J. H. W. Distler

Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) und Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen, Deutschland

Neue molekulare Mechanismen in der Pathophysiologie rheumatologischer Erkrankungen

Als Rheumatologen erleben wir derzeit eine aufregende und spannende Zeit. Unser Feld hat sich in den letzten Jahren in vielen Bereichen entscheidend weiterentwickelt mit zentralen neuen Erkenntnissen zur Pathophysiologie rheumatologischer Erkrankungen, neuen diagnostischen Möglichkeiten und einer Vielzahl neuer Therapiestrategien. In dieser Einführung sollen allgemeine Entwicklungen und Erkenntnisse aufgezeigt werden, die dann in den weiteren Beiträgen im jeweiligen krankheitsspezifischen Kontext vertieft werden.

Technische Innovationen

Eine wesentliche Grundlage für die neuen Erkenntnisse war die Einführung technischer Neuerungen in den Laboralltag, die die Bearbeitung neuer Fragestellungen ermöglichten. Hier sind neben neuen bildgebenden Verfahren wie beispielsweise der Lichtblattmikroskopie (Light-Sheet-Mikroskopie) und der Stimulated-Emission-Depletion (STED)-Mikroskopie v. a. OMICs-basierte Verfahren wie die Einzelzellsequenzierung oder die Massenzytometrie zu nennen. Neue mikroskopische Verfahren wie die Lichtblattmikroskopie erlauben die hochauflösende Darstellung der untersuchten Antigene im dreidimensionalen Gewebekontext. Die STED-Mikroskopie verschiebt die Auflösung in einen Bereich, der den Nachweis direkter Interaktionen zwischen einzelnen Zielmolekülen erlaubt. Die Einzelzellsequenzierung erlaubt über die detaillierte

Analyse des Transkriptoms einzelner Zellen die Definition neuer Unterpopulationen innerhalb vordefinierter Zellreihen. Die Massenzytometrie kann unter Verwendung von Antikörpern, die mit seltenen Metallisotopen gekoppelt sind, über 50 Marker/Antigene simultan detektieren. Das Verfahren findet seit Kurzen nicht nur bei Einzelzellsuspensionen Anwendung („single cell CyTOF“), sondern kann auch für den Nachweis multipler Antigene direkt im Gewebe angewendet werden („tissue CyTOF“). Das „tissue CyTOF“ ermöglicht damit eine hochauflösende, detaillierte Charakterisierung einzelner Zellen direkt im lokalen Mikroumfeld.

Neue Modellsysteme

Für viele rheumatologische Erkrankungen stehen uns mittlerweile verschiedene Tiermodelle zur Verfügung. Wie bei allen komplexen, polygenen Erkrankungen bilden diese Tiermodelle nicht die Krankheit als Ganzes ab, sondern stellen in einem reduktionistischen Ansatz einige zentrale Aspekte akzentuiert nach. Auch wenn diese Mausmodelle wichtige Einblicke liefern, so haben sie dennoch einen entscheidenden Nachteil: Sie können den Unterschieden zwischen dem murinen und dem humanen Immunsystem nicht Rechnung tragen und somit die Besonderheiten der Immunpathogenese rheumatologischer Erkrankungen nur partiell abbilden. Aus diesem Grund kommen zunehmend komplexe humane Organoidkulturen sowie humanisierte Mausmo-

delle zum Einsatz. Bei den Organoidmodellen werden entweder durch sukzessive Besiedelung spezieller „Organmatrices“ mit ausdifferenzierten Zellen oder durch Differenzierung multipotenter Stammzellen unter speziellen Zellkulturbedingungen organartige (organoide) humane Testsysteme erstellt.

Die allgemeine Grundlage der humanisierten Mausmodelle ist die Rekonstitution immundefizienter Mausstämme mit humanen Immunzellen. Dabei können einzelne Zelltypen oder auch embryonale Stammzellen, oft aus dem Nabelschnurblut, transplantiert werden. Weiterhin kann Zielgewebe von Patienten oder Kontrollprobanden transplantiert werden, um den Einfluss des humanisierten Immunsystems direkt auf das krankheitsrelevante Zielgewebe zu untersuchen. Auch wenn gerade die humanisierten Mausmodelle oft aufwendig sind, so können sie wichtige zusätzliche Einsichten in Bezug auf die Interaktion von Immunzellen mit dem Zielgewebe liefern.

