

**MDR Aktuell – Kekulé's Gesundheits-Kompass**

Donnerstag, 01. Februar 2024

Was Lupus und Long Covid verbindet

**Jan Kröger, Moderator**

MDR Aktuell – Das Nachrichtenradio

**Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Alexander S. Kekulé, Experte**

Professor für Medizinische Mikrobiologie und Virologie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg sowie Direktor des Instituts für Biologische Sicherheitsforschung in Halle

**Links zur Sendung:**<https://www.science.org/doi/10.1126/science.adg7942>**Donnerstag, 01. Februar 2024****Jan Kröger**

*Friendly fire*. Beschuss aus den eigenen Reihen, das ist eigentlich Militärsprache. Aber *friendly fire* gibt es auch in unserem Körper, wenn unser Immunsystem sich die falschen Gegner aussucht und gesunde Zellen angreift. Eine neue Studie hat untersucht, wie es auch im Zusammenhang mit Long Covid zu *friendly fire* kommt. Sie ist für uns der Anlass, um heute über das weite Feld der Autoimmunerkrankungen zu sprechen. Und welche Therapien dagegen aktuell am vielversprechendsten sind. Damit, herzlich willkommen zu Kekulé's Gesundheitskompass. Wie immer werbefrei in der App der ARD Audiothek und überall dort, wo es sonst noch Podcasts gibt.

Ich bin Jan Kröger, Reporter und Moderator bei MDR Aktuell. Alle 14 Tage, immer donnerstags sprechen wir mit dem Arzt und Wissenschaftler Professor Alexander Kekulé. Wir liefern Schwerpunkte zu aktuellen Gesundheitsfragen. Und wir gehen auf Ihre Themenwünsche ein. Hallo, Herr Kekulé!

**Alexander Kekulé**

Guten Tag, Herr Kröger!

**Jan Kröger**

Herr Kekulé, der Anlass, um über das heutige Thema Autoimmunerkrankungen zu sprechen, das ist eine Studie, die am 19. Januar von Schweizer Forscherinnen und Forschern veröffentlicht worden ist. Und es geht dabei um Long Covid, ein Thema, über das wir natürlich im früheren Podcast im Corona-Kompass viel gesprochen haben. Das Covid, die Spätfolgen von der Covid-Erkrankung, Long Covid, zu Erschöpfung, zu Kurzatmigkeit oder auch zu neurologischen oder kognitiven Problemen führen kann, ist ja hinlänglich bekannt. Die Forscher haben nun den Mechanismus untersucht und haben als erstes festgestellt, dass bei Long Covid das Komplement-System in unserem Körper anhaltend aktiviert ist. Bevor wir auf die Studie genau eingehen, müssen wir vielleicht diesen Begriff klären. Das Komplement-System, was genau verstehen wir darunter?

**Alexander Kekulé**

Komplement-System das klingt so, als hätte man jemanden ein Kompliment gemacht im Deutschen. Das ist ein ergänzendes, komplementäres Immunsystem oder Gerinnungssystem ursprünglich gewesen. Man weiß, dass in der Blutgerinnung es verschiedene Mechanismen gibt, die die aktivieren können. Das ist ganz klar. Man kann außen bluten durch irgendwelche Verletzungen. Es gibt innere Blutungen. Und es gibt ganz verschiedene, sage ich mal, Situationen, in denen die Blutgerinnung gesteuert werden muss. Und einer dieser Mechanismen, über das das gesteuert wird, ist das Komplement-System. Das sind letztlich lauter Proteine, die im Blut rumschwimmen. Verschiedene Eiweißmoleküle letztlich, die in einer genau geregelten Kaskade sich nacheinander aktivieren. Also, diese sogenannten Komplement-Faktoren, die sind dann durchnummeriert von C1 bis C9, glaube ich, ist der letzte. Und die aktivieren sich nacheinander. Da kommt C1, C2, C3 und so weiter und am Schluss hat man zum Beispiel eine Blutgerinnung fabriziert. Etwas später eigentlich erst ist klargeworden, dass dieses Komplement-System auch ein ganz wichtiger Bestandteil der

Immunabwehr ist. Und zwar hier von der sogenannten angeborenen Immunabwehr. Und in dem Zusammenhang weiß man eben, dass es bei chronischen Infektionen, chronischen Entzündung im Körper manchmal dauerhaft aktiviert ist. Und deshalb haben die Wissenschaftler aus Zürich auf genau dieses Komplement-System hingeschaut, um mal zu gucken, wie sieht es bei Long Covid aus? Können wir da irgendwelche Veränderungen feststellen?

