

Z Rheumatol 2009 · 68:255–259
 DOI 10.1007/s00393-009-0450-6
 Online publiziert: 22. April 2009
 © Springer Medizin Verlag 2009

P. Roll · H.-P. Tony

Medizinische Klinik und Poliklinik II, Schwerpunkt Rheumatologie/
 Klinische Immunologie, Universität Würzburg

B-Zell-gerichtete Therapie bei Autoimmunerkrankungen

Redaktion

A. Radbruch, Berlin
 H. Schulze-Koops, München

Der erfolgreiche Einsatz B-Zell-gerichteter Therapieverfahren hat zum wachsenden Verständnis bezüglich der zentralen Rolle der B-Zellen in der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen beigetragen. Es hat sich gezeigt, dass B-Zellen nicht nur im Sinne eines direkten Targeting über B-Zell-spezifische Oberflächenmoleküle wie CD19, CD20 und CD22 beeinflusst werden können, sondern auch indirekt über eine Blockade von Zytokinen und Wachstumsfaktoren (Abb. 1). Eine Auswahl von B-Zell-Targets zeigt Abb. 1:

1. Blockade von B-Zell-Oberflächenmolekülen wie CD22, CD20 und CD19,
2. Induktion von B-Zell-Anergie durch B-Zell-Tolerogene wie LJP394,
3. Hemmung der T-Zell-unabhängigen B-Zell-Aktivierung über die Modulation von „Toll-like-Rezeptoren“ (TLR),
4. Hemmung des B-Zell-Überlebensfaktors BAFF über Blockade der BAFF-Rezeptor-Familie,
5. Blockade von Keimzentrumsreaktionen über die Hemmung von Lymphotoxin, welches u. a. von B-Zellen produziert wird

Direktes B-Zell-Targeting

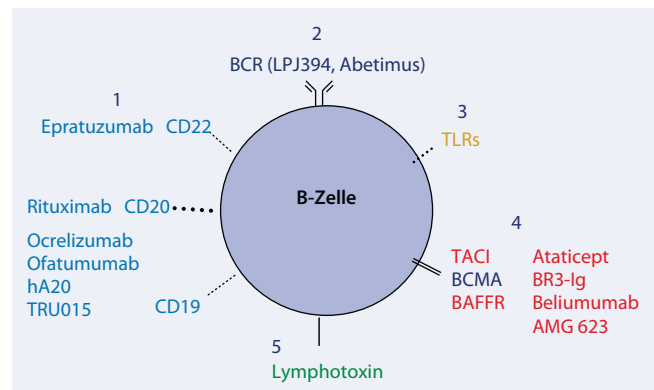
Rituximab war der erste monoklonale Anti-CD20-Antikörper, der 2006 für die Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) und inadäquater Anti-Tumor-Nekrose-Faktor- (TNF-)α-Antwort zugelassen wurde. Rituximab führt zu einer in der Regel 6 bis 9 Monate andauernden B-Zell-Depletion mit Ausparung der CD20-negativen Pro-B- und Prä-BI-Zellen sowie der Plasmazellen. Wann die entsprechenden Oberflächenmarker im Rahmen der B-Zell-Ent-

wicklung nachweisbar sind, ist Abb. 2 zu entnehmen: Die Entwicklungsstadien im Knochenmark über Pro- und Prä-B-Zellen sind gekennzeichnet durch das Rearrangement der leichten und schweren Immunglobulinkette mit Expression von IgM auf „Immature-B-Zellen“. Diese verlassen das Knochenmark und werden dann als sogenannte „Transitional-B-Zellen“ bezeichnet. In der Peripherie entwickeln sich die Transitionalzellen über verschiedene Entwicklungsstufen weiter. Im peripheren Blut und in sekundären lymphatischen Organen (z. B. Milz, Lymphknoten) finden sich hauptsächlich naive, folliculäre IgM- und IgD-positive B-Zellen („mature naive“) und Marginalzone- (MZ-) B-Zellen. MZ-B-Zellen entsprechen im Mausmodell einer sessilen B-Zell-Subpopulation, welche entsprechend ihrer anatomischen Lokalisation in der Marginalzone der Milz benannt wird. Sie stellen eine erste Abwehr vor allem gegen T-Zell-unabhängige Antigene dar. Nach Antigenkontakt naiver B-Zellen mit T-Zell-abhängigen Antigenen kommt es im Keimzentrum Infobox 1 zur somatischen Hypermutation,

