

Z Rheumatol 2022 · 81:660–666
<https://doi.org/10.1007/s00393-022-01189-2>
 Angenommen: 11. Februar 2022
 Online publiziert: 5. April 2022
 © The Author(s), under exclusive licence to
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
 Springer Nature 2022

Redaktion

Andreas Radbruch, Berlin
 Reinhold E. Schmidt, Hannover



B-Lymphozyten und Plasmazellen als Treiber rheumatischer Erkrankungen

Falk Hiepe^{1,2} · Tobias Alexander^{1,2} · Thomas Dörner^{1,2} · Anja E. Hauser^{1,2} ·
 Bimba F. Hoyer³ · Hiromi Kubagawa¹ · Karl Skriner^{1,2} · Koji Tokoyoda¹

¹ Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft, Berlin, Deutschland

² Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie u. Klinische Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and, Humboldt-Universität zu Berlin, Berlin, Deutschland

³ Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Deutschland

In diesem Beitrag

- Störung der B-Zell-Homöostase in der Autoimmunität
- Bedeutung des IgM-Fc-Rezeptors (FcμR) für die Regulation von Autoimmunität
- Langlebige Gedächtnis-Plasmazelle – eine entscheidende Komponente zur Aufrechterhaltung von Autoimmunität
- Ohne Nische keine langlebige Gedächtnis-Plasmazelle
- Langlebige Gedächtnis-Plasmazellen als therapeutisches Target bei rheumatischen Autoimmunerkrankungen
- Infektionshypothese: Citrullin-bildende Mikroben können eine rheumatoide Arthritis induzieren

Zusammenfassung

Verschiedene Arbeitsgruppen am Deutschen Rheuma-Forschungszentrum Berlin haben in enger Zusammenarbeit mit der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie an der Charité wichtige Beiträge zur Bedeutung der B-Zellen und Plasmazellen bei rheumatischen Erkrankungen geleistet, die nicht nur für die Rheumatologie, sondern für alle klinischen Fachgebiete, in denen antikörpervermittelte Erkrankungen eine Rolle spielen, relevant sind. Insbesondere wird auf die gestörte B-Zell-Homöostase, die Bedeutung des Immunglobulin M(IgM)-Fc-Rezeptors für die Regulation der Autoimmunität, die Rolle der langlebigen Gedächtnis-Plasmazelle bei der Aufrechterhaltung der Autoimmunität sowie die Sicherung ihres Überlebens in speziellen, von Stromazellen organisierten Nischen im Knochenmark und in entzündeten Geweben eingegangen. Die Forschungsergebnisse haben zu einem besseren Verständnis der immunologischen und molekularen Mechanismen bei rheumatischen Erkrankungen und ihrer Therapie beigetragen. Die Identifizierung der langlebigen Gedächtnis-Plasmazelle hat zu vielversprechenden therapeutischen Ansätzen mit kurativem Potenzial bei Autoimmunerkrankungen geführt.

Schlüsselwörter

B-Zellen · Autoimmunität · Therapie · B-Zell-Homöostase · Gedächtnis-Plasmazelle

In der Pathogenese vieler entzündlich-rheumatischer Erkrankungen spielen Autoantikörper eine zentrale Rolle. Diese werden von Plasmazellen produziert und sezerniert. Vorläuferzelle der Plasmazelle ist die B-Zelle, die nach Aktivierung durch Antigenkontakt zunächst zu einem Antikörper-sezernierenden Plasmablast differenziert. Aus diesem entsteht wiederum die reife Plasmazelle. Somit stellen diese Zellen, die pathogene Autoantikörper produzieren, wichtige Targets in der Therapie von immunvermittelten Erkrankungen dar.

Insbesondere die langlebigen Gedächtnis-Plasmazellen sind in den letzten Jahren in

den Vordergrund des Interesses gerückt, da sie resistent gegen die üblichen immunsuppressiven Medikamente und Therapien sind, die B-Zellen als Ziel haben. Hierzu haben Arbeitsgruppen des DRFZ wegweisende Beiträge geleistet und eine neue Ära in der Therapie von Autoantikörper-vermittelten Erkrankungen, mit der Gedächtnis-Plasmazelle als Target, eingeleitet.

Störung der B-Zell-Homöostase in der Autoimmunität

B-Zellen sind nicht nur als Vorläufer der Autoantikörper-sezernierenden Plasmablasten und Plasmazellen an Autoimmunprozessen beteiligt. So können sie auch durch



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine zum Entzündungsprozess beitragen und durch die Präsentation von körpereigenen und kreuzreagierenden Antigenen die Autoimmunprozesse weiter anheizen. Von großer Bedeutung sowohl für die Diagnostik als auch die Pathogenese war der im Jahr 2000 publizierte Nachweis einer gestörten B-Zell-Homöostase im peripheren Blut von Patienten mit aktivem systemischem Lupus erythematoses (SLE). Bei bekannter B-Zell-Lymphopenie konnte eine Vermehrung von CD19⁺/CD20⁻-B-Zellen, die eine starke Expression von CD27 aufweisen, im peripheren Blut gefunden werden. Bei diesen Zellen handelt es sich um proliferierende Plasmablasten, die Ausdruck einer B-Zell-Aktivierung sind [24]. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass hierzu auch Plasmablasten mit einem mukosalen Phänotyp beitragen [23]. Die Zahl der Plasmablasten korreliert mit den Spiegeln der Anti-DNA-Autoantikörper im Blut sowie der Aktivität der Erkrankung [14]. Bei Autoimmunerkrankungen, wie dem SLE, lassen sich deutlich erhöhte Plasmablasten so lange im Blut nachweisen, wie die Erkrankung aktiv ist. Das erklärt sich damit, dass sie ständig aus aktivierten B-Zellen generiert werden. Im Gegensatz dazu erscheinen bei einer Impfung, z. B. mit Tetanus-Toxoid, Plasmablasten, die Antikörper gegen das Vakzin sezernieren, nur kurzzeitig am Tag 7 nach der Impfung im Blut [25].

