

Natürliche Killer-Zellen in der Therapie von ANCA-assoziierten Vaskulitiden

Hintergrund

Die potentiell tödlichen ANCA-assoziierten Vaskulitiden sind immunvermittelte Erkrankungen. Entsprechend werden sie mit Immunsuppressiva behandelt. In den letzten Jahren wurden insbesondere Cyclophosphamid, Rituximab und Azathioprin in größeren klinischen Studien untersucht. Das Therapieansprechen ist jedoch zum einen heterogen, zum anderen dominieren nach erfolgreicher Induktionstherapie langfristig Medikamentennebenwirkungen wie Infektionen, maligne Erkrankungen und funktionsrelevante Organschäden. Die genauen Einflüsse der bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden therapeutisch verwendeten Immunsuppressiva auf die verschiedenen zellulären Bestandteile unseres Immunsystems sind trotz mittlerweile jahrzehntelanger erfolgreicher Anwendung noch immer nicht im Detail untersucht und verstanden. Die initial intensive Induktionsbehandlung und die anschließende, meistens über viele Jahre notwendige Langzeittherapie verfolgt in erster Linie das Ziel der optimalen Krankheitskontrolle, die Vermeidung von Organschäden und den Erhalt einer hohen Lebensqualität. Entsprechend setzt dies auch eine gute Verträglichkeit der Behandlung voraus. Das Auftreten von Infektionen, kardiovaskulären und malignen Erkrankungen wird durch unsere Therapien begünstigt und trägt relevant zur Morbidität und Mortalität bei AAV-Patientinnen bei. Ziel unseres Forschungsvorhabens war es daher, den Effekt von Immunsuppressiva auf das Immunsystem bei ANCA-assoziierten Vasculitiden zu untersuchen. Wir setzten hierbei zuletzt den Schwerpunkt auf die Untersuchung von sogenannten Natürlichen Killer (NK)-Zellen, denn diese stellen als Zellpopulation eine besondere Wissenslücke dar. NK-Zellen besitzen eine wesentliche Rolle in der Bekämpfung von Infektionen und Tumorzellen. Obwohl NK-Zellen relativ zahlreich im Blut vorliegen, sind sie bisher in ANCA-assoziierten Vaskulitiden kaum untersucht worden. Es gibt laut MESH-Suche in Pubmed seit 2015 beispielsweise nur drei Studien zu NK-Zellen bei GPA, hier ist jeweils W. Merkt korrespondierender Autor. Bei EGPA gibt es noch keine einzige Studie zu NK-Zellen außer der unsrigen aus 2021 (s. unten). Der Einfluss von Immunsuppressiva auf NK-Zellen in ANCA-assoziierten Vaskulitiden wurde bisher ebenfalls nicht untersucht.

NK-Zellen könnten, basierend auf ihren bekannten generellen Eigenschaften, sowohl Teil der Immunstörung bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden sein, als auch wichtig für den Wirkmechanismus von therapeutischen Antikörpern, wie beispielsweise dem B-Zell-depletierenden anti-CD20-Antikörper Rituximab, der erfolgreich bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden eingesetzt wird. Zellgebundene Antikörper können den Fc-Rezeptor CD16 auf NK-Zellen aktivieren. Weiterführende Informationen zur hypothetischen Rolle von NK-Zellen in ANCA-assoziierten Vasculitiden finden Sie auf unserer Homepage: <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Natural-killer-cells-in-granulomatosis-with-polyangiitis.143481.0.html>.

Ziele und Ergebnisse

1. Sind NK-Zellen Teil des Wirkmechanismus von Rituximab in ANCA-assoziierten Vaskulitiden?

*Urlaub D, Zhao S, Blank N, Bergner R, Claus M, Tretter T, Lorenz HM, Watzl C, Merkt W. Activation of natural killer cells by rituximab in granulomatosis with polyangiitis. *Arthritis Res Ther*. 2019*

In dieser Publikation beschreiben wir, dass NK-Zellen durch B-Zell-gebundenes Rituximab *in vitro* und in GPA-Patienten aktiviert werden. Bereits zuvor konnten wir zeigen, dass NK-Zellen synergistisch mit Komplementfaktoren zur Depletion nicht-maligner B-Zellen führen [1]. NK-Zellen sind somit Teil des Wirkmechanismus von Rituximab in GPA. Eine noch nicht in GPA getestete, aber in der Onkologie verwendete effektivere Weiterentwicklung von Rituximab, Obinutuzumab, zeigte *in vitro* eine verstärkte Aktivierung von NK-Zellen von Gesunden und GPA-Patienten und stellt möglicherweise eine interessante Option bei Rituximab-refraktären Patienten dar, deren Effektivität und Sicherheit in klinischen Studien noch bewiesen werden muss.

