

Jubiläumsschlaglicht: Immunologie

Systemischer Lupus erythematosus – von molekularen Erkenntnissen zur Präzisionstherapie

Dr. sc. nat. Miro E. Raeber^a, PD Dr. med. Urs C. Steiner^a, Prof. Dr. med. Onur Boyman^{a,b}

^a Klinik für Immunologie, Universitätsspital Zürich, Zürich; ^b Medizinische Fakultät, Universität Zürich, Zürich

Fortschritte der letzten Jahrzehnte im molekularen Verständnis der entzündlichen und autoimmunen Vorgänge des Systemischen Lupus erythematosus erlaubten die Entwicklung präziserer Therapieansätze, die eine höhere Wirksamkeit und weniger Nebenwirkungen aufweisen.



Miro E. Raeber

Hintergrund

Der Systemische Lupus erythematosus (SLE) ist eine komplexe Autoimmunerkrankung mit unterschiedlichen klinischen Manifestationen, welche grundsätzlich jedes Organ betreffen können. Aufgrund der pathognomonischen Autoantikörper gegen nukleäre Selbstantigene gilt der SLE als Prototyp einer B-Zell-vermittelten Autoimmunerkrankung. Erkenntnisse aus Forschung und Klinik zeichnen jedoch ein Bild, bei dem auch andere Immunzellen und Signalwege des Immunsystems eine zentrale Rolle in der Pathogenese des SLE spielen. In diesem Schlaglicht fassen wir die molekularen Einblicke in den SLE und die daraus resultierenden Präzisionstherapien zusammen.



Urs C. Steiner

Präzisionsmedizin mit monoklonalen Antikörpern

Die klassische Behandlung des SLE basiert auf dem Einsatz von Hydroxychloroquin, Glukokortikoiden und – je nach Krankheitsaktivität und Organbeteiligung – zusätzlich von Azathioprin, Methotrexat oder Mycophenolat. Bei äusserst schweren und therapierefraktären Verläufen oder spezifischen Organbeteiligungen werden zudem Calcineurin-Inhibitoren, Cyclophosphamid und selten auch intravenöse Immunglobuline verabreicht. In den letzten Jahrzehnten hielten zusätzlich die Biologika Belimumab und Rituximab Einzug in die aktuellen Behandlungsricht-



Onur Boyman

linien des SLE. Diese letztgenannten beiden Präzisionstherapien werden im Folgenden genauer beschrieben.

Zielgerichtete Therapien gegen B-Zellen

Rituximab ist ein monoklonaler Antikörper (mAK), oder «monoclonal antibody» auf Englisch (daher das «mab» im Namen), der CD20 auf B-Zellen bindet. Diese Bindung durch Rituximab führt zu einer Reduktion der Zahl CD20-positiver B-Zellen, einschliesslich gewisser Antikörper-produzierender B-Zellen. Rituximab wird unter anderem bereits erfolgreich zur Behandlung autoimmuner Vaskulitiden, der Rheumatoiden Arthritis und der Multiplen Sklerose eingesetzt (Abb. 1A). Obwohl der SLE durch das Vorhandensein von Autoantikörpern charakterisiert ist, waren Studien mit Rituximab nur eingeschränkt zielführend [1]. Auch bisherige klinische Versuche mit anderen gegen CD20 gerichteten mAK neuerer Generationen waren nur mässig erfolgreich. Ein Grund dafür könnte sein, dass langlebige Autoantikörper-produzierende B-Zellen kein CD20 mehr tragen und deshalb nicht eliminiert werden. Hingegen exprimieren Autoantikörper-produzierende B-Zellen – wie auch aktivierte T-Zellen – CD38, an welches Daratumumab gezielt bindet (Abb. 1A). Verschiedene Fallberichte und kleinere Fallserien zeigen bezüglich des Einsatzes von Daratumumab, auch in Kombination mit Rituximab, vielversprechende Resultate bei der Therapie des SLE. Obschon die bisherigen Ergebnisse keine Zulassung von Rituximab und anderen gegen CD20 ge-