[0:03:30]

### **Jan Kröger**

Und dann schauen wir mal direkt auf die Studie. Wie wurde die Studie durchgeführt? Und was wurde nun ganz genau in Bezug auf dieses Komplement-System herausgefunden?

### **Alexander Kekulé**

Na, die haben eigentlich die Studie sehr high-tech-mäßig durchgeführt, als Wissenschaftler aus Halle an der Saale ist man da immer neidisch, was die für Methoden auffahren können. Das ist ganz unglaublich. Die haben letztlich ein Essay gemacht, wo sie fast alle Proteine des Körpers untersucht haben. Also, alle Proteine, die im Blut rumschwimmen, die im Serum rumschwimmen. Und bei diesem Essay hat man das so gemacht, das nennt man Proteomics, dass man quasi die Proteinstrukturen insgesamt anschauen kann. Das ist abgeleitet worden von Genomics, wo es also um die Sequenzierung des menschlichen Genoms ging und um die Analyse des Genoms ging. So ist jetzt die Gesamtheit der Proteine sozusagen als Proteom bezeichnet worden. Und Proteomics ist dann ein wissenschaftlicher Ansatz, wo man dieses Proteom, also die Gesamtheit aller Proteine, auf einmal anschaut. Und was Sie da gemacht haben, ist, dass die über 7000 ganz kleine Bruchstücke von Eiweißmolekülen hatten. Sogenannte Aptamere heißen die. Und mit denen haben die einfach mal gescreent: Was verändert sich bei Patienten, die Long Covid haben, im Blut? Da kann man sich schon vorstellen, wenn man so etwas zusammenbringen will, so viele Einzeldaten. Da braucht man einen Computer oder heutzutage sagt man dann

immer schön künstliche Intelligenz dazu oder Maschinenlernen. Und das haben die letztlich gemacht. Die haben diese Tausenden von Aptameren auf das Serum von den Patienten losgelassen, hatten insgesamt 113 Patienten mit Corona. Die haben sie verfolgt über eine längere Zeit. Die hatten also Covid. 39 gesunde Kontrollen dazu genommen. Und nach sechs und zwölf Monaten haben sie eben geschaut: Wie verändern sich... Welche Aptamere, die man da drauf loslässt, von diesen über 7000, verändern ihr Bindungsverhalten? Und auf diesem Weg, der eigentlich, wenn man so will, eigentlich mehr so ein generalistischer Ansatz ist, sind Sie darauf gekommen, dass bestimmte Bestandteile des Komplement-Systems sich verändern oder verändert sind bei diesen Patienten, die klinisch gesehen Long Covid hatten, nach sechs Monaten. Und da hat man eben dann gesagt: Okay, das untersuchen wir genauer und wollen wissen, ob das als diagnostischer Marker, möglicherweise geeignet ist, um Long Covid zu diagnostizieren.

### **Jan Kröger**

Da kommen wir gleich noch zu. Ich fürchte, mit der nächsten Frage steche ich jetzt ganz tief rein in einen Bereich, wo ich dankbar bin, sie als Experten dabeizuhaben. Die haben natürlich ganz genau hingeschaut auf dieses Komplement-System. Und wo genau haben Sie da Ansätze gefunden? Eben, die jetzt nun zu diesen Studienergebnissen geführt haben.

### **Alexander Kekulé**

Die haben ziemlich früh dann gesehen, eben am Komplement-System ist was verändert. Und das war jetzt zunächst mal, das ist das Interessante an der Studie oder wenn Sie so wollen zugleich auch die Schwäche... Das war ja eigentlich klar, dass man bei Patienten die Long Covid haben, eher eine anhaltende Entzündung vermutet und damit auch eine Veränderung der Faktoren, die zum Beispiel beim angeborenen Immunsystem, also hier Komplement-System, irgendwie diese anhaltende Entzündung dann charakterisieren. Man weiß auch, dass das Komplement-System natürlich bei

akutem Covid aktiviert ist. Typischerweise je stärker... Je schwerer die Infektion, je schwerer der Verlauf, desto stärker auch hier die Aktivierung. Das ist der Grund, warum die nach sechs Monaten darauf geschaut haben, weil sie versucht haben, sozusagen, diesen Störfaktor der akuten Infektion möglichst weit hinter sich zu lassen. Weil sonst könnte man sagen: Na ja, gut. Vielleicht ist das gar nicht Long Covid noch, sondern noch so ein Ausläufer der akuten Covid-Infektion.