Neue krankheitsrelevante Zellpopulationen

Ein weiterer wichtiger Fortschritt ist die Identifikation neuer, krankheitsrelevanter Zellpopulationen und ihre Charakterisierung. Hier sind v. a. Innate-Lymphoid-Zellen (ILC) und $\gamma\delta$ -T-Zellen zu nennen. ILC sind eine Gruppe von angeborenen („innate“) Immunzellen, die durch die Abwesenheit klassischer Lineage-Marker gekennzeichnet

sind. ILCs werden grob in 3 Subpopulationen – ILC1, ILC2 und ILC3 – eingeteilt, die jeweils unterschiedliche Transkriptionsfaktoren und Zytokine exprimieren und entsprechend unterschiedliche Funktionen ausüben [1]. Für rheumatische Erkrankungen lässt sich vereinfacht zusammenfassen, dass ILC2 antientzündliche, profibrotische Effekte haben, während die anderen Subtypen eher Entzündungsreaktionen über unterschiedliche Mechanismen anschieben [2–4]. Wie ILCs akkumulieren $\gamma\delta$ -T-Zellen v.a. an Grenzflächen wie Schleimhäuten, lassen sich aber auch in der Zirkulation und in anderen Geweben nachweisen. Diese Zellen scheinen eine wichtige Rolle in der Erkennung von Lipidantigenen zu spielen und können Interleukin-17 produzieren [5].

Neue Interaktionspartner – das Mikrobiom

In den letzten Jahren rückte das Mikrobiom als Quelle immunmodulatorischer Mediatoren zunehmen in den Fokus der Aufmerksamkeit. Änderungen in der Zusammensetzung des Mikrobioms wurden auch für verschiedene rheumatologische Erkrankungen berichtet und könnten über Änderung der Barrierefunktion zur Ausbreitung und Chronifizierung rheumatischer Erkrankungen beitragen [6]. Es wird auch interessant sein zu verstehen, wie sich unsere aktuellen Therapien auf die Zusammensetzung des Mikrobioms auswirken.

Neue zelluläre Mechanismen

Dazu rückten neue zelluläre Mechanismen in den Fokus des Interesses. Beispielfähig können hier Autophagie und NETose genannt werden. Autophagie reguliert die Degradation zellulärer Bestandteile zum anschließenden Recycling [7]. Dieser Mechanismus wird v.a. bei Nährstoffmangel oder bei zellulärem Stress relevant, um Apoptose zu vermeiden. Die Autophagiemaschinerie spielt jedoch auch bei anderen Prozessen, wie z.B. der Sekretion atypischer Proteine, eine Rolle. Die Regulation der Autophagie scheint bei verschiedenen rheumatologischen Erkrankungen gestört zu sein und

über veränderte Apoptoserate und gestörte Sekretion von Zytokinen an der Pathogenese dieser Erkrankungen beteiligt zu sein [8–11].

NETose beschreibt die Bildung von sog. „neutrophil extracellular traps“ (NETs). Neutrophile Granulozyten stoßen dabei ihr Chromatin aus, das extrazellulär charakteristische Netzstrukturen bildet [12]. Diese NETs konzentrieren die gleichzeitig ausgestoßenen Enzyme und Botenstoffe lokal und verhindern dabei möglicherweise eine unkontrollierte Schädigung des umliegenden Gewebes. In sterilen Entzündungsprozessen wie der Gicht scheinen diese NETs auch eine wichtige Funktion als Auffangstruktur zur Deaktivierung proinflammatorischer Zytokine zu haben [13].

Neue wissenschaftliche Schwerpunkte

In der rheumatologischen Forschung haben sich neue Schwerpunkte etabliert, die wichtige Erkenntnisse zur Pathophysiologie rheumatologischer Erkrankungen liefern und neue therapeutische Optionen eröffnen könnten.

So liegt der Forschungsfokus zunehmend auf der Auflösung von chronischen Entzündungsreaktionen: Warum können endogene Rückkopplungsmechanismen die Entzündungsreaktion bei rheumatologischen Erkrankungen nicht ausreichend eindämmen? Wie können diese endogenen Regulationsmechanismen therapeutisch reaktiviert werden?

