

Was wurde eigentlich aus dem Gewinnerprojekt von PD Dr. Frauke Förger?

Warum eine Schwangerschaft zur Verbesserung von rheumatoider Arthritis führen kann

Eine Schwangerschaft kann sich auf eine vorhandene rheumatische Autoimmunerkrankung der Mutter positiv auswirken. Doch wie lassen sich diese klinischen Beobachtungen erklären, und welche Mechanismen liegen einer solchen Veränderung zugrunde? Diese Fragen standen im Mittelpunkt der Forschungsarbeit von PD Dr. Frauke Förger, Inselspital Bern, deren Umsetzung im Jahr 2009 mit dem AbbVie Rheumatology Grant gefördert wurde.

Eine Schwangerschaft stellt das Immunsystem der Mutter vor eine Herausforderung. Das Kind besteht zu 50 Prozent aus väterlichen Genen und müsste somit zumindest teilweise als

«fremd» wahrgenommen werden. Um eine solche Situation zu vermeiden, entwickelt das mütterliche Immunsystem eine gewisse Toleranz. Diese soll sicherstellen, dass der Fötus nicht angegriffen

wird, während gleichzeitig eine effektive Bekämpfung von Infektionen möglich ist (1). Diese Veränderungen des Immunsystems können jedoch auch noch andere Auswirkungen haben und beeinflussen beispielsweise verschiedene rheumatische Autoimmunerkrankungen. Bei Patientinnen mit rheumatoider Arthritis kommt es im Verlauf der Schwangerschaft häufig zu einer spontanen Besserung der Symptome, während bei ankylosierender Spondylitis kein positiver Effekt auftritt (2). Um besser zu verstehen, worauf diese



NACHGEFRAGT

PD Dr. Frauke Förger ist Leitende Ärztin der Rheumatologie und klinischen Immunologie am Inselspital Bern und Leiterin des Bereichs Schwangerschaftsrheumatologie. Neben ihrer Arbeit in der Klinik ist sie aktiv forschend tätig. Als Expertin für Schwangerschaft bei Rheumaerkrankungen hat sie unter anderem an den EULAR-Richtlinien zur Verwendung von antirheumatischen Medikamenten vor und während einer Schwangerschaft sowie in der Stillzeit mitgewirkt.

Worin sehen Sie die heutige Relevanz der Studienergebnisse für die Praxis?

PD Dr. Frauke Förger: Bei Patientinnen mit rheumatoider Arthritis kann man während der Schwangerschaft klinisch häufig eine spontane Besserung der Krankheitssymptome beobachten. Dies ist bei ankylosierender Spondylitis nicht der Fall. Um nachvollziehen zu können, wie ein solches Phänomen zustande kommt, ist ein Verständnis der Krankheitspathogenese unerlässlich. Welche Zelltypen spielen eine Rolle – bei der einen Krankheit und bei der anderen nicht –, und welche funktionellen Veränderungen treten auf? Mithilfe des AbbVie Rheumatology Grant wurde es mir ermöglicht, im Rahmen einer grösseren Forschungsarbeit

vielversprechende präliminäre Resultate zu $\gamma\delta$ -T-Zellen in der Schwangerschaft zu erhalten. Rückblickend war dies in meiner Karriere ein wichtiger Baustein für die Habilitation. Mit unserer Arbeit konnten wir zeigen, dass $\gamma\delta$ -T-Zellen als eine Art Spiegelbild der klinischen Beobachtungen dienen können. Die niedrige Krankheitsaktivität von rheumatoider Arthritis während der Schwangerschaft und das daraus resultierende antiinflammatorische Milieu führen zu einer niedrigen Aktivität der Zellen, die wiederum selbst antiinflammatorisch wirken können. Wäre dies nur ein Schwangerschaftsphänomen, würde

man dasselbe auch bei ankylosierender Spondylitis beobachten können. Bei dieser Krankheit bleiben jedoch die Krankheitsaktivität und damit die Entzündung im Blutsystem auch während der Schwangerschaft hoch. Dies spiegelt sich wiederum in den $\gamma\delta$ -T-Zellen wider, die weiterhin proinflammatorisch wirken. Dadurch bleibt die Krankheit anhaltend aktiv. Die Zellen werden also durch die Krankheitsaktivität beeinflusst und beeinflussen umgekehrt auch selbst die Krankheitsaktivität. Man kann also von einem sich selbst verstärkenden Prozess sprechen. Durch ihre einzigartigen Eigenschaften stehen $\gamma\delta$ -T-Zellen und von ihnen produzierte Zytokine, wie beispielsweise IL-17, bereits seit einiger Zeit stark im Forschungsinteresse. Langfristig gesehen sind solche grundlegenden Forschungsergebnisse entscheidend, um anhand der Pathogenese-mechanismen die Krankheit besser zu verstehen. Dies kann dazu beitragen, therapeutische Ziele zu identifizieren, um den natürlichen Prozess der Krankheitsbesserung vielleicht in Zukunft gezielt nutzen zu können.

AbbVie Rheumatology Grant

Der AbbVie Rheumatology Grant fördert innovative und zukunftsorientierte Projekte in den Bereichen Rheumatologie und klinische Immunologie. Der Forschungspreis ist für junge Wissenschaftler bestimmt und mit 50 000 Franken dotiert. Selbst in verschiedenen Therapiegebieten forschend, startete AbbVie dieses Förderprojekt mit der Einführung von Humira® vor 14 Jahren.