durch die sich die variablen Regionen der leichten und schweren Immunglobulinkette verändern, zur Affinitätsreifung, bei der B-Zellen mit hoher Affinität für das Antigen selektiert werden, und zu einem Isotypenwechsel der konstanten Region der schweren Immunglobulinkette. Es erfolgt eine Differenzierung in „Memory-B-Zellen“ und Plasmablasten. Die terminal differenzierten Plasmazellen, welche im Knochenmark oder in Nischen in den sekundären lymphatischen Organen zu finden sind und nicht zirkulieren, haben die B-Zell-spezifischen Antigene CD20 und CD19 herunterreguliert.

Eine mögliche Limitation der Anti-CD20-Therapie besteht in der unvollständigen B-Zell-Depletion im synovialen Kompartiment sowie in sekundären lymphatischen Organen. So zeigte sich bei RA-Patienten unter Rituximab eine inkomplette und zeitlich verzögerte synoviale B-Zell-Depletion [12]. Auch im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass Lokalisation und Milieufaktoren entscheidend für die Suszeptibilität gegenüber Anti-CD20-Antikörpern sein können. Vor allem Keimzentrums-B-Zellen und

Abb. 1 ▶ Zugelassene und potentielle B-Zell-Targets in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen



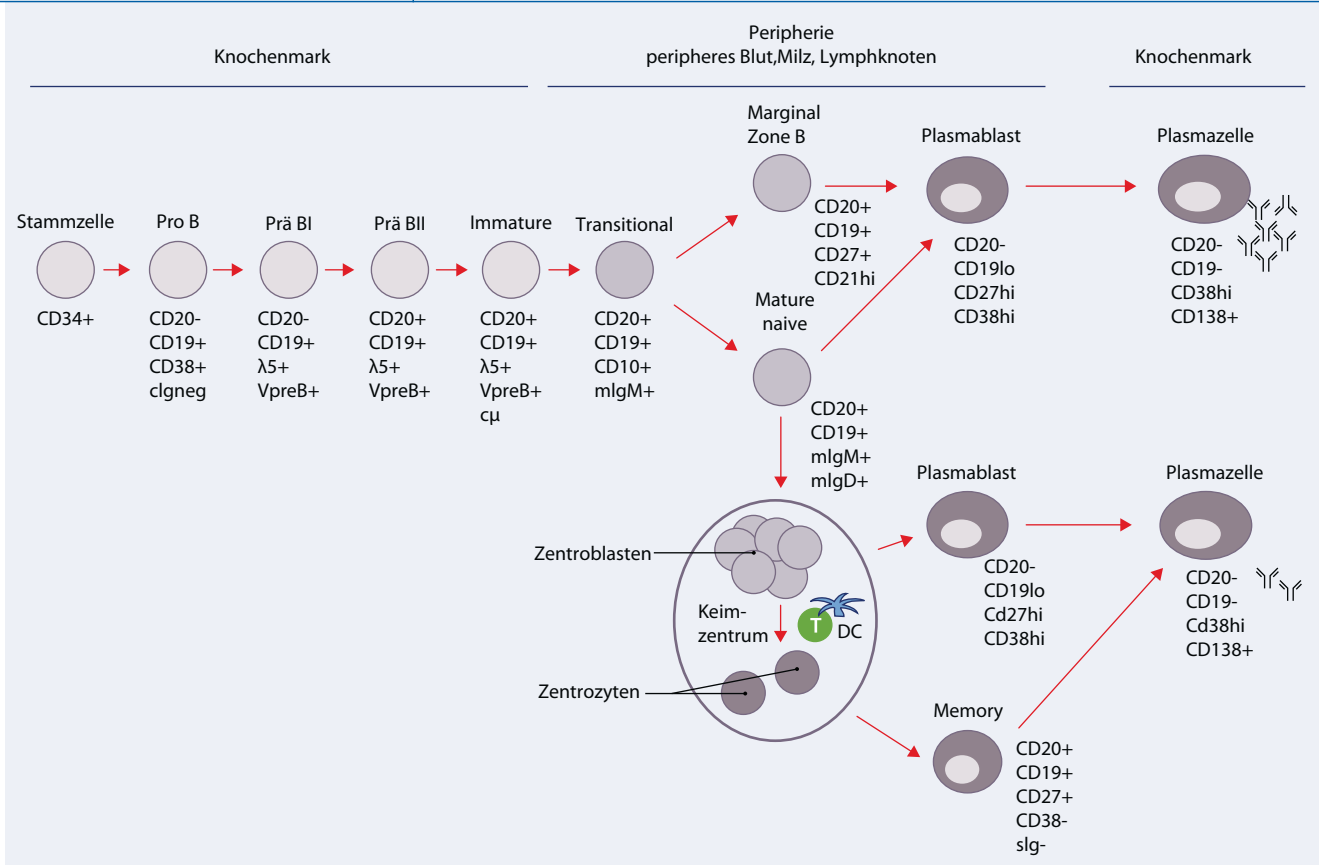


Abb. 2 ▲ Schema der B-Zell-Entwicklung mit Darstellung einer Auswahl von Oberflächenmolekülen

B-Zellen aus der Marginalzone der Milz (MZ-B-Zellen) waren relativ resistent gegenüber Anti-CD20-Antikörpern. Des Weiteren zeigten sich Milieufaktoren wie der Überlebensfaktor BAFF („B cell activating factor of the TNF family“) als wesentlich. So konnte in diesem Modell gezeigt werden, dass eine zusätzliche Hemmung von BAFF mittels BR 3-Ig (einem Fusionsprotein, welches BAFF neutralisiert) zu einer über 90%igen Depletion der MZ-B-Zellen führte [5]. Die Kombination dieser beiden Therapieprinzipien scheint daher auch beim Menschen eine attraktive Option, um die Effektivität der B-Zell-Depletion zu erhöhen.

