

Schwerpunktprogramm 1468: Osteoimmunologie – IMMUNOBONE – A Program to Unravel the Mutual Interactions between the Immune System and Bone

Sprecher

Prof. Dr. med. Georg Schett

Anschrift

Medizinische Klinik 3 –
Immunologie und Rheumatologie
Ulmenweg 18
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8539109
Fax: +49 9131 8534770
georg.schett@uk-erlangen.de
www.immunobone.de

Aufgaben und Struktur

Das interdisziplinäre Schwerpunktprogramm 1468 „Osteoimmunologie – IMMUNOBONE – A Program to Unravel the Mutual Interactions between the Immune System and Bone“ (SPP 1468 – IMMUNOBONE) erforschte das zelluläre und klinische Zusammen- und Wechselspiel zwischen dem Immun- und Knochen system. Das Verbundprojekt startete 2010 mit 26 Teilprojekten und einem Fördervolumen von insgesamt 6,8 Millionen Euro. Nach erfolgreicher Begutachtung Anfang 2013 wurde das Schwerpunktprogramm für weitere drei Jahre mit einer Fördersumme von 7,1 Millionen Euro von der DFG bewilligt. Der interdisziplinäre Verbund setzte sich aus 20 Arbeitsgruppen von 15 verschiedenen Forschungseinrichtungen aus den Bereichen osteologischer Orthopädie, Rheumatologie und Immunologie zusammen. Innerhalb der zwei jeweils dreijährigen Förderperioden und einer 1,5 jährigen kostenneutralen Laufzeitverlängerung der 2. Förderperiode konnte das interdisziplinäre SPP 1468 das Forschungsfeld Osteoimmunologie wesentlich erweitern. In den insgesamt 31 Teilprojekten wurden verschiedene Effekte des Immunsystems auf den Knochen untersucht und neue molekulare Schlüsselspieler entziffert, die die Interaktion zwischen Immun- und Skelettsystem kontrollieren.

Forschung

Die Osteoimmunologie war zum Zeitpunkt der Erstbeantragung ein neu entdecktes Wissensfeld zwischen Immunologie und Knochenbiologie. Dieses Feld wurde insbesondere durch die Entdeckung von RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand) stimuliert. Durch die Einrichtung des SPP 1468 hat sich dieses Feld deutlich erweitert, wobei neue Mechanismen in der gegenseitigen Regulierung von Knochen und Immunsystem aufgedeckt werden konnten. Das Hauptinteresse galt dabei der Regulation von Knochenmasse und -architektur durch Immunsystem und Entzündung sowie der Charakterisierung von Knochen und Knochenmark als ein Organ, welches zur Differenzierung und zum Überleben von Immunzellen erforderlich ist. Die umfangreichen

Ergebnisse, die in dem Schwerpunktprogramm erzielt werden konnten, zeigen, dass das Immun- und Skelettsystem auf mehreren Ebenen eng miteinander interagieren.

Ein wichtiger Aspekt der Osteoimmunologie ist die Regulation des Skelettsystems durch Zytokine. Dabei konnten unter anderen neue Erkenntnisse zu bisher unerkannten biologischen Funktionen von RANKL im Rahmen von Brustkrebs, Osteoporose und Diabetes mellitus definiert werden. Weiter konnten neue Einblicke gewonnen werden, wie Zytokine, die bei der Psoriasis eine zentrale Rolle spielen, den Knochen beeinflussen. Diese Ergebnisse bieten neue Erklärungsmöglichkeiten für immunologische Knochenveränderungen bei Psoriasis, die eine direkte klinische Relevanz aufweisen, da die IL-17 Hemmung schon heute zur Behandlung der Psoriasis eingesetzt wird. Dabei konnte auch eine neue Rolle der IL-23/IL-17 Zytokinachse im Übergang von Autoimmunität zur Entzündung definiert werden. In diesen Zusammenhang traten völlig neue Mechanismen der Kontrolle des Skelettsystems durch Autoimmunität zutage. Bereits innerhalb der ersten Förderperiode wurde im Rahmen eines „Bedside-to-Bench-Ansatzes“ eine Verknüpfung zwischen der Autoantikörperproduktion und Knochenabbau aufgedeckt. Es konnte gezeigt werden, dass menschliche Autoantikörper gegen citrullinierte Proteine, die bei den meisten Patienten mit Arthritis gefunden werden, starke Induktoren für knochenresorbierende Osteoklasten sind und Knochenverlust auslösen. Diese Erkenntnisse eröffneten neue Einblicke in den Knochenabbau bei rheumatoider Arthritis. In der zweiten Förderperiode konnte das Verständnis über die Rolle dieser Antikörper innerhalb des Skelettsystems durch die Entdeckung einer Fc-Rezeptor-vermittelten Regulation von Osteoklasten und der Antikörper-Glykosylierung weiterentwickelt und vertieft werden.