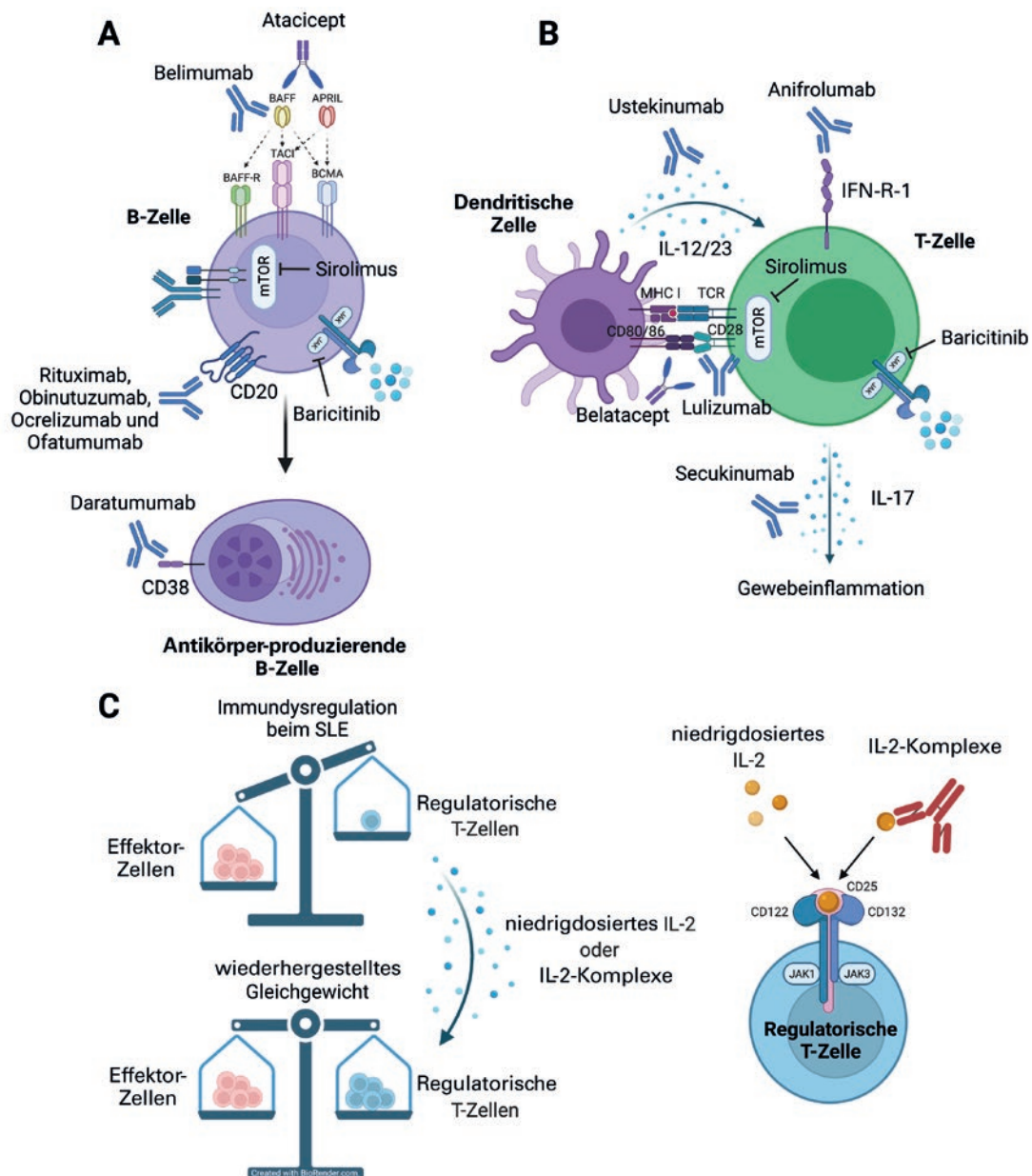


Abbildung 1: Präzisionstherapien beim Systemischen Lupus erythematodes.

