



Mithilfe von DNA-Chips lassen sich mehrere Tausend Gene gleichzeitig untersuchen.

Foto: National Cancer Institute

Lupus erythematoses

Neue Risiko-Gene entdeckt

Von Hildegard Tischer / Lupus lässt sich bislang nicht ursächlich behandeln, Therapien können lediglich die Symptome lindern und den Verlauf bremsen. Aktuelle Studien identifizierten bisher noch nicht bekannte Gene, die mit der Erkrankung zusammenhängen. Auch wenn diese Funde noch nicht den Durchbruch in der Behandlung einleiten, so tragen sie doch zum besseren Verständnis des Krankheitsgeschehens bei.

In Deutschland leiden schätzungsweise 30 000 bis 40 000 Menschen unter systemischem Lupus erythematoses (SLE), einer chronisch entzündlichen Autoimmunerkrankung, die sich, wie auch der diskoidale oder Haut-Lupus, äußerlich in einer schmetterlingsförmigen Gesichtsrötung zeigen kann. Der Volksmund nennt die Erkrankung deshalb Schmetterlingsflechte, der medizinische Name leitet sich von Hautläsionen her, die Ärzte früherer Zeiten an einen Wolfsbiss erinnerten.

Im Gegensatz zum Haut-Lupus kann SLE auf praktisch alle Gefäße und Organe übergreifen und gilt deshalb als eine der schwersten Kollagenosen überhaupt. Die Tatsache, dass in neun von zehn Fällen Frauen daran erkranken und SLE unter Farbigen häufiger vorkommt als unter Weißen, deutet auf genetische Prädispositionen hin. Auch Estrogen könnte eine Rolle spielen, denn die Erkrankung tritt hauptsächlich bei Frauen im gebärfähigen Alter auf. Äußere Faktoren, die zum Ausbruch oder einer Verschlimmerung der Erkrankung führen können, sind Sonnenlicht, Infektionen, Stress und Medikamente, beispielsweise Antibiotika, Antihypertensiva

und Antiarrhythmika, auch orale Kontrazeptiva verstärken bei manchen Frauen die Symptome.

In der Anfangsphase lässt sich SLE schwer diagnostizieren, die charakteristischen Erytheme bilden sich nicht in allen Fällen und nicht immer gleich zu Beginn der Erkrankung. Die meisten Patienten klagen zuerst über Gelenkschmerzen, sodass der Gedanke an eine chronische Polyarthritiden naheliegt. Eine angemessene Therapie setzt deshalb oft erst im fortgeschrittenen Stadium ein. Im Labor zeigt sich SLE unter anderem in hämatologischen Befunden, wie Anämie, Leukopenie, Lymphopenie oder Thrombozytopenie, sowie einem erhöhten Spiegel an antinukleären Antikörpern. Die typischen Entzündungen betreffen vor allem Herzbeutel, Rippenfell, Lunge und Niere.

Welcher Mechanismus genau das Immunsystem fehlerhaft ist, ist nicht bekannt. Im September vergangenen Jahres stießen Molekularmediziner des Max-Delbrück-Zentrums Berlin bei Lupus-Patienten auf Mutationen im TREX1-Gen. Diese sind möglicherweise für Störungen bei der Apoptose, dem programmierten Zelltod,

verantwortlich. Das Protein TREX1 spielt normalerweise bei der Apoptose eine Rolle. Es dringt in den Kern einer geschädigten Zelle ein und verdaut dort die DNA. Bei einer Mutation im Gen setzt das fehlgebildete Protein an einer beliebigen Stelle der Zelle an. Das Immunsystem lässt sich dadurch in die Irre führen und bildet Antikörper gegen TREX1. Das ist aber nur eine von verschiedenen möglichen Fehlsteuerungen. Frühere Untersuchungen hatten bereits eine Reihe anderer Genvarianten mit Lupus in Verbindung gebracht.

Vier neue Gene, die an der Entstehung des SLE beteiligt sind, konnten Forscher in einer groß angelegten, international vernetzten Studie identifizieren. In der Studie des International Consortium for Systemic Lupus Erythematosus Genetics (Slegem) verglichen die Wissenschaftler die DNA von 720 europäisch-stämmigen Lupus-Patientinnen mit der von 2337 gesunden Probandinnen. Dafür untersuchten sie das komplette Genom auf 317 000 Punktmutationen, sogenannte Single Nucleotide Polymorphismen (SNP). Zur Kontrolle verglichen sie ihre Ergebnisse mit dem Genom weiterer 1846 erkrankter und 1825 gesunder Frauen. Die Forscher um John Harley von der Oklahoma Medical Research Foundation und Carl D. Langefeld, Wake Forest University, stießen dabei auf mehrere Punktmutationen, die mit SLE in Verbindung stehen. Diese Varianten finden sich nach Angaben der Studienautoren in 67 Prozent aller Lupus-Patientinnen. Die meisten SNPs befanden sich in den drei Genen Integrin alpha M (ITGAM), KIA1542 oder PXX. Das Protein ITGAM beeinflusst unter anderem die Adhäsionsfähigkeit von Leukozyten an den Endothelien. KIA1542 wird benötigt, um die DNA-Informationen in Protein zu übersetzen. PXX steuert ein Protein, das Signale überträgt und komplexe Prozesse in den Zellen kontrolliert. »Diese Erkenntnisse bestätigen, dass eine Vielzahl an – häufig immunrelevanten Genen – dazu beitragen, das Lupus-Risiko zu erhöhen«, stellte Langefeld fest.