» B-Zellen produzieren in der Autoimmunität weniger Zytokine

Seitdem gab es eine intensive Erforschung der weiteren phänotypischen und funktionellen B-Zell-Subsets bei diesen Erkrankungen, um die Immunpathogenese besser zu verstehen und dadurch therapeutische Targets zu identifizieren. So ist es erstmals gelungen, die gestörte Expression von Chemokin-Rezeptoren, wie CXCR3, CCR6, CCR7 und CCR9, Oberflächenmarkern wie z. B. CD27, Immunglobulin D (IgD) und CD95, Transkriptionsfaktoren wie STAT1 und Checkpoint-Molekülen, wie PD-1 oder BTLA, zu beschreiben [3, 9, 31, 36]. Völlig überraschend produzieren B-Zellen in der Autoimmunität weniger Zytokine und weisen zudem eine verminderte TLR- und BCR-Antwort auf.

Auf molekularer Ebene spiegelt sich dies in einer reduzierten Proteintyrosinkinase-Phosphorylierung von Syk, BTK und PLC γ -2 sowie in einer gesteigerten Expression von Oberflächenmolekülen wie CD22 wider [35].

Es ist daher davon auszugehen, dass sich die molekularen Signaturen der B- und Plasmazellen, je nachdem, ob sie z. B. bei einer Impfung oder während eines Rheumaschubs entstehen, unterscheiden. Bei der antigenspezifischen Analyse zeigte sich, dass bei einer Primärimpfung die B-Zellen sowohl aus dem naiven Pool als auch aus kreuzreaktiven Gedächtnis-B-Zellen rekrutiert werden, während sie bei der Sekundärimpfung nur noch aus dem Gedächtnispool reaktiviert werden [8]. Kürzlich wurde mit dieser Technologie die Wirksamkeit der COVID-19-mRNA-Impfstoffe auf B- und Plasma-Zell-Reaktionen bei Dialysepatienten und Nierentransplantatempfängern im Vergleich zu gesunden Kontrollen untersucht. Sowohl Dialysepatienten als auch Nierentransplantierte wiesen dabei eine deutlich reduzierte und verzögerte Impfantwort auf, was Konsequenzen für die Impfstrategie bei diesen Patienten hat [29].

Die Forschungsergebnisse zur gestörten B-Zell-Homöostase haben wesentlich zum Verständnis von B-Zell-gerichteten Therapien bei rheumatischen Erkrankungen beigetragen. Sie haben geholfen, das Nutzen-Risiko-Verhältnis von B-Zell-gerichteten Therapien zu verbessern sowie gleichzeitig mehr Erkenntnisse über biologische Prozesse, die bei schützenden Immunreaktionen und Impfungen ablaufen, zu gewinnen.

Bedeutung des IgM-Fc-Rezeptors (Fc μ R) für die Regulation von Autoimmunität

Die regulatorische Rolle des IgM-Fc-Rezeptors (Fc μ R), dem jüngsten Mitglied der FcR-Familie, ist bislang nicht ausreichend geklärt. Aus Studien mit Mäusen, die kein IgM sezernieren können, geht hervor, dass sowohl das *natürliche* als auch das antigeninduzierte IgM für den Schutz vor Krankheitserregern und für die Regulierung der Immunantwort gegen Autoantigene wichtig sind. Die Rolle des Fc μ R bei diesen Effektorfunktionen wird seit seiner Identifizierung beim Menschen mittels funktio-

nisierter Klonierungsstrategie im Jahr 2009 erforscht. Der humane Fc μ R bindet pentamerer und hexamerer IgM mit einer hohen Avidität von ~10 nM in Lösung, bindet aber effizienter an IgM, wenn es über seine Fab-Region an eine Membrankomponente auf derselben Zelloberfläche gebunden ist (cis-Engagement; [12]). Im Gegensatz zu den Fc-Rezeptoren für klassengewechselte Ig-Isotypen (z. B. Fc γ R, Fc ϵ RI, Fc α R) wird der Fc μ R selektiv von Lymphozyten exprimiert (auf B-, T- und NK-Zellen beim Menschen und nur auf B-Zellen bei Mäusen), was auf einen Speziesunterschied in der zellulären Verteilung von Fc μ R schließen lässt. Der nur auf Lymphozyten beschränkte Fc μ R hat somit möglicherweise eine andere Funktion als andere FcR, die von einer Vielzahl von hämatopoetischen und nichthämatopoetischen Zellen als zentrale Vermittler zwischen angeborener und adaptiver Immunität exprimiert werden. Im Gegensatz zu gepaarten, aktivierenden und hemmenden Rezeptoren (z. B. Fc γ R, Killer-cell-Immunoglobulin-like Receptors KIR) verfügt der Fc μ R möglicherweise über eine doppelte Signalisierungsfähigkeit: zum einen durch ein potenzielles, noch nicht identifiziertes Adaptorprotein, das über einen His-Rest im Transmembransegment nicht kovalent mit der Fc μ R-Ligandenbindungskette verbunden ist, und zum anderen durch seine eigenen Tyr- und Ser-Reste in der zytoplasmatischen Domäne. Vier verschiedene Labors haben Fc μ R-ablatierte Mäuse erzeugt, und acht verschiedene Forschergruppen haben die daraus resultierenden Phänotypen untersucht, wobei einige deutliche Diskrepanzen berichtet wurden. Ein gemeinsames Merkmal dieser verschiedenen mutierten Mäuse ist jedoch die Neigung zur Bildung von Autoantikörpern sowohl des IgM- als auch des IgG-Isotyps, was auf eine regulatorische Rolle des Fc μ R bei der B-Zell-Toleranz hindeutet [18]. Die Arbeitsgruppe um Hiromi Kubagawa schlägt ein *Rheostat-Modell* dafür vor, wie der Fc μ R die Bildung autoreaktiver B-Zellen reguliert [15].