Anti-CD20-Antikörper der zweiten Generation

Neben dem chimären Anti-CD20-Antikörper Rituximab sind aktuell weitere technisch modifizierte Anti-CD20-Antikörper wie Ocrelizumab (humanisiert), Ofatumumab (human) und hA20 (humanisiert) in klinischer Entwicklung, von denen eine bessere CD20-Bindung

sowie eine reduzierte Antigenität erwartet wird.

Für Ocrelizumab liegen Daten aus einer placebokontrollierten randomisierten Phase-I/II-Studie bei 237 RA-Patienten vor [4]. Im Vergleich zur Rituximab zeigt der humanisierte monoklonale Antikörper Ocrelizumab in vitro zwar eine erhöhte antikörperabhängige Zytotoxizität, aber eine reduzierte komplementabhängige Zytotoxizität. Er bindet an unterschiedliche, jedoch überlappende Epitope der extrazellulären Domäne des CD20-Antigens. Ocrelizumab wurde als i. v.-Infusion in den Dosierung 10, 50, 200, 500 bzw. 1000 mg an Tag 1 und 15 angewendet. Nach 72 Wochen zeigten die Gruppen unter allen Dosierungen ein gegenüber Placebo besseres Ansprechen. Dabei waren die Ansprechraten bei Dosierungen über 200 mg pro Infusion höher (ACR 20/“American College of Rheumatology, Response-Kriterien“ 42%, 35%, 45%, 50%, 50%, vs. Placebo 22%). Bei allen Dosisgruppen kam es zu einer raschen B-Zell-Depletion. Nach der Gabe von 10 und 50 mg Ocrelizumab kam es jedoch

deutlich rascher zu einer B-Zell-Repopulation, was von den Autoren als unzureichende Depletion lymphatischer Organe interpretiert wurde. Ocrelizumab wird aktuell in Zulassungsstudien evaluiert.

Auch für Ofatumumab, einen humanen monoklonalen Anti-CD20-IgG1-Antikörper wurden aktuell Daten aus einer randomisierten Phase-I/II-Studie bei 225 RA-Patienten vorgestellt [7]. In allen Dosisgruppen (300, 700 bzw. 1000 mg i. v. im Abstand von 2 Wochen) fanden sich vergleichbare Ansprechraten (ACR 20 40%, 49%, 44%) mit einem statistisch signifikanten Unterschied zur Placebogruppe (ACR 20 11%).