Und was haben die in diesem Komplement-System konkret gefunden? Also, ich hatte es vorhin schon gesagt da gibt's so mehrere Stufen der Aktivierung oder es sind mehrere Proteine, die sich gegenseitig aktivieren. Und die armen Medizinstudenten, die das richtig alles auswendig lernen müssen, die müssen dann wissen, dass es einen sogenannten klassischen Weg gibt, wie dieses Komplement-System aktiviert wird. Der startet quasi los, indem Antigen-Antikörper-Komplexe sich bilden. Also, wenn irgendwo eine Entzündungsreaktion bekämpft wird durch Antikörper, die den Virus zum Beispiel gebunden haben, dann nennt man so etwas zusammen dann Antigen-Antikörper-Komplex. Und das ist quasi C1 von diesem Komplement-System, C1 bis C9. Und von da geht dann die Kaskade los. Das sieht man schon. Das ist so eine Verbindung zwischen der Immunität, die erworben ist, also der adaptiven Immunität, wo es ja um Antikörper und Ähnliches geht und der angeborenen primitiven Immunität, die eben Krankheitserreger einfach so festhält, wie zum Beispiel durch eine Blutgerinnung. Und wenn dieses C1 aktiviert ist, also dieser Antigen-Antikörper-Komplex, dann startet der sogenannte klassische Aktivierungsweg bei dem Komplement. Und es gibt einen alternativen Aktivierungsweg, der hier auch interessant war, ich kann auch gleich sagen, warum. Der startet erst beim C3, also ein bisschen später in dieser Kette. Und der wird aktiviert, insbesondere durch Zerstörungen von Zellen, also durch Schädigungen am Endothel, an der inneren Wand der Blutgefäße. Da kommt es dann auch zu so einer Blutgerin-

nung. Das ist zum Beispiel wichtig bei Thrombosebildung und Ähnlichem. Wenn die innere Gefäßwand gestört ist, kann es zu Mikrothrombosen kommen und so weiter. Das ist der sogenannte alternative Aktivierungsweg. Und was sie eben gefunden haben, ist, dass beide Aktivierungswege, also sowohl der, der ganz vorne in dieser Kette beim C1 losgeht mit den Antikörper-Antigen-Reaktionen, als auch diese Alternative, der eher ein Hinweis auf so kleine Verletzungen, sage ich mal ist oder schon stattfindenden Entzündungen ist. Beide Wege führen dazu, dass es zu einer Komplement-Aktivierung bei diesen Long-Covid-Patienten kommt. Und da haben Sie eben dann genauer nachgeschaut und festgestellt, dass ein bestimmtes Protein, das ist C7, heißt es hier, also das Vorletzte sozusagen in der Kette. Dass C7 plötzlich vermindert ist ganz am Schluss. Und die Stufen, die vorher sind vor dem C 7, dass die vermehrt sind. Und diese merkwürdige, sage ich mal, Imbalance, also diese Dysregulation bei diesem terminalen Komplement-Systemkomplex, die haben sie auch gefunden bei einer Kohorte, das ist ganz interessant. Da haben Sie sich dann von New York, von einem Krankenhaus von dort, noch einmal Blut schicken lassen, noch einmal fast 200 Proben. Und da haben sie auch gesehen, dass es so eine ähnliche, nicht genau die gleiche, aber so eine ähnliche Verschiebung letztlich gab, dieser Komplement-Faktoren. Und daraus schließen sie, dass es also eine Aktivierung gibt des Komplement-Systems, die aber auch zu einer Verschiebung dieser einzelnen Faktoren führt. Und gehen dann, sage ich mal, die bisschen steile Hypothese ein, dass sie sagen - Okay, wenn man jetzt einen Quotienten bildet zwischen diesem C7, was bei ihnen typischerweise vermindert ist und dieser Vorstufe von dem C7, das heißt dort C5BC6 – Sie sehen schon, es wird schwierig – Jedenfalls dieser Quotient zwischen den beiden, wo der eine kleiner wird und der andere größer wird, da haben sie gesagt: Wenn man diesen Quotienten an der Stelle bildet, dann ist das ein ganz empfindlicher Marker dafür, dass jemand zum einen wahrscheinlich Long Covid tatsächlich hat, also diagnostisch,

als diagnostisches Instrument. Und sie sagen sogar, es könnte ein prognostischer Marker sein. Das heißt, wenn das frühzeitig im Verlauf so ist, dass die Wahrscheinlichkeit, dass jemand später Long Covid entwickelt, höher sei.