Jedes Jahr hat seither eine unabhängige Jury die Aufgabe, aus einer Reihe von vielversprechenden Projekten dasjenige auszuwählen, welches gefördert werden soll. ARS MEDICI wird sich damit beschäftigen, was aus den ausgezeichneten Projekten entstanden ist. Was ermöglicht diese Unterstützung dem Sieger – auch auf längere Sicht? Was könnten die Forscher damit erreichen? Und wie wichtig ist ein solcher Anreiz für junge Wissenschaftler?

unterschiedlichen Veränderungen der Krankheitsaktivität zurückzuführen sind, untersuchte PD Dr. Frauke Förger eine Gruppe von Lymphozyten, die bereits mit immunoregulatorischen Eigenschaften in Verbindung gebracht werden konnten (3). Für ihr Forschungsprojekt mit dem Titel «Spielen $\gamma\delta$ T-Zellen eine Rolle bei der schwangerschaftsinduzierten Remission von rheumatischen Erkrankungen?» erhielt sie im Jahr 2009 den AbbVie Rheumatology Grant.

Reduziertes proinflammatorisches Profil der Immunzellen

Im Rahmen einer klinischen Studie wurde untersucht, ob die schwangerschaftsinduzierten Veränderungen der Krankheitsaktivität mit funktionellen Veränderungen von $\gamma\delta$ -T-Zellen assoziiert sind (1). Bei diesen Zellen handelt es sich um eine kleine Gruppe von T-Zellen, die lediglich 5 Prozent der Lymphozyten im peripheren Blut ausmachen. Sie stellen eine Brücke zwischen der angeborenen und der adaptiven Immunantwort dar, da sie Eigenschaften aus beiden Systemen innehaben. Darüber hinaus können sie sowohl proinflammatorisch als auch antiinflammatorisch wirken, was sie besonders interessant für regulatorische Prozesse macht. Damit sie zwei Krankheiten einander gegenüberstellen konnte, deren Aktivität durch eine Schwangerschaft unterschiedlich reguliert wird, umfasste die Studie 28 schwangere Patientinnen mit rheumatoider Arthritis und 21 mit ankylosierender Spondylitis. Als Kontrolle dienten gesunde Schwangere sowie nicht schwangere Patientinnen und Gesunde.

Die funktionelle Charakterisierung der $\gamma\delta$ -T-Zellen dieser Personen erfolgte anhand von durchflusszytometrischen Analysen der Blutproben. Obwohl sich die Anzahl der Zellen während der Schwangerschaft nicht veränderte, konnten bei Patientinnen mit rheumatoider Arthritis Unterschiede in der Aktivität festgestellt werden. Je aktiver die Krankheit bei einer Patientin war, desto eher fand man auch aktivierte $\gamma\delta$ -T-Zellen im Blut. Etwas Vergleichbares konnte

bei ankylosierender Spondylitis nicht festgestellt werden. Hinsichtlich der funktionellen Ausprägung der $\gamma\delta$ -T-Zellen waren bei Patientinnen mit rheumatoider Arthritis ebenfalls Veränderungen zu beobachten. Insgesamt waren die Zellen weniger zytotoxisch und produzierten im dritten Trimester der Schwangerschaft weniger proinflammatorische Zytokine, wie TNF- α oder IFN- γ . Dies spricht für ein generell eher antiinflammatorisches Profil bei schwangeren Patientinnen mit rheumatoider Arthritis. Die Resultate der Studie zeigen, dass mit der natürlich auftretenden Besserung der rheumatoiden Arthritis während der Schwangerschaft auch funktionelle Veränderungen der $\gamma\delta$ -T-Zellen einhergehen. Es besteht also vermutlich ein Zusammenhang zwischen der Pathogenese der Erkrankung und diesen Zellen. Im Gegensatz dazu kommt es bei ankylosierender Spondylitis zu keiner solchen Veränderung. Lediglich bei schwangeren Patientinnen mit rheumatoider Arthritis konnte ein eher tolerogenes Profil der $\gamma\delta$ T-Zellen beobachtet werden, welches wiederum die Krankheitsbesserung unterstützen kann. ❖

Christin Döring

Referenzen:

1. Tham M et al.: Reduced pro-inflammatory profile of $\gamma\delta$ T cells in pregnant patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2016; 18(1): 26.
2. Østensen M, Villiger PM, Förger F: Interaction of pregnancy and autoimmune rheumatic disease. *Autoimmun Rev* 2012; 11(6): A437-A446.
3. Mincheva-Nilsson L, Hammarström S, Hammarström ML: Human decidual leukocytes from early pregnancy contain high numbers of gamma delta+ cells and show selective down-regulation of alloreactivity. *J Immunol* 1992; 149(6): 2203-2211.



**78 Mal das Training verpasst.
55 Mal das Wochenende durchgearbeitet.
1 neues Medikament gegen Krebs entwickelt.**

krebsforschung schweiz
Damit Heilung zur Regel wird.

Mit Ihrer Spende fördern wir engagierte Forscherinnen und Forscher, um die Behandlungsmethoden gegen Krebs immer weiter zu verbessern. PK 30-3090-1