Neben der zellulären Verteilung besteht der deutlichste Unterschied zwischen den humanen und murinen Fc μ -Rezeptoren in ihrer Fähigkeit, Liganden zu binden. Dies wurde erstmals festgestellt, als Fc μ R cDNA-transduzierte Zellen auf ihre IgM-Bindung

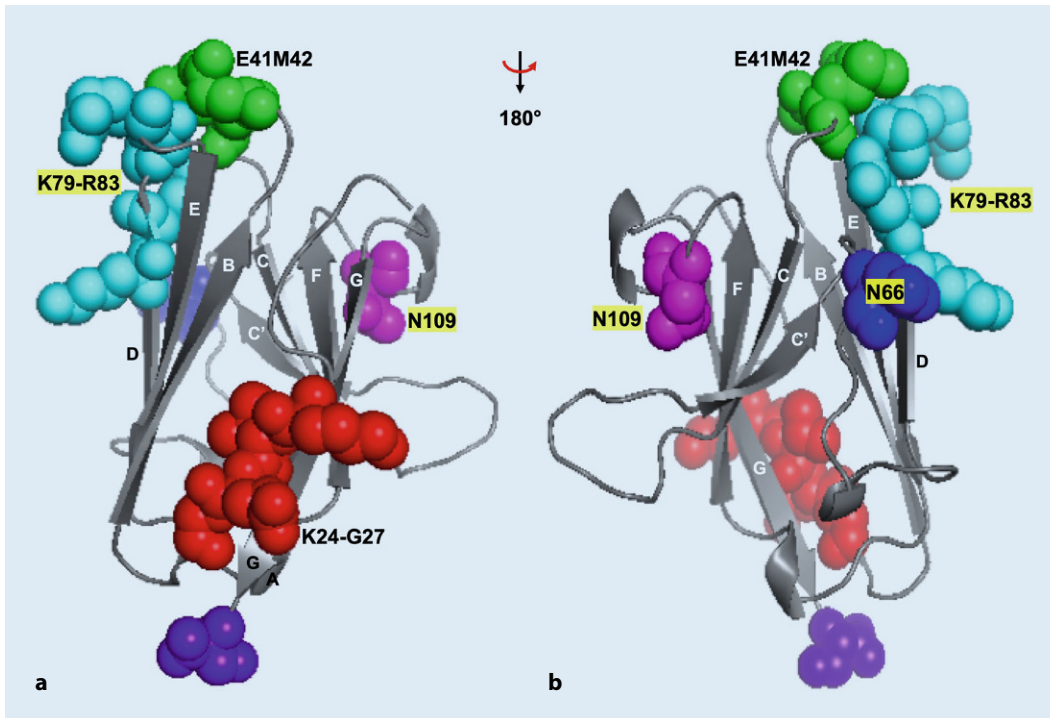


Abb. 1 ◀ Computergestütztes Strukturmodell der menschlichen Fc γ R Immunglobulin-ähnlichen Domäne (a) und nach 180° horizontaler Drehung (b). Hervorgehoben sind der C-Terminus (*lila*) und die β -Stränge sowie die folgenden in der Studie mutierten Aminosäurereste: K24-G27 (rot), E41/M42 (grün), N66 (blau), K79-R83 (cyan) und N109 (magenta). Die polymere Ig-Rezeptor-Domäne 1 (PDB 5D4K) wurde als Vorlage zur Erstellung der menschlichen Fc γ R-Modellstruktur verwendet. (Aus [30]. Mit freundl. Genehm. © C. M. Skopnik et al., CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>))

untersucht wurden. Wie erwartet, banden humane Fc γ R-tragende Zellen während der gesamten Kultivierungsperiode unabhängig von den Wachstumsstadien der Zellen an IgM (konstitutive Bindung). Im Gegensatz dazu ging der murine Fc γ R-tragende Transduktor nur vor dem frühen Zellwachstumsstadium eine Bindung an IgM ein, obwohl sich die Rezeptorspiegel während der Zellkultur nicht signifikant veränderten (transiente Bindung). Unter Ausnutzung des Unterschieds in der IgM-Bindung konnte die Arbeitsgruppe durch gezielte Mutagenese drei kritische Stellen in der IgM-Bindung des menschlichen Fc γ R identifizieren. Dazu gehören Asn66 in der CDR2-Schleife, Lys79 bis Arg83 in der DE-Schleife und Asn109 in der CDR3-Schleife des humanen Fc γ R. Die Ergebnisse der rechnergestützten Strukturmodellierungsanalyse stimmen mit diesen Mutationsdaten überein (Abb. 1; [30]). Diese Erkenntnisse könnten bei der künftigen Entwicklung von präventiven und therapeutischen Maßnahmen, die auf den Fc γ R abzielen, hilfreich sein.

Langlebige Gedächtnis-Plasmazelle – eine entscheidende Komponente zur Aufrechterhaltung von Autoimmunität

Bis in die 1990iger Jahre war unklar, wie Antikörpertiter über Jahre bis zu Jahrzehnten aufrechterhalten werden, um somit die humorale Immunität zu sichern. Die vorherrschende Auffassung war, dass Plasmazellen dafür ständig aus B-Zellen neu generiert werden. 1997 konnten Andreas Radbruch und Rudolf Manz erstmals den Nachweis erbringen, dass reife Plasmazellen, die nicht mehr proliferieren, im Knochenmark über viele Jahre hinweg überleben und Antikörper sezernieren können [22]. Diese langlebigen Plasmazellen sind verantwortlich für die Stabilität der humoralen Immunität. Daraufhin stellte sich die Frage, ob langlebige Plasmazellen auch bei Autoimmunerkrankungen eine Rolle spielen.

» Bei der Immunablation mit Antithymozytenglobulin wird das adaptive Immunsystem weitgehend zerstört

In einem Mausmodell des systemischen Lupus erythematoses konnte 2004 zum ersten Mal gezeigt werden, dass langlebi-

ge Plasmazellen pathogene Autoantikörper generieren und sezernieren [5, 13]. Da sie weder mit konventionellen Immunsuppressiva noch mit Therapien, die gezielt die B-Zellen angreifen, eliminiert werden können, hatten diese Erkenntnisse fundamentale Auswirkungen für das Verständnis und die Behandlung von Autoimmunerkrankungen. Die Existenz langlebiger, autoreaktiver Plasmazellen erklärt, warum trotz konventioneller Immunsuppression oder B-Zell-Targeting pathogene Autoantikörper persistieren oder nicht vollständig verschwinden. Dies wiederum kann die Ursache für ein fehlendes oder nicht ausreichendes Ansprechen der Therapie bei Autoimmunerkrankungen sein. Hinweise hierfür lieferten die Daten nach Behandlung von schwerkranken, therapieresistenten SLE-Patienten mit Immunablation, also der Zerstörung des körpereigenen Immunsystems, gefolgt von autologer Stammzelltransplantation. Bei der Immunablation mit Antithymozytenglobulin wird das adaptive Immunsystem einschließlich der langlebigen Plasmazellen weitgehend zerstört. Erst dadurch verschwanden auch die pathogenen Anti-dsDNA-Autoantikörper, und eine langfristige klinische Remission wurde erreicht [2].

