoreactive plasma cells and their precursors. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 39. doi: 10.1186/s13075-015-0551-3
- [25] Khodadadi L, Cheng Q, Alexander T et al. Bortezomib Plus Continuous B Cell Depletion Results in Sustained Plasma Cell Depletion and Amelioration of Lupus Nephritis in NZB/W F1 Mice. *PLoS One* 2015; 10: e0135081. doi: 10.1371/journal.pone.0135081
- [26] Thorlacius GE, Wahren-Herlenius M, Ronnblom L. An update on the role of type I interferons in systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome. *Current opinion in rheumatology* 2018; 30: 471–481. doi: 10.1097/BOR.0000000000000524
- [27] Crow MK. Advances in understanding the role of type I interferons in systemic lupus erythematosus. *Current opinion in rheumatology* 2014; 26: 467–474. doi: 10.1097/BOR.0000000000000087
- [28] Rose T, Grutzkau A, Hirsland H et al. IFN α and its response proteins, IP-10 and SIGLEC-1, are biomarkers of disease activity in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1639–1645. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201586
- [29] Biesen R, Demir C, Barkhudarova F et al. Sialic acid-binding Ig-like lectin I expression in inflammatory and resident monocytes is a potential biomarker for monitoring disease activity and success of therapy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 2008; 58: 1136–1145. doi: 10.1002/art.23404
- [30] Gardet A, Pellerin A, McCarl CA et al. Effect of in vivo Hydroxychloroquine and ex vivo Anti-BDCA2 mAb Treatment on pDC IFN α Production From Patients Affected With Cutaneous Lupus Erythematosus. *Frontiers in immunology* 2019; 10: 275. doi: 10.3389/fimmu.2019.00275
- [31] Sacre K, Criswell LA, McCune JM. Hydroxychloroquine is associated with impaired interferon-alpha and tumor necrosis factor-alpha production by plasmacytoid dendritic cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2012; 14: R155. doi: 10.1186/ar3895
- [32] Ichikawa HT, Conley T, Muchamuel T et al. Beneficial effect of novel proteasome inhibitors in murine lupus via dual inhibition of type I interferon and autoantibody-secreting cells. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 493–503. doi: 10.1002/art.33333
- [33] Leyendeckers H, Dzionek A, Winkels G et al. Interferon- α expression by plasmacytoid dendritic cells of SLE patients can be inhibited by anti-BDCA-2 antibody. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2003; 62: 79–79
- [34] Crow MK, Olfert M, Kirou KA. Targeting of type I interferon in systemic autoimmune diseases. *Transl Res* 2015; 165: 296–305. doi: 10.1016/j.trsl.2014.10.005
- [35] Furie R, Khamashta M, Merrill JT et al. Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis & rheumatology* 2017; 69: 376–386. doi: 10.1002/art.39962
- [36] Furie RA, Morand EF, Bruce IN et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatol* 2019; 1: e208–e219
- [37] Morand EF, Furie R, Tanaka Y et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 2020; 382: 211–221. doi: 10.1056/NEJMoa1912196
- [38] Houssiau FA, Thanou A, Mazur M et al. IFN- α kinoid in systemic lupus erythematosus: results from a phase IIb, randomised, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 347–355. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216379
- [39] Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. *J Clin Invest* 2018; 128: 3041–3052. doi: 10.1172/JCI98814
- [40] Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2018; 392: 222–231. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31363-1
- [41] Aringer M, Smolen JS. Therapeutic blockade of TNF in patients with SLE-promising or crazy? *Autoimmun Rev* 2012; 11: 321–325. doi: 10.1016/j.autrev.2011.05.001
- [42] van Vollenhoven RF, Hahn BH, Tsokos GC et al. Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study. *Lancet* 2018; 392: 1330–1339. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32167-6
- [43] Guimaraes PM, Scavuzzi BM, Stadtlober NP et al. Cytokines in systemic lupus erythematosus: far beyond Th1/Th2 dualism lupus: cytokine profiles. *Immunol Cell Biol* 2017; 95: 824–831. doi: 10.1038/icb.2017.53
- [44] Sarkar MK, Hile GA, Tsoi LC et al. Photosensitivity and type I IFN responses in cutaneous lupus are driven by epidermal-derived interferon kappa. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 1653–1664. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213197
- [45] Sakuma Y, Nagai T, Yoshio T et al. Differential activation mechanisms of serum C5a in lupus nephritis and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* 2017; 27: 292–297. doi: 10.1080/14397595.2016.1193965
- [46] Pickering MC, Ismajli M, Condon MB et al. Eculizumab as rescue therapy in severe resistant lupus nephritis. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 2286–2288. doi: 10.1093/rheumatology/kev307
- [47] Kello N, Khoury LE, Marder G et al. Secondary thrombotic microangiopathy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome, the role of complement and use of eculizumab: Case series and review of literature. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2019; 49: 74–83. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.11.005