[0:11:11]

### Jan Kröger

Kommen wir mal zu der Frage, was wir ganz praktisch mit den Ergebnissen anfangen können. Onur Boyman, das ist der Autor der Studie von der Universität Zürich, den hatten wir bei MDR Aktuell zu dem Thema auch im Interview und er hat es folgendermaßen präsentiert:

### Onur Boyman

*Die zeigen auf, unsere Forschungsergebnisse, dass hier ein Puzzleteil, und wir denken ein zentrales Puzzleteil, den Mechanismus vom aktiven Long Covid besser beschreibt. Und danach hoffen wir, dass unsere Resultate Firmen, die im Diagnostikbereich tätig sind und Tests erstellen zur Diagnose zum Beispiel von Covid, dass die unsere Resultate dann zum Anlass nehmen, einen Long-Covid-Test basierend auf dieser Komplement-Fehlregulierung herzustellen.*

### Jan Kröger

Soweit Onur Boyman, der Autor der Studie. Also, erster Nutzen, den er sieht, wäre die Entwicklung eines Tests. Sind Sie da mit ihm einer Meinung? Sehen sie einen weiteren Nutzen?

### Alexander Kekulé

Sagen wir mal so. Der Test... Wenn man jetzt solche Ergebnisse hat dann und gefragt wird von einem Journalisten: Was bringt das praktisch? Der Stand ist natürlich, das ist etwas, was man zurecht erwähnen sollte auch vor allem, wenn man hier offensichtlich auf der Suche nach einem Industriepartner dafür ist. Man muss natürlich ganz praktisch sagen. Also, ich habe schon sehr viele Parameter gesehen, die irgendwie hochgefeiert wurden bei irgendwelchen Konferenzen, wo Wissenschaftler ganz stolz präsentiert haben, auch zurecht

stolz präsentiert haben, dass sie irgendetwas gefunden haben. Und wenn man dann wirklich viele, viele Patienten damit untersucht hat und die Nagelprobe macht, ob man damit jetzt die Gesunden von den Kranken trennen kann, sozusagen Spreu vom Weizen da wirklich auseinanderhalten kann, dann sind schon ganz, ganz viele Tests, die vorher vielversprechend aussahen, durchgefallen. Das liegt einfach daran, dass bei so Sachen wie Gerinnungsfaktoren, Komplement-System. Da ist jeder Mensch anders. Da sind wir alle so unterschiedlich, dass es sehr, sehr schwierig ist, überhaupt erst einmal Normalwerte zu definieren. Und dann die Abweichung davon wirklich als knallhartes Kriterium für Long Covid. Das wird ein langer Weg. Und ganz ehrlich gesagt, aufgrund dieser Daten hier wäre ich da noch nicht so optimistisch. Diese Aptamere, die man da hat, diese über 7000, die sind ja aus so einer Bank letztlich. Das ist ein Verfahren, wo eine amerikanische Firma Geld mit verdient, die so etwas zur Verfügung stellt. Und das ist ja nicht so, dass die irgendwie hundert Prozent abdecken des Organismus, sondern das sind ja schon, sag ich mal, wenn man so will, Köder, mit denen man da angelt, die nur ganz bestimmte Fische aus dem Teich ziehen können, weil die hergestellt wurden mal für bestimmte Zwecke oder in bestimmten Zusammenhang mal generiert wurden. Die sind also nicht rein zufällig über alle Proteine, über das gesamte Proteom verteilt, sondern die haben eher eine Tendenz, solche Proteine zu erkennen, von denen man schon weiß, dass sie mit Krankheiten irgendetwas zu tun haben, wie eben das Komplement-System. Also, das heißt, die Suchmethode ist sozusagen schon mal von vornherein nicht ganz neutral. Dann ist der nächste Schritt, den man macht, dass man da einmal wieder künstliche Intelligenz bemüht. Das heißt, es sind Computerprogramme, die dann über Maschinenlernen versuchen, rauszukriegen: Wo ist ein Signal, welches Signal ist am stärksten? Und das ist ja auch gemacht worden. Und die gucken dann gar nicht so genau: Ist es plausibel? Sondern nur bei welchem Signal habe ich besonders häufig eine Abweichung gefunden bei diesen