Ein weiterer, zunehmend in den Fokus rückender Schwerpunkt ist die Epigenetik. Die Epigenetik widmet sich vererbaren Veränderungen des Phänotyps, die nicht auf einer Änderung der Nukleotidsequenz beruhen, sondern durch potenziell reversible Modifikationen der Histone oder der DNA bedingt sind [14]. Diese epigenetischen Modifikationen ermöglichen die Etablierung eines relativ stabilen Phänotyps auch nach Entfernung des initialen Triggers. Ein klassisches Beispiel hierfür ist der persistierend aktivierte Phänotyp von Fibroblasten von Patienten mit rheumatoider Arthritis oder systemischer Sklerose auch nach mehreren Passagen in Kultur außerhalb des speziellen Gewebemilieus [15].

Die Implikationen dieser Neuerungen für die einzelnen Erkrankungen sollen in den folgenden Beiträgen am Beispiel der rheumatoiden Arthritis, der Psoriasisarthritis, der Spondyloarthritis und des systemischen Lupus erythematoses eingehender vorgestellt werden.

Prof. Dr. J. Distler

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. J. H. W. Distler, MD
Medizinische Klinik 3
– Rheumatologie und Immunologie, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU) und Universitätsklinik Erlangen
Ulmenweg 18, 91054 Erlangen, Deutschland
joerg.distler@uk-erlangen.de

Interessenkonflikt. J.H.W. Distler gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Shikhagaie MM, Gernar K, Bal SM, Ros XR, Spits H (2017) Innate lymphoid cells in autoimmunity: emerging regulators in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 13:164–173
2. Rauber S, Luber M, Weber S et al (2017) Resolution of inflammation by interleukin-9-producing type 2 innate lymphoid cells. *Nat Med* 23:938–944
3. Soare A, Weber S, Maul L et al (2018) Cutting edge: homeostasis of innate lymphoid cells is Imbalanced in psoriatic arthritis. *J Immunol* 200:1249–1254
4. Wohlfahrt T, Usherenko S, Englbrecht M et al (2016) Type 2 innate lymphoid cell counts are increased in patients with systemic sclerosis and correlate with the extent of fibrosis. *Ann Rheum Dis* 75:623–626
5. Adams EJ, Gu S, Luoma AM (2015) Human gamma delta T cells: evolution and ligand recognition. *Cell Immunol* 296:31–40
6. Ostrov BE, Amsterdam D (2017) Immunomodulatory interplay of the microbiome and therapy of rheumatic diseases. *Immunol Invest* 46:769–792
7. Rockel JS, Kapoor M (2017) Autophagy: controlling cell fate in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 13:193
8. Lin NY, Beyer C, Giessel A et al (2013) Autophagy regulates TNFalpha-mediated joint destruction in experimental arthritis. *Ann Rheum Dis* 72:761–768
9. Lin NY, Chen CW, Kagwira R et al (2016) Inactivation of autophagy ameliorates glucocorticoid-induced and ovariectomy-induced bone loss. *Ann Rheum Dis* 75:1203–1210

10. Allison SJ (2016) Systemic lupus erythematosus: defective noncanonical autophagy in SLE-like disease. *Nat Rev Rheumatol* 12:311
11. Clarke AJ, Ellinghaus U, Cortini A et al (2015) Auto-phagy is activated in systemic lupus erythematosus and required for plasmablast development. *Ann Rheum Dis* 74:912–920
12. Lee KH, Kronbichler A, Park DD et al (2017) Neutrophil extracellular traps (NETs) in autoimmune diseases: a comprehensive review. *Autoimmun Rev* 16:1160–1173
13. Schauer C, Janko C, Munoz LE et al (2014) Aggregated neutrophil extracellular traps limit inflammation by degrading cytokines and chemokines. *Nat Med* 20:511–517
14. Ballestar E, Li T (2017) New insights into the epigenetics of inflammatory rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 13:593–605
15. Bergmann C, Distler JH (2017) Epigenetic factors as drivers of fibrosis in systemic sclerosis. *Epigenomics* 9:463–477

Rheuma und Nervenschäden hängen oft zusammen Ideenwettbewerb 2018 zeichnet Berliner Rheumaforscher aus

Die Deutsche Rheumastiftung zeichnete den Assistenzarzt Vincent Casteleyn aus Berlin als Gewinner des „Ideenwettbewerbs 2018“ für seine Idee aus, die Zusammenhänge von Neuropathien und entzündlich-rheumatischen Erkrankungen systematisch zu erforschen.