Im Rahmen des SPP 1468 konnte neben Immunregulatoren der Osteoklasten auch neue Mechanismen der Regulation der Knochenbildung identifiziert werden. So konnte gezeigt werden, dass der nukleäre Rezeptor PPAR β/δ aus der Gruppe der Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptoren (PPARs) zur Osteogenese durch Regulation der RANKL Expression von Osteoblasten beiträgt und damit einen innovativen Ansatz für die Entwicklung neuer knochenaufbauenden Osteoporosemedikamente darstellt. Weiter war die exzessive Knochenneubildung im Zusammenhang mit Arthritis ein Bereich, der im Schwerpunktprogramm erforscht wurde. Innerhalb dessen konnte die Rolle von Wnt Proteinen und deren Antagonisten bei pathologischer Knochenneubildung bei Arthritis während beider Förderperioden erforscht werden. Innerhalb des Konsortiums konnten zudem neue bahnbrechende Entdeckungen über die Regulation von Knochen und Entzündungen durch Glucokortikoide erzielt

werden, die eine Grundlage zur Entwicklung von nebenwirkungsarmen Kortison-Medikamenten bilden, insbesondere von Präparaten, die die Einzelmolekülfunktion von Glucokortikoidrezeptoren berücksichtigen. Diese Erkenntnisse spielen gerade für entzündliche Erkrankungen, wie Arthritis, eine zentrale Rolle, da hier Entzündung und Knochenverlust nebeneinander auftreten. Im Bereich der klinischen Forschung konnten innerhalb des Konsortiums Verfahren entwickelt werden, die es ermöglichen, die Immun-Knochen-Interaktion durch die Anwendung hochauflösender Bildgebungsverfahren (hochauflösende quantitative Computertomographie) bei Patienten mit entzündlichen Erkrankungen zu visualisieren. Die Daten aus diesen Studien ermöglichten die Auswirkungen von Entzündung und Autoimmunität auf die Knochenhomöostase besser zu verstehen. Sie zeigen zum einen die Effekte der therapeutischen Anwendung von Zytokin-Inhibitoren auf die Knochenarchitektur sowie frühen Veränderungen der Knochenarchitektur bei Patienten mit Autoimmunität, die noch keine entzündliche Erkrankung entwickelt haben. Letztlich konnte das Schwerpunktprogramm zahlreiche neue molekulare Mechanismen darstellen, wie sich Veränderungen des Knochenmarks auf die Immunhomöostase auswirken und sich diese bei Erkrankungen des Menschen auswirken. Zudem hat der SPP 1468 einen großen Beitrag zur genaueren Beschreibung der Makrophagen- und Osteoklasten-Differenzierung durch Zytokine geleistet.

Lehre

Die an dem SPP 1468 – IMMUNOBONE beteiligten Forschergruppen betreuten sowohl Grundlagen- als auch klinisch-orientierte, medizinische und biologische Dissertationen. Weiter waren die Leiter an Vorlesungen zur Ausbildung von Studierenden verschiedener Fachrichtungen (Medizin/Molekulare Medizin) beteiligt.