Strukturell neu ist das gegen das CD20-Antigen gerichtete SMIP („Small Modular Immuno-Pharmaceutical“) TRU015, welches nach Bindung an CD20 zu einer dosisabhängigen B-Zell-Depletion führt. Durch Weglassen der konstanten Region der leichten Kette und der ersten konstanten Region der schweren Kette ist TRU015 kleiner als ein natürliches Immunglobulin, sodass möglicherweise eine bessere Gewebegängigkeit erreicht werden kann.

Daten aus einer randomisierten Phase-II-Studie, welche 276 RA-Patienten einschloss, zeigen für die einmalige Gabe von 800 bzw. 1600 mg absolut ACR-20-Ansprechraten von 61% bzw. 65% im Vergleich zu 33% in der Placebogruppe [2].

CD22 als neues direktes B-Zell-Target

Neben CD20 ist CD22 ein B-Zell-spezifisches Antigen, welches regulatorisch auf die B-Zell-Entwicklung und das Überleben wirkt. CD22 wird im Zytoplasma von Pro- und Prä-B-Zellen und auf der Oberfläche von reifen B-Zellen exprimiert und im Rahmen der B-Zell-Differenzierung zu Plasmazellen herunterreguliert.

Der humanisierte Anti-CD22-Antikörper Epratuzumab wurde bereits in Phase-II-Studien bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) und Sjögren-Syndrom eingesetzt. Epratuzumab übt in vitro verschiedene Funktionen aus. Neben einer Immunmodulation sind inhibitorische Effekte auf die Zellproliferation beschrieben. Bei 14 Patienten mit SLE kam es nach Gabe von Epratuzumab zu einer über 50%igen Reduktion des BILAG- („total British Isles Lupus Assessment Group-“) Scores. Periphere B-Zellen wurden für die Dauer von etwa 6 Monaten um 35% reduziert, wobei hauptsächlich naive B-Zellen betroffen waren. Auch bei 15 Patienten mit Sjögren-Syndrom fand sich in über der Hälfte der Patienten eine klinische Besserung der Symptome nach 6 Wochen [3].

Funktionelle Inaktivierung autoreaktiver B-Zellen

Weitere therapeutische Ansätze bestehen in der funktionellen Inaktivierung autoreaktiver B-Zellen mittels B-Zell-Tolerogenen – d. h. Antigenen, die vom Immunsystem geduldet bzw. toleriert werden und daher als Tolerogene bezeichnet werden. Ihre Gabe soll über die Quervernetzung der B-Zell-Rezeptoren (BCR) zu einer gerichteten B-Zell-Anergie oder -Deletion führen. Der klinische Einsatz von LJP 394/Abetimus (Peptid gegen Anti-dsDNA) und LJP 1082 (Peptid gegen Anti- β 2-Glykoprotein-I-Antikörper) bei Patienten mit SLE führte zu einer Reduktion

der Antikörpertiter. Allerdings konnte für die aktuelle Art der Anwendung bisher keine klinische Verbesserung dokumentiert werden.

B-Zell-Aktivierung durch Toll-like-Rezeptoren

Ein wichtiges Konzept zur pathophysiologischen Stimulation von autoreaktiven B-Zellen besteht in der B-Zell-Aktivierung durch „Toll-like-Rezeptoren“ (TLR). TLR stellen eine Verbindung zwischen dem angeborenen und erworbenen Immunsystem dar. Im Tiermodell konnte kürzlich gezeigt werden, dass die in B-Zellen und dendritischen Zellen intrazellulär lokalisierten TLR 7 und 9 durch Immunkomplexe, bestehend aus Anti-DNA und apoptotischen Zellen, direkt aktiviert werden können. Diese endogenen TLR-Liganden wirken als Autoadjuvans und stellen in Verbindung mit dem Autoantigen ein zusätzliches stimulierendes Signal dar, welches die bei vielen Autoimmunerkrankungen bestehende B-Zell-Hyperaktivität noch verstärkt. Zum therapeutischen Einsatz von TLR-Modulatoren liegen bislang nur präklinische Daten vor.