Verschiedene entzündlich-rheumatische Erkrankungen können zu unterschiedlichen Schäden am zentralen und peripheren Nervensystem führen. Bei der rheumatoiden Arthritis etwa stellt das sogenannte Karpaltunnelsyndrom eine häufige Form dar. Es können sich aber auch die Blutgefäße in der Nähe von peripheren Nerven entzünden. Infolgedessen gelangt zu wenig Sauerstoff zu den Nervenzellen, so dass sie schließlich absterben. Oft betreffen die Entzündungen kleine Nerven und isolierte Bereiche, seltener das gesamte periphere Nervensystem.

Warum dies passiert und warum bestimmte Nerven befallen sind und andere nicht, ist noch weitgehend unbekannt. „Die Idee, diese Zusammenhänge systematisch konsequent und anhand von Beispielen aus dem klinischen Alltag zu erforschen, gleichermaßen mit dem Blick auf Wissenschaft und eine bessere Patientenversorgung, hat die Jury beeindruckt“, sagt der 1. Vorsitzende der Deutschen Rheumastiftung, Professor Dr. med. Jürgen Braun, Leiter des Rheumazentrums Ruhrgebiet, St. Elisabeth Gruppe, in Herne. Ein besonders wichtiger Grund dafür, diese Vorgänge besser zu erforschen sei die Tatsache, dass neuropathische Schmerzen für den Patienten besonders quälend sind.

Preisträger Casteleyn, geboren 1991, begründet die interdisziplinäre Bewerbung der beiden Fachbereiche zudem mit einer Vielzahl gemeinsam behandelter Fälle. Er selbst arbeitet an der Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie an der Charité – Universitätsmedizin Berlin und entwickelte die Projektidee zusammen mit Professor Dr. med. Werner Stenzel vom Institut für Neuropathologie, ebenfalls Charité. Den Fokus ihrer Studien legen die Forscher auf die sogenannten Vaskulitiden. Hierbei handelt es sich um Gefäßentzündungen, die wie alle entzündlich-rheumatischen Krankheiten durch ein fehlgeleitetes Immunsystem entstehen: Anstatt Schutz zu bieten, greift

es die eigenen Gewebe und Organe an – in diesem Fall Blutgefäße. Die körpereigene Abwehr ruft entzündliche Prozesse hervor, die dem Körper schweren Schaden zufügen können.

Bislang nahmen Casteleyn und Kollegen mehr als 30 Nervenproben von Menschen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und Nervenschäden. Die Gewebeanalyse der Proben ermöglicht oft eine rasche Behandlung. „Denn trotz Nebenwirkungen empfehlen wir für diese Patienten gezielte medikamentöse Therapien, um ein Absterben der Nerven zu verhindern, wie etwa eine intravenöse Glukokortikoidgabe und darüber hinausführende Therapien, sollte es sich um einen Vaskulitis-bedingten Nervenschaden handeln“, erläutert Casteleyn. „Wir wollen für mögliche Therapie eine wissenschaftliche Basis schaffen, um eine optimale Patientenversorgung zu gewährleisten.“ Sie planen, anhand der Gewebeproben darzustellen, wie die Immunzellen den Entzündungsprozess vorantreiben und die Gefäßwände attackieren. Die Forscher möchten außerdem betroffene Patientengruppen, die Gefäßentzündungen selbst und die Nervenschäden genau beschreiben. Beantworten möchten sie auch, welche rheumatologischen Erkrankungen mit welchen Formen der Gefäßentzündung einhergehen und welche Vorhersagen „Biomarker“ hierfür zulassen. „Besonders wichtig ist uns, schließlich Handlungsempfehlungen zu erarbeiten, um Patienten eine umgehende und standardisierte Versorgung anbieten zu können“, betont Vincent Casteleyn.

**J. Wetzstein, Pressestelle
Deutsche Gesellschaft für
Rheumatologie (DGRh)**