

GENOMFORSCHUNG

Warum ist Lupus Erythematoses eine Frauenkrankheit?

Der Systemische Lupus Erythematoses (SLE) ist eine chronisch entzündliche Autoimmunerkrankung, deren Entstehungsmechanismus ungeklärt ist. Eine rätselhafte Besonderheit dieser Erkrankung war, dass neun von zehn Betroffenen weiblich sind. Wissenschaftler des Nationalen Genomforschungsnetzes haben einen Signalweg entdeckt, der das häufige Auftreten des SLE bei Frauen erklären kann. Nach Aktivierung des Toll-like Rezeptor 7 (TLR7)-Signalweges ist die Interferon-alpha Produktion bei Frauen im Vergleich zu Männern mehr als doppelt so hoch. Da Interferon-alpha eine zentrale Rolle bei der SLE-Entstehung spielt, ergeben sich neue Hinweise zur Pathogenese und Therapie der Erkrankung.

Schätzungsweise 40.000 Personen in Deutschland leiden an SLE, welcher überwiegend junge Frauen betrifft. SLE ist eine systemische Autoimmunerkrankung, die vorwiegend Haut, Gelenke, Nieren und das zentrale Nervensystem befällt. Bei den meisten Patienten findet man Antikörper des Immunsystems, die gegen körpereigene Strukturen gerichtet sind. Diese sogenannten Autoantikörper sind beispielsweise gegen Zellkernbestandteile gerichtet und führen zur Zerstörung von Organstrukturen. Zirkulierende Komplexe, die aus Autoantikörpern und -Antigenen bestehen, lösen in kleinen Blutgefäßen von Organen und der Haut eine systemischen Gefäßentzündung (Vaskulitis, Perivaskulitis) aus.

Namensgebend für die Erkrankung ist eine Hautrötung (Schmetterlingserythem) an Wangen und Nasenrücken, die den Bissen eines Wolfs ähneln soll (Lupus Erythematoses, „roter Wolf“).

Die Krankheitsausprägung variiert sehr stark und reicht von leichten Hautausschlägen bis hin zum lebensbedrohlichen Multiorganversagen. Die Betroffenen leiden unter Allgemeinbeschwerden wie Fieber, Schwäche, Gewichtsverlust, Muskel- und Gelenksbeschwerden sowie Hautausschlägen.

SLE und der immunologische Botenstoff Interferon-alpha

Bereits vor mehr als 25 Jahren wurde entdeckt, dass SLE-Patienten teilweise hohe Interferon-alpha-Spiegel im Serum aufweisen, deren Höhe mit der Krankheitsaktivität assoziiert ist. Insbesondere bei Kindern sowie bei Erwachsenen in der aktiven Frühphase der Erkrankung ist dies der Fall. Bei vielen Patienten lässt sich Interferon-alpha nicht direkt im Serum nachweisen. Dagegen findet man bei solchen Patienten durch Untersuchung der mRNA aus weißen Blutkörperchen, dass zahlreiche spezifische Gene aktiv sind, die auf eine Einwirkung von Interferon-alpha *in vivo* hindeuten. Die Schlüsselrolle von Interferon-alpha bei der Krankheitsentstehung des SLE ist darüber hinaus durch zwei weitere Erkenntnisse belegt: Interferon-alpha, welches auch als Medikament zur Behandlung von Viruserkrankungen (Hepatitis C) eingesetzt wird, kann als Nebenwirkung praktisch alle bekannten SLE-typischen Autoimmunbefunde hervorrufen.

In tierexperimentellen Modellen kann außerdem ein dem SLE entsprechendes Krankheitsbild durch Injektion von Interferon-alpha hervorgerufen werden.

Interferon-alpha ist ein Sammelbegriff für eine Reihe homolo-

ger Proteine, die eine immunsupprimierende Wirkung, vor allem antivirale Wirkung entfalten. Interferon-alpha wird hauptsächlich von den so genannten plasmazytoiden dendritischen Zellen nach Kontakt mit verschiedenen Mikroorganismen gebildet. Plasmazytoide dendritische Zellen gehören zu den weißen Blutkörperchen und sind ein wichtiger Bestandteil des angeborenen Immunsystems. Ihren Namen verdanken sie ihren typischen bäumchenartigen Ausläufern (lat. *dendriticus* = verzweigt).

Die Zellen des angeborenen Immunsystems sind mit einer Klasse von Sensor-Molekülen ausgestattet, die bei der Abwehr von krankmachenden Mikroorganismen eine wichtige Rolle spielen, denn sie erkennen und binden Oberflächenstrukturen von Krankheitserregern. Die wichtigste Familie dieser Sensor-Moleküle ist die Familie der *Toll-like* Rezeptoren (TLRs).

Plasmazytoide dendritische Zellen produzieren zwei Mitglieder dieser Familie, TLR7 und TLR9. TLR9 ist ein Rezeptor für bakterielle (oder virale) DNA [1], während TLR7 virale Einzelstrang-RNA (ssRNA) erkennt [2]. Im Gegensatz zu den meisten anderen TLRs befinden sich TLR7 und TLR9 nicht an der Zellmembran, sondern im intrazellulären, endosomalen Kompartiment. Im Rahmen einer Infektion mit Viren oder Bakterien wird über die Aktivierung von TLR7 und TLR9 durch virale oder bakterielle Nukleinsäuren die Interferon-alpha Synthese in plasmazytoiden dendritischen Zellen angeschaltet. Plasmazytoide dendritischen Zellen kommt deshalb eine Schlüsselrolle im Rahmen der frühen Immunantwort des angeborenen Immunsystems zu.