Indirektes B-Zell-Targeting

Eine weitere interessante Möglichkeit zur Modulation autoreaktiver B-Zellen ist die Blockade des B-Zell-Überlebensfaktors BAFF und des verwandten APRIL („A PRO-liferation Inducing Ligand“). In verschiedenen Tiermodellen war die Überexpression von BAFF mit Autoimmunität assoziiert. Auch lassen sich im Serum von Patienten mit unterschiedlichen Autoimmunerkrankungen wie RA, SLE oder Sjögren-Syndrom erhöhte BAFF-Spiegel nachweisen. BAFF fungiert als Überlebensfaktor der B-Zell-Reifung und -Funktion und übt diese hauptsächlich über die Bindung an den BAFF-Rezeptor (BAFF-R, BR3) aus, welcher sich auf allen B-Zellen mit Ausnahme der Prä-B- und Plasmazellen findet. Zudem bindet BAFF an 2 weitere Rezeptoren, und zwar an TACI („Transmembrane Activation Calcium modulator and cyclophilin ligand Interactor“), welcher sich auf MZ-B-Zellen, Memory- und Plasmazellen findet, und an BCMA („B Cell Maturation

Zusammenfassung · Abstract

Z Rheumatol 2009 · 68:255–259
DOI 10.1007/s00393-009-0450-6
© Springer Medizin Verlag 2009

P. Roll · H.-P. Tony B-Zell-gerichtete Therapie bei Autoimmunerkrankungen

Zusammenfassung

In den letzten Jahren hat das Wissen über die regulatorischen Funktionen von B-Lymphozyten, die über die reine Antikörperproduktion hinausgehen, stark zugenommen. B-Lymphozyten spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese unterschiedlicher Autoimmunerkrankungen. Insbesondere die Einführung und der erfolgreiche klinische Einsatz des B-Zell-depletierenden Anti-CD20-Antikörpers Rituximab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, aber auch bei Kollagenosen, systemischen Vaskulitiden oder der multiplen Sklerose haben neue gegen B-Zellen gerichtete Therapieansätze stimuliert. Weitere technisch modifizierte Anti-CD20-Antikörper werden derzeit in klinischen Studien evaluiert. Neue Strategien beinhalten ein Targeting weiterer B-Zell-Oberflächenmarker wie CD22 sowie die Blockade von B-Zell-Wachstumsfaktoren oder deren Rezeptoren.

Schlüsselwörter

B-Zellen · Autoimmunerkrankung · B-Zell-gerichtete Therapien · Rituximab

B-cell targeted therapies in the treatment of autoimmune diseases

Abstract

In recent years a growing body of evidence suggests a more central role for B-cells in the pathogenesis of several autoimmune diseases, apart from being the precursors of autoantibody-producing plasma cells. B-lymphocytes play an important role in the pathogenesis of various autoimmune diseases. In particular, the introduction of rituximab, a depleting antibody targeting CD20+ B cells and its clinical efficacy in rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, vasculitis and multiple sclerosis has stimulated further B-cell-targeted therapies. Other biologicals targeting CD20 are under clinical investigation. New strategies include targeting further B-cell surface markers such as CD22, as well as blocking B-cell-activating factors or their receptors.

Keywords

B-cells · Autoimmune disease · B-cell directed therapies · Rituximab

Infobox 1 Keimzentrum

Das Keimzentrum ist eine lichtmikroskopisch darstellbare reaktive Veränderung im Inneren eines Lymphfollikels im Anschluss an einen Antigenkontakt. Sie entsprechen verschiedenen Entwicklungsstadien der B-Zelle (Abb. 2). Die dunkle innere Zone enthält vermehrt aktivierte B-Zellen (Zentroblasten), die als Zentrozyten in die äußere, hellere Zone auswandern und sich in dem Netzwerk aus follikulären dendritischen Zellen anreichern. Dort findet die Selektion statt: B-Zellen, mit hoher Affinität, die den T-Zellen Antigen präsentieren, erhalten Überlebenssignale wie das BAFF und entwickeln sich zu Plasma- und im äußeren Rand der Mantel- oder Marginalzone zu Memory-B-Zellen; jene mit niedriger Affinität sterben durch Apoptose ab.

Antigen“), welcher von Plasmazellen und Keimzentrumzellen der Tonsillen exprimiert wird. BAFF selbst fördert das Überleben und die Differenzierung reifer B-Lymphozyten. Es ist ein positiver Regulator der Keimzentrumbildung im Lymphknoten und führt dadurch zur vermehrten Immunglobulinproduktion.