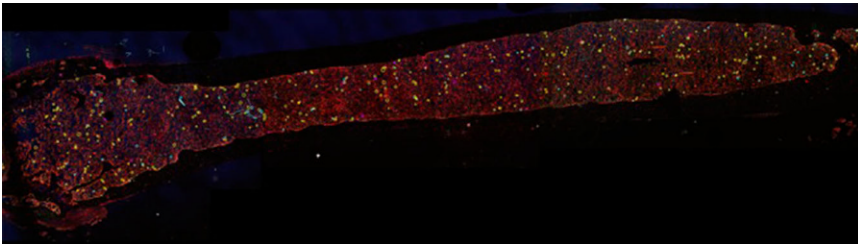


Abb. 2 ▲ Immunhistologischer Nachweis von Plasmazellen im Knochenlängsschnitt der Maus. (Adaptiert von [37])

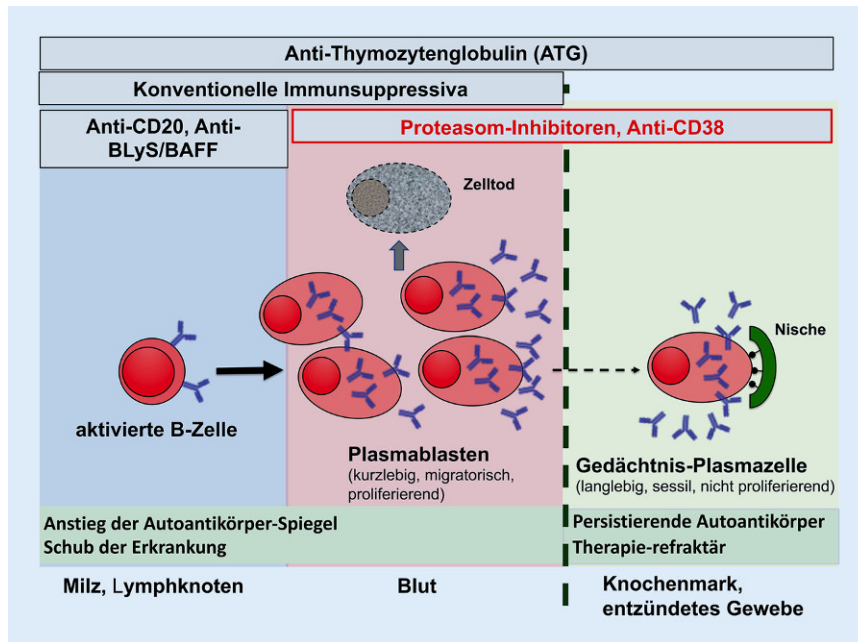


Abb. 3 ▲ Therapeutische Angriffsmöglichkeiten auf B-Zellen und Plasmazellen. Pathogene Autoantikörper können von zwei verschiedenen Plasmazell-Kompartimenten sezerniert werden: 1. den proliferierenden Plasmablasten, die aus aktivierten B-Zellen entstehen; 2. den langlebigen Gedächtnis-Plasmazellen, die in Nischen im Knochenmark und entzündeten Geweben überleben. Die konventionellen Immunsuppressiva und Therapien mit B-Zellen als Target wie Anti-CD20 und Anti-BAFF/BLyS monoklonale Antikörper unterbinden die Bildung der von Plasmablasten produzierten Autoantikörper, ohne jedoch die Gedächtnis-Plasmazellen zu depletieren. Gedächtnis-Plasmazellen werden durch Immunablation mit Antithymozytenglobulin, Proteasom-Inhibitoren und Anti-CD38-Antikörper depletiert

Ohne Nische keine langlebige Gedächtnis-Plasmazelle

Eine wichtige Frage ist, welche Mechanismen dazu beitragen, dass Plasmazellen viele Jahre oder sogar lebenslang im Knochenmark existieren und Antikörper produzieren können. Die entscheidenden Arbeiten hierzu erfolgten am DRFZ mit der Charakterisierung der Plasmazellnische. Die Migration von neu gebildeten Plasmablasten von den Orten ihrer Differenzierung, vorwiegend in den sekundären lymphatischen Organen, in das Knochenmark stellt einen entscheidenden Schritt

und die Voraussetzung für die Langlebigkeit dieser Zellen dar. Ihre Einwanderung wird über das Chemokin CXCL12 gesteuert, das von mesenchymalen Stromazellen produziert wird [10]. Nach ihrer Ankunft im Knochenmark werden die Plasmablasten sesshaft. Dabei gehen sie enge Kontakte mit den Stromazellen ein [34, 37], wie u. a. durch die am DRFZ entwickelte longitudinale Intravitalmikroskopie im Knochenmark gezeigt werden konnte (Abb. 2; [28]). Von Stromazellen exprimierte Adhäsionsmoleküle wie VCAM-1, Laminin, Fibronectin und Kollagene sind für das Andocken der Plasmazelle zustän-

dig. Die Stromazellen fungieren hierbei nicht allein als statische Andockstellen für die Plasmazellen, sondern induzieren über den PI3-Kinase-Signalweg auch Signale zum Überleben, wie kürzlich in einem In-vitro-System gezeigt wurde. Dabei wirken die Stromazellen in Synergie mit hämatopoetischen Zellen, die die Überlebensfaktoren APRIL und BAFF produzieren [7]. Offensichtlich haben IgG-sezernierende und andere Plasmazellen unterschiedliche stromale Nischen im Knochenmark [20, 33]. Neben dem Knochenmark kann auch der Darm langlebige, vorzugsweise IgA-Plasmazellen beherbergen. Nach oraler Immunisierung von Mäusen mit dem Cholera-Toxin ließen sich antigenspezifische IgA-Plasmazellen in der Lamina propria nachweisen. Darmepithelzellen, die APRIL freisetzen sind hier für das Überleben der Plasmazellen verantwortlich [19].