Die Erkennung viraler oder bakterieller Nukleinsäuren im endosomalen Kompartiment durch TLR7 und TLR9 ist dabei das wesentliche Gefahrensignal zur Aktivierung des Abwehrsystems.

Heute geht man davon aus, dass dieser Mechanismus bei der Entstehung von SLE eine entscheidende Rolle spielt. Der Auslöser für die Erkrankung kann beispielsweise eine Virusinfektion sein, die zum Absterben von Zellen führt, so dass bestimmte Autoantigene (Nukleinsäure oder Nukleinsäure-Proteinpartikel) freigesetzt werden. Wenn ein Autoantigen an einen TLR im endosomalen Kompartiment bindet, wird ein Signalweg aktiviert, der zur Produktion von Interferon-alpha führt. Durch die Ausschüttung von Interferon-alpha wird die Synthese weiterer Autoantikörper angeregt und damit der Krankheitsprozess verstärkt.

Während die SLE-Pathogenese in den letzten Jahren detailliert aufgeklärt werden konnte, blieb es bis heute unklar, warum fast nur Frauen an SLE erkranken.

Die Interferon-alpha-Freisetzung ist geschlechtsspezifisch

Im Rahmen eines Projektes für das Nationale Genomforschungsnetz haben Forscher der Universitätsklinik Giessen untersucht, wie der Botenstoff Interferon-alpha aus weißen Blutkörperchen nach Stimulation mit hochspezifischen, synthetischen Liganden für TLR7 und TLR9 freigesetzt wird. Ziel der Untersuchung war die Aufdeckung von natürlich vorkommenden Mutationen, die zum Funktionsverlust der implizierten Signalwege führen. In einer ersten Untersuchungsreihe zeigte sich, dass bei Frauen im Vergleich zu Männern nach Aktivierung des TLR7 durch den Wirkstoff Resiquimod (R848) mehr als die doppelte Menge an Interferon-alpha aus weißen Blutkörperchen freigesetzt wird. Das Ergebnis der Untersuchung wurde durch Wiederholung des Experiments mit einem weiteren Wirkstoff, Imiquimod (R837), der ebenfalls an TLR7 bindet, bestätigt. Die Stimulation eines anderen Rezeptors der TLR-Familie, TLR 9, durch Bindung des Wirkstoffs CpG

ODN 2216 ergab keinen geschlechtsspezifischen Unterschied der produzierten Interferon-alpha Menge. Die geschlechtsspezifische, von TLR7-induzierte Interferon-alpha Produktion konnte ebenfalls an isolierten, hoch aufgereinigten plasmazytoiden dendritischen Zellen von Frauen und Männern bestätigt werden.

Weitere Experimente sollten der naheliegenden Hypothese nachgehen, dass die beobachteten Unterschiede auf die Wirkung von Sexualhormonen zurückzuführen sind. Für 17 β -Östradiol und einen Östrogen-Rezeptor-Antagonisten (ICI 182,780) konnte allerdings kein signifikanter Effekt auf die Interferon-alpha-Freisetzung nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung

Mit der Entdeckung eines geschlechtsspezifischen Signalweges der Interferon-alpha-Induktion konnte vermutlich die genetische Ursache für das häufigere Auftreten von SLE bei Frauen eingrenzt werden [3]. Laufende Untersuchungen sollen die molekulare Ursache dieses Befundes aufdecken. Die Entdeckung, dass der Rezeptor TLR7 eine zentrale Rolle bei der Entstehung von SLE spielt, eröffnet auch neue Möglichkeiten der Therapie. Dabei könnten zum Beispiel Substanzen eingesetzt werden, die eine Hemmung von TLR7 bewirken und damit die Produktion von Interferon-alpha verringern.

- [1] H. Hemmi, O. Takeuchi, T. Kawai et al., *Nature* 2000 408, 740-745.
- [2] F. Heil, H. Hemmi, H. Hochrein et al., *Science* 2004, 303, 1526-1529.
- [3] B. Berghofer, T. Frommer, G. Haley et al., *J. Immunol.* 2006, 177, 2088-2096.

*Gregor Bein
und Holger Hackstein,
Universität Giessen*



ABB. Die Bezeichnung *Lupus erythematoses*, „roter Wolf“, bezieht sich auf den bei der Erkrankung auftretenden Hautausschlag, der den Bissen eines Wolfs ähneln soll. Im berühmten „Atlas der Hautkrankheiten“ (1856) des Arztes Ferdinand von Hebra ist eine besonders schwere Form dieser Krankheit illustriert.

DIE NEUE HIGHLIGHTS-BROSCHÜRE DES NGFN



Wann haben Mäuse ein Alkoholproblem? Fördern bestimmte Blutfette die Vergesslichkeit? Liegt es an den Genen, wenn wir schlecht lesen können? Diese und andere Fragen beantwortet die neue Broschüre „Die Highlights“ des Nationalen Genomforschungsnetzes (NGFN).

Außerdem geht es um den kleinen Unterschied zwischen Männern und Frauen, die

Ähnlichkeit von Schimpansen und Menschen und darum, ob eine Herzinfarkt-Erkrankung die gesamte Familie betrifft.

Die Broschüre zeigt in 26 Beispielen, welche Bedeutung die Genomforschung für den Alltag hat. Ein besonderes Augenmerk wurde auf eine gut verständliche Darstellung der ausgewählten Inhalte gelegt. Dem Leser – mit oder ohne Vorkenntnisse – werden dadurch spannende Einblicke in eines der aktuellsten Arbeitsgebiete der heutigen Forschung ermöglicht.

Die Broschüre kann kostenlos beim NGFN-Projektmanagement (pm-ngfn@dlr.de) bestellt oder im Internet (www.ngfn.de, Menüpunkt „Downloads“) als Pdf-Datei heruntergeladen werden.