Mutationen im TACI-Gen sind der bisher am häufigsten beschriebene genetische Defekt bei Patienten mit variablem Immundefektsyndrom. Die Bindung von BAFF oder APRIL an den BCMA-Rezeptor stellt einen Überlebensfaktor für Plasmablasten dar. Die physiologische Rolle von APRIL ist dagegen bislang unklar [11].

Blockade löslicher Mediatoren

Belimumab (LymphotoStat-B®), ein vollhumaner Antikörper, der lösliches BAFF bindet, konnte in Phase-II-Studien bei RA und SLE bisher nicht überzeugen. In einer Phase-II-Studie mit 283 RA-Patienten zeigte sich in Woche 24 eine ACR-20-Ansprechrate von 29% im Vergleich zu 16% in der Placebogruppe. In den Wochen 20 bis 24 fand sich zudem eine signifikante Reduktion peripherer B-Zellen [6].

BR3-Ig, ein Ig-Fusionsprotein welches membrangebundenes und lösliches BAFF, jedoch nicht den strukturell verwandten Liganden APRIL hemmt, führte in einer Phase-I-Studie zu einer 55%igen Reduktion peripherer B-Zellen mit einer relativen Erhöhung der Memory-B-Zellen [8].

Atacept (TACI-Ig, ein rekombinantes Fusionsprotein) verhindert die

Bindung von BAFF und APRIL an den TACI-Rezeptor auf B-Zellen und hat direkten Einfluss auf die B-Zell-Homöostase. Es wird aktuell bei RA und SLE evaluiert. In einer präklinischen Studie zeigte sich ein dosis- und zeitabhängiger Abfall reifer B-Zellen im peripheren Blut und in lymphatischen Geweben. Erste Ergebnisse aus einer randomisierten Phase-Ib-Studie bei Patienten mit RA zeigen einen Abfall der Serumspiegel des Rheumafaktors, der Anti-CCP- („zyklisches citrulliniertes Peptid-“) Antikörper und des IgM. Die Verträglichkeit des Fusionsproteins war in dieser Untersuchung gut und zeigte einen Trend zur Verbesserung der klinischen Parameter [10].

AMG 623 („anti-BAFF peptibody“), ein BAFF-Antagonist, der membrangebundenes und lösliches BAFF hemmt, wurde in einer Phase-Ia/b-Studie bei Patienten mit SLE untersucht. Es zeigte sich ein dosisabhängiger Abfall peripherer B-Zellen um bis zu 70%, wovon hauptsächlich naive B-Zellen betroffen waren [9].

Weitere und größer angelegte Studien sind auf diesem Gebiet erforderlich, um den genauen Stellenwert und die Funktion von BAFF/APRIL vs. alleiniger Hemmung von BAFF und APRIL beim Menschen zu ermitteln.

Blockade der Keimzentren

Einen weiteren therapeutischen Ansatz stellt die Blockade der Keimzentren als zentraler Einheit der Immunantwort dar. Das Zytokin Lymphotoxin (LT), welches u. a. von B-Zellen produziert wird, ist wesentlich an der Organisation lymphatischer Strukturen beteiligt. LT ist ein essenzieller Wachstumsfaktor für Stromazellen, der zellulären Basis sekundärer lymphatischer Organe. Über die Blockade von LT sollen Keimzentrumreaktionen unterbrochen oder eliminiert werden. Das humane LT- β -Rezeptor-IgG1-Fusionsprotein (BG9924, Baminercept) bindet an LT α 1/ β 2 auf aktivierten Lymphozyten und natürlichen Killer (NK-)Zellen und blockiert damit die Interaktion mit deren Rezeptoren auf antigenpräsentierenden Zellen und Stromazellen. Für LT- β R-IgG1 liegen Daten aus einer randomisierten Phase-II-Studie bei 48 RA-Patienten vor (4-wöchentliche subkutane Injektionen in

Dosierungen von 0,01–3 mg/kg). In einer Zwischenanalyse fand sich für die Dosisgruppen mit 1 bzw. 3 mg/kg bei 50 bzw. 67% eine 20%ige Verbesserung (ACR 20), bei 30 bzw. 50% eine 50%ige Verbesserung (ACR 50) und bei 17 bzw. 33% eine 70%ige Verbesserung (ACR 70; [1]). Den Stellenwert dieses therapeutischen Ansatzes werden weitere klinische Studien an größeren Patientenzahlen klären müssen.