Zusätzlich zu den physiologischen Nischen im Knochenmark und Darm können bei Entzündung Plasmazellen in den betroffenen Organen so lange persistieren, wie die Entzündung besteht. Dies wurde zuerst in den entzündeten Nieren in NZW/B-Mäusen, einem Mausmodell für SLE, gezeigt [4]. Auch im Zentralnervensystem können Plasmazellen bei chronischen Entzündungsbedingungen persistieren. Die Umgebungsbedingungen in den Entzündungsnischen im ZNS ähneln in ihrer molekularen Zusammensetzung hinsichtlich der Anwesenheit von Plasmazell-Überlebensfaktoren denen im Knochenmark, wenngleich die zelluläre Umgebung, die die Überlebensfaktoren bereitstellt, organspezifisch ist [27].

Langlebige Gedächtnis-Plasmazellen als therapeutisches Target bei rheumatischen Autoimmunerkrankungen

Erst durch die Entdeckung der langlebigen Plasmazellen und ihrer Relevanz für die Autoimmunität rückten die Zellen als vielversprechendes, therapeutisches Target in den Fokus. Während die Vorläufer der langlebigen Plasmazelle, die aktivierten B-Zellen und proliferierenden Plasmablasten, auf immunsuppressive Medikamente und Biologika, die B-Zellen als Ziel haben, ansprechen, können die langlebigen Plasmazellen nicht erreicht werden

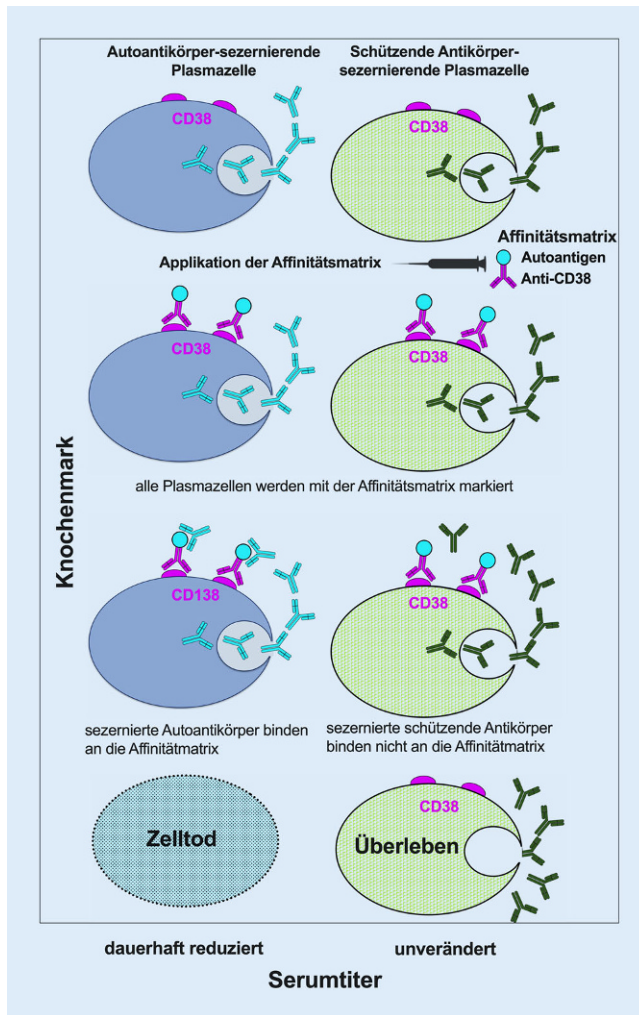


Abb. 4 ◀ Prinzip der (auto)antigen-spezifischen Depletion von humanen langlebigen Gedächtnis-Plasmazellen mittels einer Affinitätsmatrix, die sich aus dem interessierenden Autoantigen und einem Antikörper, der Plasmazellen erkennt, zusammensetzt

(▣ **Abb. 3**; [11]). Die Ergebnisse der immu-nablative Therapie im Rahmen der auto-logen Stammzelltransplantation bei therapierefraktären SLE-Patienten offenbarte, dass die Eliminierung der langlebigen Plas-mazellen als Teil des autoreaktiven Ge-dächtnisses der Schlüssel für eine Heilung von Antikörper-vermittelten Erkran-kungen sein kann. Ohne eine Auslöschung des autoreaktiven Gedächtnisses ist wie-derum eine Heilung nicht möglich, was oftmals eine dauerhafte, medikamentöse Therapie mit all ihren potenziellen negati-ven Langzeitfolgen erfordert. Da die auto-loge Stammzelltransplantation aufgrund ihres Risikos u. a. für fatale Infektionen nur bei Patienten mit einem extrem schwe-ren Krankheitsverlauf in Betracht zu zie-hen ist, wurde diskutiert, ob die selekti-ve Depletion von Plasmazellen bei Patien-ten mit einer Autoimmunerkrankung, die auf die herkömmlichen Therapien nicht

ausreichend ansprechen, eine Alternati-ve darstellt. Die Inspiration kam aus der Hämatookologie, wo neue Therapien für die maligne Plasmazell-Erkrankung mul-tiples Myelom entwickelt und zugelassen wurden. Dazu gehören Proteasom-Inhibi-toren und neuerdings monoklonale Anti-CD38-Antikörper. In Zusammenarbeit mit Reinhard Voll aus Erlangen, der im Mausmodell der Lupusnephritis durch Appli-kation des Proteasom-Inhibitors Bortezo-mib die Plasmazellen im Knochenmark fast vollständig eliminieren und somit die Er-krankung stoppen konnte sowie weiteren Zentren in Deutschland, wurden 12 Pati-enten mit einem therapierefraktären SLE mit Bortezomib behandelt. Alle Patienten zeigten eine signifikante Reduktion sowohl der Anti-dsDNA-Autoantikörperspie-gel, die trotz immunsuppressiver Therapie persistierten, als auch der Krankheitsakti-vität [1]. Aufgrund der Toxizität des Borte-

zomibs ergab sich nach Zulassung des An-ti-CD38-Antikörpers Daratumumab für die Behandlung des multiplen Myeloms eine weitere Option für den Einsatz bei rheu-matischen Erkrankungen, da das CD38-Molekül sehr stark auf der Oberfläche von Plasmazellen exprimiert ist. Bei 2 Patien-tinnen mit einem schweren aktiven SLE, die auf verschiedene immunsuppressive Medikamente und Rituximab oder Borte-zomib nicht angesprochen hatten, konnte nach viermaliger Applikation von Daratu-mumab in wöchentlichen Abständen eine klinische Remission bei deutlicher Reduktion der Autoantikörperspiegel erzielt werden [26]. Auf diesen Ergebnissen ba-sierend wurde kürzlich eine „investigator-initiated“ Studie, bei 10 therapierefraktären SLE-Patienten begonnen.