2. Wie verhalten sich grundlegende NK-Zell-Parameter in ANCA-assoziierten Vaskulitiden und unter den verschiedenen immunsuppressiven Therapien?

*Wolfgang Merkt, MD, Ulrich Salzer, MD, Jens Thiel, MD, Ilona Jandova, Raoul Bergner, MD, Ana C. Venhoff, PhD, Nils Venhoff, MD. Blood CD3-(CD56 or 16)+ natural killer cell distributions are heterogeneous in healthy adults and suppressed by azathioprine in patients with ANCA-associated vasculitides. *BMC Immunol*. 2021 Apr 12;22(1):26. doi: 10.1186/s12865-021-00416-w.*

In dieser retrospektiven Studie, beschreiben wir relative und absolute NK-Zell-Zahlen im Blut von über 100 gesunden Probanden und in über 400 Messungen an Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis, hierunter GPA, MPA und EGPA. Die untersuchte gesunde Kohorte ist die bisher größte, an der NK-Zell-Parameter mit *state of the art*-Methoden bestimmt wurden, und definiert zu erwartende Standardwerte. GPA-Patienten wichen von diesem Standard ab, wobei vordergründig eine signifikant breitere Streuung vorlag. Die wichtigste Erkenntnis dieser Studie ist jedoch, dass Azathioprin, ein zur Erhaltungstherapie eingesetzter Purin-Antagonist, NK-Zell-Zahlen im Blut vermindert. Dies könnte ein indirekter Hinweis darauf sein, dass die Suppression von NK-Zellen Bestandteil des Wirkmechanismus von Azathioprin in ANCA-assoziierten Vaskulitiden ist. Zudem könnte die relative NK-Zell-Depletion durch Azathioprin klinische Relevanz haben in Form eines potentiell erhöhten Risikos für Infektionen und Tumorerkrankungen bei möglicherweise verminderter Wirksamkeit von therapeutischen Antikörpern.

Zu den Personen

Dr. med. Wolfgang Merkt

Studium der Humanmedizin an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg und an der Université Catholique de Lille. Promotion über die Signaltransduktion in Natürlichen Killer-Zellen in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. Carsten Watzl am Institut für Immunologie Heidelberg.

Dr. Merkt approbierte 2010 und arbeitet seit 2011 in der Sektion Rheumatologie der Universitätsklinik Heidelberg (Mentor: Prof. Lorenz). Es folgten Forschungsaufenthalte am DKFZ Heidelberg, am Leibniz-Institut in Dortmund und am Massachusetts General Hospital an der Harvard Medical School in Boston, USA. 2016 wurde er in das Physician-Scientist-Programm der medizinischen Fakultät Heidelberg für sein Forschungsprojekt im Bereich der ANCA-assoziierten Vasculitiden aufgenommen, hierzu warb er weitere Drittmittel ein. Dr. Merkt publizierte mehrfach Forschungsarbeiten mit translationalem Ansatz in diesem Feld. Von 2017-2020 setzte er als Gruppenleiter, finanziert durch die *Eva Luise und Horst Köhler Stiftung für seltene Erkrankungen*, seine Forschung an GPA fort. Seit Juli 2018 ist Dr. Merkt Facharzt für Innere Medizin und Rheumatologie, seit Januar 2021 Funktionsoberarzt der Sektion Rheumatologie der Medizinischen Klinik V der Universitätsklinik Heidelberg.

Prof. Dr. med. Raoul Bergner

Studium der Humanmedizin an der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg. Tierexperimentelle Promotion über die Ototoxizität von Vancomycin bei PD. Dr. Thomas Lenarz in der HNO-Klinik der Universität Heidelberg.