In weiteren Arbeiten will das Slegem diese drei Gene genauer untersuchen, um

herauszufinden, über welche molekularen Prozesse sie am Krankheitsgeschehen beitragen. Eine bessere Kenntnis der Lupus-spezifischen Muster würde es erlauben, früher in die Pathogenese einzugreifen und den Ausbruch zu verhindern oder zumindest das Fortschreiten der Erkrankung zu bremsen. »Lupus ist eine verheerende Krankheit. Unser Ziel als Forscher ist es, das durch die Erkrankung verursachte Leid zu mindern. Diese Ergebnisse haben viele neue Türen geöffnet«, so Harley.

Die Studie wurde am 20. Januar in der Online-Vorabausgabe des Fachjournals »Nature Genetics« (Doi: 10.1038/ng.81) veröffentlicht. Am gleichen Tag berichtete dort auch eine Arbeitsgruppe der Oklahoma Medical Research Foundation über einen Zusammenhang zwischen ITGAM und SLE bei Frauen (Doi: 10.1038/ng.71). Dieses Team hatte unabhängig von Slegen die Genome von fast 4000 Frauen europäischer Abstammung verglichen. In zwei anschließenden Untersuchungen mit Afroamerikanern fand sich die gleiche Verbindung.

Auch in einer im »New England Journal of Medicine« (Doi: 10.1056/NEJMoa0707865) parallel dazu erschienenen Veröffentlichung bestätigten Forscher des kalifornischen Unternehmens Genen-

tech den Zusammenhang zwischen dem Gen ITGAM und Lupus. In einer ebenfalls groß angelegten Genom-Analyse hatten die Forscher die DNA von 1311 Lupus-Patienten mit 1557 gesunden Personen verglichen. Sie waren dabei zudem auf ITGAX, Integrin alpha X, gestoßen, das eine ähnliche Funktion erfüllt wie ITGAM.

Auf das Gen BANK1 hatte eine europäische Arbeitsgruppe, zu der unter anderem die Medizinische Hochschule Hannover gehört, ihr Augenmerk gelegt. Auch die Ergebnisse dieser Studie erschienen in der Online-Ausgabe von »Nature Genetics« (Doi: 10.1038/ng.79). In einer genomweiten Analyse von über 85 000 SNPs stellten die Forscher fest, dass BANK1 bei der Pathogenese des Lupus eine Rolle spielt. Die abweichenden Varianten könnten, so die Autoren, zu einem Daueralarm in den B-Zellen führen. Hyperaktivität der B-Zellen sei ein Charakteristikum des SLE.

Auch wenn sich die gewonnenen Erkenntnisse noch nicht in effizienteren Therapiemöglichkeiten niederschlagen, so könnten sie doch in absehbarer Zeit eine frühere Diagnose und somit eine frühzeitigere Therapie ermöglichen. Derzeit wird die SLE bei leichteren Beschwerden mit nicht-steroidalen Antirheumatika behandelt, bei

akuten Schüben sind Glucocorticoide unentbehrlich. In der Langzeittherapie werden Antimalariamittel, wie Hydroxychloroquin oder Chloroquin, eingesetzt sowie Immunsuppressiva, etwa Azathioprin. Bei manchen Patienten zeigen Zytostatika, wie etwa Cyclophosphan oder Methotrexat gute Erfolge. In den vergangenen Jahren hat auch Thalidomid zur Behandlung von SLE eine Renaissance erfahren.

Eine noch sehr neue Therapieoption ist die Stammzelltransplantation, die beispielsweise das Rheuma-Forschungszentrum Berlin schon angewandt hat. Hierbei wird mittels Hochdosischemotherapie das Immunsystem des Patienten komplett zerstört. Anschließend erhält er ihm zuvor entnommene eigene Blutstammzellen, die ein neues aufbauen – ein aufwendiges und belastendes Verfahren, das nur in sehr schweren Fällen oder fortgeschrittenem Stadium der Krankheit sinnvoll ist. Zu einem früheren Behandlungsbeginn können auch Apotheker beitragen, indem sie hellhörig werden, wenn eine Kundin über ein diffuses, wiederkehrendes Krankheitsgefühl mit Müdigkeit, Lichtempfindlichkeit, Kopf- und Gelenkschmerzen klagt. Der Verweis an einen Rheumatologen könnte ihr Leid ersparen. /