Auch durch das Targeting der Plasma-zellnische selbst können Plasmazellen de-pletiert werden. So konnte gezeigt werden, dass *Salmonella enterica* sich der huma-ralen Immunität entzieht, indem es die Zahl der IgG-sezernierenden Plasmazellen im Knochenmark reduziert, was die IgG-Titer im Serum vermindert. Verantwortlich dafür ist ein von *Salmonella* sezer-niertes Protein, das eine Homologie mit Laminin 1β aufweist. Laminin ist ein Be-standteil der Plasmazellnische, das mit In-tergrin 1β auf Plasmazellen interagiert. In der Lupus-Maus konnte mit einem sol-chen von *Salmonella* abgeleiteten Peptid die Zahl der IgG Anti-DNA-Autoantikörper-sezernierenden Plasmazellen um > 50% reduziert werden [20].

All diese Therapien depletieren jedoch nicht nur die Plasmazellen, die pathogene Autoantikörper sezernieren, sondern auch diejenigen, die die humorale Immunität aufrechterhalten, was zu einem Ig-Mangel führen kann. Am DRFZ entstand deshalb die Vision, eine Therapie zu entwickeln, die in der Lage ist, selektiv nur die Plas-mazellen zu eliminieren, die pathogene Antikörper sezernieren. Hierzu kann man sich die Antigenspezifität der sezernier-ten Antikörper unter Anwendung der von uns entwickelten Affinitätsmatrix-Techno-logie zu Nutze machen (▣ **Abb. 4**; [21]). Nach erfolgreich verlaufenen Ex-vivo-Ex-perimenten konnte in einer „Proof-of-con-cept“-Studie in der Maus nach Ovalbu-min-Immunisierung, eine Reduktion der Ovalbumin-spezifischen Plasmazellen im

Knochenmark um 70% nach Applikation eines Ovalbumin-Anti-CD138-Konjugates erzielt werden. Das führte wiederum zu einem dauerhaften Abfall der spezifischen Antikörper. Antikörper anderer Spezifitäten wurden nicht vermindert [6]. Gegenwärtig werden Studien in autoimmunen Mausmodellen durchgeführt, in denen demonstriert werden soll, dass die autoantigenspezifische Depletion von Plasmazellen die Erkrankung verhindert oder unterbricht. Somit nähern wir uns der Vision, eine Therapiestrategie zu entwickeln, die selektiv pathogene Plasmazellen eliminiert, ohne dass die schützende Immunität beeinträchtigt wird.

Bei Autoimmunerkrankungen kann es jedoch zur Regeneration des autoreaktiven Plasmazell-Gedächtnisses kommen, wenn weiterhin autoreaktive B-Zellen aktiviert sind. Dies kann durch eine Kombinationstherapie der Vorläuferzellen wie B-Zellen und Plasmablasten mit antiproliferativen Medikamenten oder Biologika (Anti-CD20, Anti-BlyS/BAFF) erreicht werden [17, 26, 32].

Infektionshypothese: Citrullinbildende Mikroben können eine rheumatoide Arthritis induzieren

Es ist unbestritten, dass Autoantikörper nicht nur für die Krankheit selbst, sondern auch für die Diagnostik rheumatischer Erkrankungen einen wichtigen Platz einnehmen. Sie können wertvoll für die Diagnose, die Charakterisierung von Patienten-Subpopulationen, die Beurteilung der Krankheitsaktivität oder das Ansprechen auf eine Therapie sein. Daneben ist aus therapeutischer Sicht die Rolle der Autoantikörper in der Pathogenese von immenser Bedeutung. Insbesondere unter dem Aspekt, dass Plasmazellen, die diese pathogenen Autoantikörper produzieren, gezielt eliminiert werden können. Hierzu gehört auch die Identifizierung von Autoantigenen bei der rheumatoiden Arthritis (RA) mittels menschlicher RA-Protein-Makroarrays zur Entwicklung patentierter diagnostischer Tests. Diese Autoantigene wurden an Diagnostikunternehmen lizenziert und sollen zur Induktion von Toleranz vor dem Ausbruch der RA und für die autoantigenspezifische Depletion von Plasmazellen beitragen. Kürzlich konnte die Bil-

dung von Antikörpern gegen citrullinierte Proteine in der Lunge von RA-Patienten vor Krankheitsbeginn durch molekulares Mimikry des Bakteriums *Porphyromonas gingivalis* nachgewiesen werden. Die Ergebnisse stützen eindrucksvoll die Infektionshypothese mit einer pathogenetischen Bedeutung von Mikroben wie *Porphyromonas gingivalis*, die in der Lage sind, Citrullin zu bilden und exogen citrullinierte menschliche und bakterielle Epitope zu produzieren und damit die Entwicklung von Autoantikörpern gegen citrullinierte Proteine (ACPA) zu induzieren. Dies könnte zum Entstehen und Fortschreiten der RA beitragen [16].