Long-Covid-Patienten. Und das ist natürlich auch so: Wie definiert man dann sozusagen ein abweichendes Signal? Ab wann ist es wirklich abgewichen? Wie? Welches Signal nimmt man dann ernst? Und natürlich, wenn man dann was findet, wie hier, was im Komplement-Bereich anschlägt, wenn ich mal so sagen darf. Da würde wahrscheinlich ein Mediziner sagen: Ja, habe ich es doch gleich gewusst. Es ist ja, sozusagen, der übliche Verdächtige, der Gärtner war der Mörder mal wieder. Und das hat man genauer untersucht, sodass natürlich jetzt so statistisch gesehen, eine ganz schöne Verzerrung, also ein Bias da drinnen ist. Dadurch, dass man quasi mit einer konkreten Hypothese dann arbeitet und diese Hypothese dann durch selektive Bestätigungsexperimente, die haben die natürlich hinterher auch noch gemacht, um zu bestätigen, dass es so ist, verifiziert. Das heißt, man hat hier sozusagen eine Nadel im Heuhaufen gefunden. Aber sie haben quasi um die Nadel zu finden, einen Magneten reingehalten. Und etwas, was nicht magnetisch wäre, hätten sie eben nicht gefunden. Und deshalb, sage ich mal, das ist ganz nett. Das ist ein interessantes Resultat. Es kann sein, dass das irgendwann ein Puzzlestein wird, der Bedeutung hat bei der Long-Covid-Diagnostik. Aber ich bezweifle, dass das jetzt in kurzer Zeit sozusagen der Test ist, wo man sagen kann: Bingo, so können wir Long-Covid-Patienten von solchen, die was Anderes haben, unterscheiden.

[0:16:15]

### Jan Kröger

Wir haben natürlich auch im Corona-Kompass immer gesagt, wie schwer oder wie schlecht Erforschung von Covid, einfach auch aufgrund der Zeit ist, seitdem es dieses Phänomen gibt, diese Krankheit, wie schlecht erforscht das ist. Jetzt, von dem, ich greife mal das auf, was Sie gesagt haben: Wären wir jetzt soweit? Wir könnten einfach alle Gärtner aus dem Verkehr ziehen und dann gibt es keine Mörder mehr. Aber wie kriegen wir es jetzt sozusagen hin, dass all die unschuldigen Gärtner davon nicht mehr erfasst werden. Also, was für ein Fortschritt ist es denn?

### Alexander Kekulé

Wenn Sie es so strapazieren das Bild, dann ist es tatsächlich so, dann sieht man auch, dass es eigentlich nicht so viel weiterführt. Sie haben... Also, erstens kann man natürlich beim Komplement-System... Was soll man dann machen? Ja, also da, das ist noch ein langer Weg zu Therapien. Das ist völlig klar. Also, selbst wenn es eine chronische Aktivierung des Komplement-Systems wäre, das ist noch die Frage: Wie wird es aktiviert? Und noch einmal zur Erinnerung: Bei Long-Covid ist die große Frage letztlich: Hat man es hier mit Auto-Antikörpern vielleicht zu tun, also mit Antikörpern, die irgendetwas erkennen und deshalb zu dieser Aktivierung des Immunsystems eben auch des Komplement-Systems führen. Ich hatte ja gesagt, C1 wäre zum Beispiel ein Antigen-Antikörper-Komplex. Und diese C1-Aktivierung, die klassische Aktivierung, ist da auch unter anderem gezeigt worden. Merkwürdigerweise ist aber parallel auch gezeigt worden, eben, dass es zu dieser atypischen Aktivierung kommt. Das also dieser alternative Aktivierungsweg, der später einsetzt in der Komplement-Kette, der typischerweise Resultat ist von schon stattgehabten Entzündungsreaktionen oder von Gewebsschädigungen, sagen wir mal. Das würde wiederum dazu passen, dass vielleicht die eigentliche Immunreaktion irgendwo die ganze Zeit abläuft, weil das Immunsystem überaktiviert ist. Also, es kann sein, dass man sozusagen noch ein Virus irgendwo hat, was weiterhin erkannt wird von Antikörpern, das SARS-CoV-2 sich irgendwo versteckt hat im Sinne einer persistierenden Virusinfektion. Das könnte so etwas erklären. Aber wesentlich wahrscheinlicher, weil man eben hier verschiedene Aktivierungswege gesehen hat, ist es so, dass einfach nur die Entzündung als solche weitergelaufen ist und dass man hier eigentlich nur ein Epiphänomen sieht, nämlich, dass aus Gründen, die man deswegen kein Stück besser verstanden hat, dieser chronische Entzündungsvorgang halt weiterhin läuft. Und da gibt es ja ganz viele Daten, die da schon lange darauf hindeuten, dass das Long Covid wohl der Fall ist und beim Teil der Patienten der Fall ist. Man hat dadurch keinen