Prof. Bergner ist Facharzt für Innere Medizin mit den Schwerpunkten Nephrologie und Rheumatologie. Nach Stationen im Dialysezentrum Schwetzingen, dem Universitätsklinikum Mannheim und in der Rheumaklinik Bad Rappenau baute er ab 1999 am Klinikum der Stadt Ludwigshafen die Sektion Rheumatologie auf. 2002 erfolgte ein Aufenthalt als Gastarzt an der Jefferson University in Philadelphia, USA. 2008 erwarb er die *Venia legendi* für Innere Medizin, 2014 wurde er zum apl. Professor ernannt. Seit 2020 leitet er den Fachbereich Nephrologie/Rheumatologie als Chefarzt.

Sein wissenschaftliches Interesse gilt der Diagnostik und Therapie von Vaskulitiden und der Sarkoidose. Zuletzt nahm er u.a. an der Therapie-Studie zu Avacopan bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden teil. Er publizierte allein im Bereich der Vasculitiden 10 Originalien und 9 Abstracts/Poster und ist seit Jahren gefragter Referent auf ärztlichen Fortbildungen zu diesem Thema. Aktuelle Forschungsprojekte beschäftigen sich mit der Kapillarmikroskopie, der MRT-Diagnostik und dem Immunzellmonitoring bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Prof. Bergner leitet die prospektive Registerstudie der Länder Rheinland Pfalz und Saarland zu Vasculitiden.

Prof. Dr. med. Nils Venhoff

Studium der Humanmedizin an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg. Dissertation mit "summa cum laude" am Universitätsklinikum Freiburg. Prof. Venhoff ist Facharzt für Innere Medizin mit der Schwerpunktbezeichnung Rheumatologie. Er ist geschäftsführender Oberarzt und Lehrbeauftragter der Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie am Universitätsklinikum Freiburg. Im wissenschaftlichen Fokus steht die translationale Erforschung ANCA-assoziiierter Vaskulitis mit Schwerpunkt auf das B-Zell-Kompartiment, die B-Zell-/Autoantikörper vermittelte Pathogenese und deren therapeutische Beeinflussbarkeit. Er publizierte vielfach als Erst- und Letztautor zu Langzeitfolgen B-Zell-depletierender Therapien bei AAV, die Risiken eines sekundären Antikörpermangels und eingeschränkter Impfantworten sowie therapeutische Monitoring-Strategien. 2014 erfolgte die Verleihung der *Venia legendi* für Innere Medizin, 2019 die apl. Professur. Herr Venhoff ist Mitglied der EUVAS und bei Vielzahl klinischen Vaskulitis-Studien als (Sub-)Investigator tätig. Er konnte in großem Umfang Drittmittel für Vaskulitis-Forschung einwerben, was u.a. den Aufbau von Patientendatenbanken und Biobanking ermöglichte. Prof. Venhoff ist Gründungsmitglied und Sprecher des Vaskulitis-Zentrums Freiburg und Mitglied des Steering Boards des Vaskulitis Registers (GeVas) für den Raum Deutschland, Österreich und Schweiz.

Kontakt

Dr. med. Wolfgang Merkt: Medizinische Klinik V, Sektion Rheumatologie, Universitätsklinikum Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 410, 69120 Heidelberg, Tel.: 06221/56-39893, e-mail: wolfgang.merkt@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. Raoul Bergner: Medizinische Klinik A, Fachbereich Nephrologie/Rheumatologie, Klinikum der Stadt Ludwigshafen, Bremsersstraße 79, 67063 Ludwigshafen am Rhein, e-mail: BERGNERR@klilu.de

Prof. Dr. med. Nils Venhoff: Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Department Innere Medizin, Universitätsklinikum Freiburg, Hugstetterstr. 55, 79106 Freiburg, Tel.: 0761-270-78060; e-mail: nils.venhoff@uniklinik-freiburg.de

Literatur

1. Merkt, W., H.M. Lorenz, and C. Watzl, *Rituximab induces phenotypical and functional changes of NK cells in a non-malignant experimental setting*. *Arthritis Res Ther*, 2016. **18**(1): p. 206.