Fazit für die Praxis

- Plasmablasten und Plasmazellen, die pathogene Autoantikörper sezernieren, und ihre Vorläufer-B-Zellen spielen in der Pathogenese von rheumatischen Autoimmunerkrankungen eine zentrale Rolle.
- Eine erhöhte Zahl im Blut zirkulierender Plasmablasten ist bei bestimmten Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematosus (SLE) ein Biomarker für eine B-Zell-Hyperaktivität.
- Die Erstbeschreibung der langlebigen Gedächtnis-Plasmazellen, die in Nischen im Knochenmark und im entzündeten Gewebe überleben, hat die Therapie von Autoimmunerkrankungen deutlich verändert, da diese Zellen nicht mit herkömmlichen Immunsuppressiva und Therapien mit B-Zellen als Target attackiert werden.
- Die Gedächtnis-Plasmazelle ist ein vielversprechendes therapeutisches Target mit kurativem Potenzial bei Autoantikörpervermittelten Erkrankungen.
- Eine selektive therapeutische Depletion von autoreaktiven Gedächtnis-Plasmazellen erfordert auch ein Targeting der Vorläufer-B-Zellen, um ihre Repopulation zu verhindern.
- Citrullin-bildende Bakterien können in der Autoimmunpathogenese der rheumatoiden Arthritis beteiligt sein.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. Falk Hiepe
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie u. Klinische Immunologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin and, Humboldt-Universität zu Berlin
Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Deutschland
falk.hiepe@charite.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. F. Hiepe, T. Alexander, T. Dörner, A.E. Hauser, B.F. Hoyer, H. Kubagawa, K. Skriner und K. Tokoyoda geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Alexander T, Sarfert R, Klotsche J, Kuhl AA, Rubbert-Roth A, Lorenz HM, Rech J, Hoyer BF, Cheng Q, Waka A, Taddeo A, Wiesener M, Schett G, Burmester GR, Radbruch A, Hiepe F, Voll RE (2015) The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and ameliorates clinical manifestations of refractory systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 74:1474–1478
2. Alexander T, Thiel A, Rosen O, Massenkeil G, Sattler A, Kohler S, Mei H, Radtke H, Gromnica-Ihle E, Burmester GR, Arnold R, Radbruch A, Hiepe F (2009) 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* 113:214–223
3. Aue A, Szelinski F, Weissenberg SY, Wiedemann A, Rose T, Lino AC, Dörner T (2020) Elevated STAT1 expression but not phosphorylation in lupus B cells correlates with disease activity and increased plasmablast susceptibility. *Rheumatology (Oxford)* 59:3435–3442
4. Cassese G, Lindenu S, de Boer B, Arce S, Hauser A, Riemekasten G, Berek C, Hiepe F, Krenn V, Radbruch A, Manz RA (2001) Inflamed kidneys of NZB/W mice are a major site for the homeostasis of plasma cells. *Eur J Immunol* 31:2726–2732
5. Cheng Q, Mumtaz IM, Khodadadi L, Radbruch A, Hoyer BF, Hiepe F (2013) Autoantibodies from long-lived 'memory' plasma cells of NZB/W mice drive immune complex nephritis. *Ann Rheum Dis* 72:2011–2017
6. Cheng Q, Pelz A, Taddeo A, Khodadadi L, Klotsche J, Hoyer BF, Alexander T, Thiel A, Burmester GR, Radbruch A, Hiepe F (2020) Selective depletion of plasma cells in vivo based on the specificity of their secreted antibodies. *Eur J Immunol* 50:284–291
7. Cornelis R, Hahne S, Taddeo A, Petkau G, Malko D, Durek P, Thiem M, Heiberger L, Peter L, Mohr E, Klaeden C, Tokoyoda K, Siracusa F, Hoyer BF, Hiepe F, Mashreghi MF, Melchers F, Chang HD, Radbruch A (2020) Stromal cell-contact dependent PI3K and APRIL induced NF-kappaB signaling prevent mitochondrial- and ER stress induced death of memory plasma cells. *Cell Rep* 32:107982
8. Giesecke C, Meyer T, Durek P, Maul J, Preiss J, Jacobs JFM, Thiel A, Radbruch A, Ullrich R, Dörner T (2018) Simultaneous presence of non- and highly mutated keyhole limpet hemocyanin (KLH)-specific plasmablasts early after primary KLH immunization suggests cross-reactive memory B cell activation. *J Immunol* 200:3981–3992
9. Hansen A, Reiter K, Ziprian T, Jacobi A, Hoffmann A, Gosemann M, Scholze J, Lipsky PE, Dörner T (2005) Dysregulation of chemokine receptor expression and function by B cells of patients

with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 52:2109–2119

10. Hauser AE, Debes GF, Arce S, Cassese G, Hamann A, Radbruch A, Manz RA (2002) Chemotactic responsiveness toward ligands for CXCR3 and CXCR4 is regulated on plasma blasts during the time course of a memory immune response. *J Immunol* 169:1277–1282
11. Hiepe F, Dörner T, Hauser AE, Hoyer BF, Mei H, Radbruch A (2011) Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. *Nat Rev Rheumatol* 7:170–178
12. Honjo K, Kubagawa Y, Kearney JF, Kubagawa H (2015) Unique ligand-binding property of the human IgM Fc receptor. *J Immunol* 194:1975–1982
13. Hoyer BF, Moser K, Hauser AE, Peddinghaus A, Voigt C, Eilat D, Radbruch A, Hiepe F, Manz RA (2004) Short-lived plasmablasts and long-lived plasma cells contribute to chronic humoral autoimmunity in NZB/W mice. *J Exp Med* 199:1577–1584
14. Jacobi AM, Mei H, Hoyer BF, Mumtaz IM, Thiele K, Radbruch A, Burmester GR, Hiepe F, Dörner T (2010) HLA-DRhigh/CD27high plasmablasts indicate active disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 69:305–308
15. Jani PK, Kubagawa H, Melchers F (2020) A rheostat sets B-cell receptor repertoire selection to distinguish self from non-self. *Curr Opin Immunol* 67:42–49
16. Jennings M, Marklein B, Ytterberg J, Zubarev RA, Joshua V, van Schaardenburg D, van de Stadt L, Catrina AI, Nonhoff U, Häupl T, Konthur Z, Burmester GR, Skriner K (2020) Bacterial citrullinated epitopes generated by porphyromonas gingivalis infection—a missing link for ACPA production. *Ann Rheum Dis* 79:1194–1202
17. Khodadadi L, Cheng Q, Alexander T, Sercan-Alp O, Klotsche J, Radbruch A, Hiepe F, Hoyer BF, Taddeo A (2015) Bortezomib plus continuous B cell depletion results in sustained plasma cell depletion and amelioration of lupus nephritis in NZB/W F1 mice. *PLoS ONE* 10:e135081
18. Kubagawa H, Honjo K, Ohkura N, Sakaguchi S, Radbruch A, Melchers F, Jani PK (2019) Functional roles of the IgM Fc receptor in the immune system. *Front Immunol* 10:945
19. Lemke A, Kraft M, Roth K, Riedel R, Lammerding D, Hauser AE (2015) Long-lived plasma cells are generated in mucosal immune responses and contribute to the bone marrow plasma cell pool in mice. *Mucosal Immunol* 9:83–97
20. Männe C, Takaya A, Yamasaki Y, Mursell M, Hojyo S, Wu TY, Sarkander J, McGrath MA, Cornelis R, Hahne S, Cheng Q, Kawamoto T, Hiepe F, Kaufmann SHE, Yamamoto T, Radbruch A, Tokoyoda K (2019) Salmonella SiiE prevents an efficient humoral immune memory by interfering with IgG(+) plasma cell persistence in the bone marrow. *Proc Natl Acad Sci USA* 116:7425–7430
21. Manz R, Assenmacher M, Pfluger E, Miltenyi S, Radbruch A (1995) Analysis and sorting of live cells according to secreted molecules, relocated to a cell-surface affinity matrix. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:1921–1925
22. Manz RA, Thiel A, Radbruch A (1997) Lifetime of plasma cells in the bone marrow. *Nature* 388:133–134
23. Mei HE, Hahne S, Redlin A, Hoyer BF, Wu K, Baganz L, Lisney AR, Alexander T, Rudolph B, Dörner T (2017) Plasmablasts with a mucosal phenotype contribute to plasmacytosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatol* 69:2018–2028