Fazit für die Praxis

Die in den letzten Jahren gewonnenen Erkenntnisse zur pathophysiologischen Rolle der B-Zellen in der Regulation der Autoimmunität sowie der zugrunde liegenden Mechanismen sorgen dafür, dass die B-Zellen zunehmend zu einem attraktiven therapeutischen Ziel in der Therapie von Autoimmunerkrankungen werden. Eine Reihe von Antikörpern bzw. Fusionsproteinen, die ein direktes bzw. indirektes Targeting der B-Zellen erlauben, befinden sich derzeit in der klinischen Erprobung.

Korrespondenzadresse

Dr. P. Roll

Medizinische Klinik und Poliklinik II, Schwerpunkt Rheumatologie/Klinische Immunologie, Universität Würzburg
Klinikstr. 6, 97070 Würzburg
roll_p@klinik.uni-wuerzburg.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Baldassare A, Fiechtner A, Filipowicz-Sosnowska S et al (2007) Preliminary safety and efficacy of LT β R-Ig (BG9924) in the treatment of RA. *Arthritis Rheum* 56:5947
- Burge D, Chopiak V, Dvoretzkiy et al (2007) TRU-015 improves rheumatoid arthritis disease activity in a randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center phase 2 dose ranging trial. *Arthritis Rheum* 56:S180
- Dörner T, Goldenberg DM (2007) Targeting CD22 as a strategy for treating systemic autoimmune diseases. *Ther Clin Risk Manag* 3(5):953–959
- Genovese MC, Kaine JL, Lowenstein MB et al (2008) Ocrelizumab, a humanized Anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 58(9):2652–2661
- Gong Q, Qinglin O, Ye S et al (2005) Importance of cellular microenvironment and circulatory dynamics in B cell immunotherapy. *J Immunol* 174: 817–826

6. McKay J, Chwalinska-Sadowska H, Boling E et al (2005) Belimumab (BmAb), a fully human monoclonal antibody to B-lymphocyte stimulator (BLyS), combined with standard of care therapy reduces the signs and symptoms of rheumatoid arthritis in a heterogenous subject population. *Arthritis Rheum* 52:S710
7. Ostergaard M, Baslund B, Rigby W et al (2008) Ofatumumab, a human CD20 monoclonal antibody, in the treatment of rheumatoid arthritis (RA): Subgroup analysis at week 24 from a phase I/II clinical trial. *Arthritis Rheum* 58:S372
8. Shaw M, Del Giudice J, Trapp R et al (2007) The safety, pharmacokinetics (PK) and pharmacodynamic (PD) effects of repeated doses of BR3-Fc in patients with rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Rheum* 56:S1432
9. Stohl W, Merrill JT, Looney RJ et al (2008) Phase 1a single- and phase 1b multiple-dose studies of AMG 623 (an anti-BAFF peptibody) in systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* 58: S1072
10. Tak PP, Thurlings RM, Rossier C et al (2008) Atacicept in patients with rheumatoid arthritis: result of a multicenter, phase 1b double-blind, placebo-controlled, dose-escalating, single- and repeated dose study. *Arthritis Rheum* 58(1):61–72
11. Tangye SG, Bryant VL, Cuss AK, Good KL (2006) BAFF, APRIL and human B cell disorders. *Semin Immunol* 18:305–317
12. Thurlings RM, Vos K, Wijbrandts CA et al (2008) Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann Rheum Dis* 67(7):917–925

Bauer, J.

Das kooperative Gen

Hoffmann und Campe 2008,
(ISBN 978-3-455-50085-1), 19,00 EUR

Das Darwin-Jubiläumjahr 2009 (1809-Geburt, 1859-Grundsatzwerk „Entstehung der Arten“) geht auch an der chirurgischen Fachwissenschaft nicht spurlos vorüber. Von modernen Molekular- und Evolutionsbiologen werden zunehmend neue Erkenntnisse zur Darwin'schen Theorie über die Entstehung der Arten beigebracht, die erkennbare Auswirkungen auf die medizinische Grundlagenforschung besitzen.