A, B) Die Zytokine «B-cell-activating factor» (BAFF) und «A proliferation-inducing ligand» (APRIL) führen zu einer Stimulation und Differenzierung von B-Zellen über den BAFF-Rezeptor (BAFF-R), den «transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor» (TACI) und das «B-cell maturation antigen» (BCMA). Der Antikörper Belimumab neutralisiert BAFF, wobei das TACI-Immunglobulin-G-Fusionsprotein Atacicept BAFF und APRIL bindet. Gegen CD20-gerichtete Antikörper wie Rituximab, Obinutuzumab, Ocrelizumab und Ofatumumab führen über verschiedene Mechanismen zu einer direkten Elimination von CD20-positiven B-Zellen. Analog hierzu wirkt der Antikörper Daratumumab über CD38 auf CD38-positive (Auto-)Antikörper-produzierende B-Zellen und aktivierte T-Zellen.

Belatacept unterbricht das co-stimulierende Signal der T-Zell-Aktivierung durch Bindung an CD80/CD86. Analog hierzu hemmt Lulizumab ebenfalls das co-stimulierende Signal, jedoch durch Bindung an CD28. Ustekinumab inhibiert direkt die T-Zell-stimulierenden Zytokine Interleukin-(IL-)12 und IL-23. Secukinumab neutralisiert das proinflammatorische Zytokin IL-17. Der kürzlich zur Behandlung des Systemischen Lupus erythematodes (SLE) zugelassene Antikörper Anifrolumab blockiert die Signaltransduktion von Interferon (IFN) des Typs I durch Bindung an den IFN-Rezeptor 1 (IFN-R-1).

Der Januskinase-(JAK)-Inhibitor Baricitinib blockiert die Signalkaskaden der Zytokine IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-12, IL-15, IL-21 sowie Typ-I-IFN und IFN γ unter anderem auf B-Zellen und T-Zellen. Sirolimus blockiert das B-Zell- und T-Zell-Rezeptorsignal durch Inhibition des «mammalian target of rapamycin» (mTOR).

C) Vereinfacht ausgedrückt besteht beim SLE eine Dysregulation des Immunsystems, wobei das Gleichgewicht zwischen Effektorzellen und regulatorischen T-Zellen gestört ist. Durch Verabreichung von niedrigdosiertem IL-2 oder verbesserten IL-2-Formulierungen werden regulatorische T-Zellen stimuliert und vermehren sich. Hierbei wird das immunologische Gleichgewicht zwischen Effektorzellen und regulatorischen T-Zellen wiederhergestellt. Verbesserte IL-2-Formulierungen befinden sich derzeit in der Entwicklung, wie zum Beispiel bestimmte IL-2-Anti-IL-2-Antikörper-Komplexe, auch kurz IL-2-Komplexe genannt, die IL-2 vornehmlich an den trimeren IL-2-Rezeptor auf regulatorischen T-Zellen binden lassen [5].

MHC: «major histocompatibility complex», TCR: T-Zell-Rezeptor; Abbildung erstellt mit BioRender.com.

richteten Biologika zur Behandlung des SLE bewirken konnten, wird Rituximab «off-label» bei besonders schweren und therapierefraktären Verläufen eingesetzt.

In den letzten Dekaden wurden verschiedene zentrale Botenstoffe der B-Zell-Homöostase identifiziert. Der «B-cell-activating factor» (BAFF) ist zentral für die B-Zell-Reifung und kann mit Einsatz des mAK Belimumab neutralisiert werden (Abb. 1A). Belimumab wurde als erstes Biologikum zur Behandlung des SLE zugelassen [2]. Ein weiterer wichtiger Zytokinrezeptor der B-Zell-Homöostase ist der «transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor» (TACI), der neben BAFF durch den «A proliferation-inducing ligand» (APRIL) aktiviert wird (Abb. 1A). Atacicept, ein TACI-Immunglobulin-G-Fusionsprotein, das BAFF und APRIL neutralisiert, wurde in vier Studien untersucht. Zwar zeigten sich Hinweise für ein klinisches Ansprechen, jedoch wurden zwei Studien aufgrund schwerer Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen.