B lymphocytes and plasma cells as drivers of rheumatic diseases

Various research groups at the German Rheumatism Research Center in Berlin, in close cooperation with the Department of Rheumatology and Clinical Immunology of the Medical Clinic at the Charité, have made important contributions to the significance of B cells and plasma cells in rheumatic diseases, which are relevant not only for rheumatology but for all clinical specialties in which antibody-mediated diseases play a role. In particular, the research addresses impaired B cell homeostasis, the importance of the IgM Fc receptor in the regulation of autoimmunity, the role of long-lived memory plasma cells in maintaining autoimmunity and ensuring its survival in specific niches organized by stromal cells in bone marrow and inflamed tissues. The research results have contributed to a better understanding of the immunological and molecular mechanisms in rheumatic diseases and their treatment. The identification of the long-lived memory plasma cell has led to promising treatment approaches with curative potential in autoimmune diseases.

Keywords

B cells · Autoimmunity · Treatment · B cell homeostasis · Memory plasma cells

24. Odendahl M, Jacobi A, Hansen A, Feist E, Hiepe F, Burmester GR, Lipsky PE, Radbruch A, Dörner T (2000) Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 165:5970–5979
25. Odendahl M, Mei H, Hoyer BF, Jacobi AM, Hansen A, Muehlinghaus G, Berek C, Hiepe F, Manz R, Radbruch A, Dörner T (2005) Generation of migratory antigen-specific plasma blasts and mobilization of resident plasma cells in a secondary immune response. *Blood* 105:1614–1621
26. Ostendorf L, Burns M, Durek P, Heinz GA, Heinrich F, Garantziotis P, Enghard P, Richter U, Biesen R, Schneider U, Knebel F, Burmester G, Radbruch A, Mei HE, Mashreghi MF, Hiepe F, Alexander T (2020) Targeting CD38 with daratumumab in refractory systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 383:1149–1155
27. Pollok K, Mothes R, Ulbricht C, Liebheit A, Gerken JD, Uhlmann S, Paul F, Niesner R, Radbruch H, Hauser AE (2017) The chronically inflamed central nervous system provides niches for long-lived plasma cells. *acta neuropathol commun* 5:88
28. Reismann D, Stefanowski J, Gunther R, Rakhymzhan A, Matthys R, Nutzi R, Zehentmeier S, Schmidt-Bleek K, Petkau G, Chang HD, Naundorf S, Winter Y, Melchers F, Duda G, Hauser AE, Niesner R (2017) Longitudinal intravital imaging of the femoral bone marrow reveals plasticity within marrow vasculature. *Nat Commun* 8:2153
29. Rincon-Arevalo H, Choi M, Stefanski AL, Halleck F, Weber U, Szelinski F, Jahrsdorfer B, Schrezenmeier H, Ludwig C, Sattler A, Kotsch K, Potekhin A, Chen Y, Burmester GR, Eckardt KU, Guerra GM, Durek P, Heinrich F, Ferreira-Gomes M, Radbruch A, Budde K, Lino AC, Mashreghi MF, Schrezenmeier E, Dörner T (2021) Impaired humoral immunity to SARS-CoV-2 BNT162b2 vaccine in kidney transplant recipients and dialysis patients. *Sci Immunol*. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.abj1031>
30. Skopnik CM, Al-Qaisi K, Calvert RA, Enghard P, Radbruch A, Sutton BJ, Kubagawa H (2020) Identification of amino acid residues in human IgM Fc receptor (FcμR) critical for IgM binding. *Front Immunol* 11:618327
31. Stefanski AL, Wiedemann A, Reiter K, Hiepe F, Lino AC, Dörner T (2019) Enhanced programmed death 1 and diminished programmed death ligand 1 up-regulation capacity of post-activated lupus B cells. *Arthritis Rheumatol* 71:1539–1544
32. Taddeo A, Khodadadi L, Voigt C, Mumtaz IM, Cheng Q, Moser K, Alexander T, Manz RA, Radbruch A, Hiepe F, Hoyer BF (2015) 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* 17:39
33. Takaya A, Yamamoto T, Tokoyoda K (2019) Humoral immunity vs. salmonella. *Front Immunol* 10:3155
34. Tokoyoda K, Egawa T, Sugiyama T, Choi BI, Nagasawa T (2004) Cellular niches controlling B lymphocyte behavior within bone marrow during development. *Immunity* 20:707–718
35. Weissenberg SY, Szelinski F, Schrezenmeier E, Stefanski AL, Wiedemann A, Rincon-Arevalo H, Welle A, Jungmann A, Nordstrom K, Walter J, Imgenberg-Kreuz J, Nordmark G, Ronnblom L, Bachali P, Catalina MD, Grammer AC, Lipsky PE, Lino AC, Dörner T (2019) Identification and characterization of post-activated B cells in systemic autoimmune diseases. *Front Immunol* 10:2136
36. Wiedemann A, Lettau M, Weissenberg SY, Stefanski AL, Schrezenmeier EV, Rincon-Arevalo H, Reiter K, Alexander T, Hiepe F, Lino AC, Dörner T (2021) BTLA expression and function are impaired on SLE B cells. *Front Immunol* 12:667991
37. Zehentmeier S, Roth K, Cseresnyes Z, Sercan O, Horn K, Niesner RA, Chang HD, Radbruch A, Hauser AE (2014) Static and dynamic components synergize to form a stable survival niche for bone marrow plasma cells. *Eur J Immunol* 44:2306–2317