Spätestens seit Ende des Humanen Genomprojektes mit der molekularen Entzifferung des menschlichen Genoms (Craig Venter – 17.08.2001) tauchten nachfolgende Fragen auf, welche nunmehr beantwortet werden können oder noch zur Beantwortung anstehen: wie kommen Veränderungen im menschlichen Genom zustande, die zu genetisch bedingten Erkrankungen führen können, z.B. CRC, FAP, hereditäres Pankreaskarzinom u.v.a., aber auch wie entstehen Veränderungen des Phänotyps der Folgegeneration. Wann sind die sog. Transpositionselemente aktiv, wie können sie Gene verdoppeln, wie setzen sie Gene von einer Position des Genoms auf eine andere um, oder drehen diese in der Orientierung um bzw. fügen sie mit anderen Genteilen zusammen, um ein neues Gen entstehen zu lassen?

Zu diesen und anderen Fragen legt der zweifach habilitierte Arzt (Innere Medizin & Psychiatrie) J. Bauer die neuesten wissenschaftlichen Antworten vor. Dabei wird seit 2004/2008 die Rolle der RNA im molekularen Geschehen der zellulären Krankheitsentstehung vielfach völlig neu definiert werden müssen. Die molekularbiologische Analyse der Ursache, der Entstehung und der Anordnung von SNP's (single nucleotid polymorphism's) ist dabei die naheliegendste Methode in der zugehörigen Labordiagnostik entsprechender, zur chirurgischen Behandlung anstehender Krankheitsbilder (Karzinome, GIST, FAP, HNPCC, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Pankreaskarzinome u.a.).

Kurze, sog. Mikro-RNA-moleküle mit „Auslöserfunktion“ für den Umbau des eigenen Genoms bedürfen dabei einer besonderen Aufmerksamkeit.

Damit hat der Begriff einer „junk-DNA“ (genetischer Müll) für den überwiegenden Anteil des menschlichen genetischen Materials weitgehend seine Bedeutung verloren. Diese SNP's (sprich „Snirps“) bewirken bereits in der nächsten Zellgeneration Veränderungen im phänotypischen Erscheinungsbild, z.B. Hautfarbe, Organgröße, Muskelmasse, Körperlänge u.a.. Wenn diese Mutationen

Zellen der Keimbahn betreffen, verursachen sie sofort bleibende Veränderungen der Nachfolgeneration. Damit scheint sich ursprüngliche Darwin'sche Theorie vom „survival of the fittest“, dem Überleben einer am vorteilhaftesten an Umweltbedingungen angepassten Spezies, nicht zu bestätigen. Dieser Darwin'sche Evolutionsvorgang würde über Jahrmillionen hinweg einen sehr viel längeren Zeitraum der Entwicklung oder Veränderung von Lebensformen erfordern, als die Mutation einzelner Gene mit der Möglichkeit ihrer sofortigen Konservierung und der Weitergabe an die nachfolgende Zellpopulation. Der Signalaustausch erfolgt stets über zelluläre Rezeptoren (sog. Protein-Empfängermoleküle) an der jeweiligen Zelloberfläche und wird an die nächste Zellgeneration weitergegeben. Baupläne für die Proteinsynthese und die genomische Eigenregulation sind die Hauptmerkmale des menschlichen Genoms.

Wenn sich diese Erkenntnisse in weiteren molekularbiologischen Untersuchungen, insbesondere an genetisch bedingten Erkrankungen bestätigen, verlieren die Grundlagen der Darwin'schen Evolutionstheorie („survival of the fittest“) ihre Gültigkeit. Zweifellos deutet sich hiermit derzeit eine Revolution in den Naturwissenschaften an, welche auch an der chirurgischen Grundlagenforschung der Entstehung genetisch bedingter Erkrankungen nicht folgenlos vorübergehen wird. Auslösende Faktoren sind Umweltstressoren, Klimawechsel, auch körpereigene Stoffwechselstörungen oder -belastungen, Strahlenschäden, Massenauslöschungen bei dem Verlust von Spezies u.a.

Das leicht lesbare Büchlein schildert diese vorgezeichneten Entwicklungen, es gehört in die Hand eines jeden an molekularbiologischer Forschung interessierten Mediziner.

D. Theuer (Heidelberg)

M. W. Büchler (Heidelberg)