Gerichtete Therapien gegen T-Zellen

T-Zellen spielen eine wichtige Rolle bei der Stimulation und dem Überleben Antikörper-produzierender B-Zellen. Die Aktivierung von T-Zellen benötigt drei Signale: eines über die Interaktion des T-Zell-Rezeptors mit dem «major histocompatibility complex» (MHC), ein zweites über die Interaktion co-stimulierender Rezeptoren und ein drittes über Zytokine (siehe unten). Daher wurden Inhibitoren co-stimulierender Rezeptoren, wie die Biologika Belatacept und Lulizumab, beim SLE getestet. Jedoch konnten diese Studien keine signifikante Wirksamkeit zeigen (Abb. 1B).

Zytokine

Bereits seit mehr als 40 Jahren ist bekannt, dass Typ-I-Interferon-(IFN-)Spiegel im Serum von an SLE Erkrankten erhöht sind. IFNs signalisieren über die heterodimeren IFN-Rezeptoren (IFN-R) 1 und 2 und stimulieren das angeborene und adaptive Immunsystem (Abb. 1B) [3]. Kürzlich wurde der gegen den IFN-R-1 gerichtete mAK Anifrolumab auf Grund positiver Resultate einer klinischen Phase-III-Studie bei der Behandlung des SLE in den USA zugelassen.

Die Zytokine Interleukin-(IL-)12 und IL-23 werden mehrheitlich von Antigen-präsentierenden Zellen und Makrophagen sezerniert und aktivieren hauptsächlich T-Zellen. Da sie eine gemeinsame Untereinheit namens p40 teilen, können beide mit dem gegen p40 gerichteten mAK Ustekinumab neutralisiert werden (Abb. 1B). Trotz vielversprechender klinischer Daten verfehlte eine klinische Phase-III-Studie den primären Endpunkt beim SLE. Der mAK Secukinumab, der das proin-

flammatorische Zytokin IL-17 neutralisiert und erfolgreich in der Behandlung der Psoriasis eingesetzt wird, wird zurzeit in klinischen Studien beim SLE untersucht (Abb. 1B).

Ein neuer Ansatz fokussiert auf regulatorische T-Zellen, die eine zentrale Rolle in der Immuntoleranz einnehmen und deren Zahl beim SLE erniedrigt ist. In einer Phase-II-Studie konnten wir zeigen, dass niedrigdosiertes IL-2 selektiv regulatorische T-Zellen aktivierte und vermehrte, was mit einem klinischen Ansprechen einherging [4]. Aktuell sind wir und andere Forschende dabei, verbesserte und selektiverere IL-2-Formulierungen zur klinischen Anwendung beim SLE zu entwickeln (Abb. 1C) [5].

Ein weiterer Ansatz stellt die Inhibition der Signaltransduktion von Zytokinrezeptoren dar. Hierbei haben sich die Januskinase-(JAK-)Inhibitoren in den letzten Jahren zur Behandlung verschiedener Autoimmunerkrankungen etabliert. Ein Beispiel ist Baricitinib, das JAK1 und JAK2 und somit die Signalkaskaden der Zytokine IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-12, IL-15, IL-21 sowie Typ-I-IFN und IFN γ inhibiert. Dies führt zu einer breiteren Immunsuppression als bei der Anwendung gezielter mAK (Abb. 1A, 1B) [3]. Beim SLE konnte Baricitinib in einer Phase-II-Studie eine signifikante klinische Verbesserung zeigen. Weitere Studien zu Baricitinib und anderen JAK-Inhibitoren sind zurzeit ausstehend.

