



04.12.2017

SPERRFRIST BIS 8. DEZEMBER 2017, 8 UHR MEZ

Organabstoßung langfristig verhindert

Biologen der Universität Konstanz unterdrücken durch Hemmung von Immunproteasomen eine chronische Abstoßung von Nierentransplantaten

Der Konstanzer Immunologe Prof. Dr. Marcus Groettrup hat mit seiner Arbeitsgruppe einen Weg entwickelt, um bei Ratten nach einer Nierentransplantation die Abstoßungsreaktionen der Empfänger zu verhindern, und im Immunsystem der Organempfänger die Bildung von Antikörpern gegen das transplantierte Organ zu unterdrücken. Die entscheidende Rolle spielt dabei die Hemmung des Immunproteasoms, wodurch die Produktion der Antikörper unterdrückt wird. Die Ergebnisse der Forschergruppe wurden nun im renommierten Fachjournal „Kidney International“ mit dem Titel: „Immunoproteasome inhibition prevents chronic antibody-mediated allograft rejection in renal transplantation“ veröffentlicht.

Im Verlauf von zehn Jahren nach einer Nierentransplantation werden circa die Hälfte der Transplantatnieren durch Antikörper wieder abgestoßen. Gegen diese chronische Abstoßung gibt es bisher kaum eine wirksame medikamentöse Abwehr. Nicht-selektive Proteasomhemmer können zwar die durch Antikörper verursachte Abstoßung von Transplantaten unterdrücken, sind aber aufgrund starker negativer Nebeneffekte nur bedingt einsetzbar. Immunproteasomhemmer haben sich hingegen bei vorklinischen Modellen von Autoimmunerkrankungen als effektiv erwiesen und wurden über Wochen hinweg ohne offensichtlich erkennbare Nebenwirkungen verabreicht. In einem Rattenmodell haben die Wissenschaftler um Marcus Groettrup gezeigt, dass durch die Hemmung des Immunproteasoms die aktivierten Plasmazellen, die die Antikörper gegen die Transplantatnieren produzieren, abgetötet werden. Die selektive Immunproteasomhemmung durch den Hemmer ONX 0914 reduzierte die Anzahl von B- und Plasmazellen und unterdrückte die Produktion der dem Spender eigenen Antikörper. Die Transplantationen wurden von einem jungen urologischen Chirurgen vom Cancer Institute Chongqing in China, Dr. Jun Li, durchgeführt, der im Rahmen eines Stipendiums des Chinese Scholarship Council an der Universität Konstanz arbeitet und internationaler Experte für Mikrochirurgie ist.

„Die Ergebnisse sind ein voller Erfolg. Wir können die Abstoßung komplett bei allen Tieren verhindern und sehen, dass die Antikörper, die gegen das Transplantatorgan gebildet werden, praktisch

kaum mehr vorhanden sind. Die Entzündungsparameter in der transplantierten Niere sind deutlich zurückgegangen und die Nierenfunktion der Empfänger ist exzellent“, resümiert Marcus Groettrup und erläutert, dass diese Ergebnisse darauf schließen lassen, dass Immunproteasomhemmung ein vielversprechender Therapieansatz bei der Behandlung chronischer, durch Antikörper verursachter Abstoßung sein kann.

Groettrups Strukturmodell des Immunproteasoms gilt als grundlegend für die Entwicklung von Wirkstoffen gegen Autoimmunerkrankungen wie Diabetes, rheumatoide Arthritis und Multiple Sklerose. Bereits Anfang der 2000er-Jahre gelang es Groettrup, das Immunproteasom als Regulator für genau jene Botenstoffe auszumachen, die autoimmune Erkrankungen verursachen. Eine pharmazeutische Entwicklung von Hemmstoffen, die gezielt das Immunproteasom ausschalten, würde eine Bekämpfung von Autoimmunerkrankungen und Organspendenempfängern erlauben, ohne zugleich das gesamte Immunsystem des Körpers zu schwächen.

Originalveröffentlichung:

Li, J., Basler, M., Alvarez, G., Brunner, T., Kirk, C. J., and Groettrup, M. Immunoproteasome inhibition prevents chronic antibody-mediated allograft rejection in renal transplantation. *Kidney Int.* in the press

DOI: 10.1016/j.kint.2017.09.023

Faktenübersicht:

- Li, J., Basler, M., Alvarez, G., Brunner, T., Kirk, C. J., and Groettrup, M. Immunoproteasome inhibition prevents chronic antibody-mediated allograft rejection in renal transplantation. *Kidney Int.* in the press
- Hemmung der Immunproteasomen Untereinheit LMP7 ($\beta 5i$) durch den Hemmer ONX 0914 tötet die aktivierten Plasmazellen ab, die die Antikörper gegen die Transplantatnieren produzieren.
- Die Infiltration durch T-Zellen, B-Zellen und Makrophagen wie auch durch Interferon- γ , Interleukin-17 und Immunglobulin G sowie die Ablagerung von Komplementfaktoren war bei Nierenallotransplantaten derjenigen Empfänger reduziert, die mit ONX 0914 behandelt worden waren. Die chronische Nephropathie wurde verbessert und die Funktion des Nierenallotransplantats erhalten, was das langfristige Überleben der Empfänger sicherte.
- Gefördert durch: Else Kröner-Fresenius-Stiftung (www.ekfs.de)
- Forschungspartner: Kezar Life Sciences (www.kezarlifesciences.com)
Biotechnologie Institut Thurgau an der Universität Konstanz (www.bitg.ch).

Hinweis an die Redaktionen:

Ein Foto von Prof Dr. Marcus Groettrup und Dr. Jun Li kann im Folgenden heruntergeladen werden:

https://cms.uni-konstanz.de/fileadmin/pi/files/2017/Bilder/UniKN_Bio_Groettrup_0930_2017.jpg

Kontakt:

Universität Konstanz
Kommunikation und Marketing
Telefon: + 49 7531 88-3603

E-Mail: kum@uni-konstanz.de

- *uni.kn*

—

—