mTOR-Inhibitoren

Der mTOR («mammalian target of rapamycin»-)Signalweg ist zentral bei der Aktivierung der B-Zell- und T-Zell-Rezeptoren (Abb. 1A, 1B). Sirolimus ist ein potenter mTOR-Inhibitor und wurde beim SLE in verschiedenen kleineren Studien untersucht. Eine kürzlich erschienene Metaanalyse mit 111 an SLE Erkrankten konnte hierbei eine Krankheitsremission bei 75% der Betroffenen zeigen. Potentiell könnten mTOR-Inhibitoren diesbezüglich eine Rolle in der Behandlung des SLE einnehmen, jedoch sind grössere, randomisierte Studien bisher nicht erfolgt.

Herausforderung in der Therapie des Systemischen Lupus erythematoses

Weil das molekulare Wissen über die Regulation des Immunsystems zugenommen hat, konnten in den letzten Jahrzehnten verschiedene neue Medikamente entwickelt werden, die eine gezielte Modulation des Immunsystems erlauben. Beim SLE als sehr heterogene Erkrankung besteht die Schwierigkeit, die spezifischen Phänotypen diagnostisch zu identifizieren, welche auf eine gezielte Therapie ansprechen. Eine bessere Charakterisierung des SLE mittels neuer, hochparametrischer

Methoden wie beispielsweise der Spektraldurchflusszytometrie oder des «single-cell RNA sequencing» werden hierzu einen wichtigen Beitrag leisten.

Neuere Therapieansätze basieren fast ausschliesslich auf der Neutralisation proinflammatorischer Zytokine oder der Reduktion von Immunzellen. Ein Gegensatz hierzu und ein spannender Ausblick in die Zukunft ist die Immunmodulation mittels Zytokinen. Ein Beispiel dafür ist die Stimulation regulatorischer T-Zellen durch niedrigdosiertes IL-2 oder verbesserte IL-2-Formulierungen [3, 5].

Disclosure statement

MER hat angegeben, einen Forschungspreis der HEMMI-Stiftung, ein Forschungsstipendium von der Universität Zürich sowie zwei Forschungsstipendien von der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW) erhalten zu haben. Er hat eine hängige Patentanmeldung für verbesserte IL-2-Formulierungen. UCS hat deklariert, keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag zu haben. OB hat Forschungszuschüsse

erhalten vom Schweizerischen Nationalfonds und von einem klinischen Forschungsschwerpunkt der Universität Zürich. Zudem hat er das Patent PCT/EP2021/072960 eingereicht. Er ist in einem Beirat von AstraZeneca und hält Aktien der Anaveon AG.

Literatur

- 1 Kaegi C, Wuest B, Schreiner J, Steiner UC, Vultaggio A, Matucci A, Crowley C, Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of rituximab in treating immune-mediated disorders. *Front Immunol.* 2019;10:1990.
- 2 Kaegi C, Steiner UC, Wuest B, Crowley, Boyman O. Systematic review of safety and efficacy of belimumab in treating immune-mediated disorders. *Allergy.* 2021;76(9):2673.
- 3 Raeber ME, Zurbuchen Y, Impellizzieri D, Boyman O. The role of cytokines in T-cell memory in health and disease. *Immunol Rev.* 2018;283(1):176.
- 4 Raeber ME, Rosalia RA, Schmid D, Karakus U, Boyman O. Interleukin-2 signals converge in a lymphoid-dendritic cell pathway that promotes anticancer immunity. *Sci Transl Med.* 2020;12(561):eaba5464.
- 5 Karakus U, Sahin D, Mittl PRE, Mooij P, Koopman G, Boyman O. Receptor-gated IL-2 delivery by an anti-human IL-2 antibody activates regulatory T cells in three different species. *Sci Transl Med.* 2020;12(574):eabb9283.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Onur Boyman
Klinik für Immunologie
Universitätsspital Zürich
Schmelzbergstrasse 26
CH-8091 Zürich
onur.boyman[at]usz.ch