therapeutischen Ansatz. Vielleicht eine Sache, die da auch noch gefunden wurde, die ganz interessant ist. Die haben auch festgestellt, dass die Antikörper gegen bestimmte Herpes-Viren erhöht waren, statistisch erhöht waren. Cytomegalo-Virus und Epstein-Barr-Virus. Das sind zwei Viren, wo man so grob sagen kann, jeder von uns hat die schon mal gekriegt. Fast jeder hat die schon mal gekriegt im Erwachsenenalter. Und die werden normalerweise von unserem Immunsystem unter Kontrolle gehalten. Die sind also nicht komplett eliminiert, sondern die sind noch im Körper irgendwo versteckt und das Immunsystem kontrolliert die. Und es kommt dann eben manchmal, das gibt es auch bei anderen Herpes-Viren, vielleicht kennt man das von diesen Fieberbläschen auch, kommt es manchmal, durch einen schwachen Moment des Immunsystems, zu einer Reaktivierung dieser Viren. Und wenn man solche Reaktivierungen hat, dann sieht man, dass die Antikörper gegen diese Viren hochgehen. Also, die IGG-Antikörper gehen hoch. Und genau das haben die beobachtet. Wir haben gesehen, dass also gegen Cytomegalo-Virus und Epstein-Barr-Virus, statistisch häufiger als bei den Kontrollen, bei denen die Long Covid hatten, diese Antikörper hochgegangen sind. Und dann muss man natürlich sagen: Ja, Moment, vielleicht ist da ganz was Anderes passiert. Vielleicht ist es so, dass Long Covid so über Bande gespielt wird. Das heißt also, dass diese Viren reaktiviert werden, vielleicht durch eine Dauerschwächung des Immunsystems, vielleicht durch irgendwelche Kollateraleffekte der SARS-CoV-2-Infektion. Und dass man eigentlich einen Sekundäreffekt zum Beispiel durch Epstein-Barr-Virus-Reaktivierung hat. Das ist deshalb wichtig, weil viele Leute wissen es ja. Es gibt das Chronic-Fatigue-Syndrom, CFSME oder MECFS sagen manche auch. Und das ist so, das ist so ein Klassiker eigentlich bei einer chronischen Epstein-Barr-Virusinfektion. Und wenn man das also schon weiß, dass die Symptomatik eigentlich zu einem anderen Virus passt – und man sieht jetzt auch noch, dass dieses Virus manchmal arg reaktiviert wurde bei diesen Patienten – dann ist das Puzzlespiel

natürlich noch komplizierter geworden. Und dann ist man leider, leider, obwohl man den schönen Test in der Hand hat, eigentlich dieser Kausalität, dieses Long Covid, kein Stück näher gekommen.

[0:20:59]

### **Jan Kröger**

Nun wollen wir ja diese Studie heute dafür nutzen, um über das viel größere Feld der Autoimmunerkrankungen insgesamt zu sprechen. Das sind natürlich sehr unterschiedliche Krankheitsbilder, die da ins Gespräch kommen können. Die können wir auch gar nicht vollständig heute erfassen. Das ist auch gar nicht das Ziel. Also Diabetes-Typ1, Rheuma, Multiple Sklerose, all das fällt darunter. Wir wollen heute vor allem über Therapieansätze sprechen. Fangen wir vielleicht noch einmal an bei dieser Studie. Inwiefern kann denn so eine Studie, wie die hier aus Zürich, auch von Nutzen sein bei anderen Autoimmunerkrankungen?

### **Alexander Kekulé**

Na, ich glaube, das ist schon wichtig, dass man hier dabei ist, einfach zu verstehen anhand von SARS-CoV-2, dass ist, wenn man so will, einfach ein Riesenprojekt, wo viele andere Dinge noch mitentdeckt werden. So wie man wohl bei der Mondlandung die Teflonpfanne mit erfunden hat, wenn das Gerücht stimmt. Also, es gibt häufig bei diesen Immunerkrankungen und Long Covid ist im weitesten Sinn dann eben auch so ein Autoimmun-Phänomen. Der Begriff Autoimmunerkrankung wird ein bisschen selektiver gebraucht in der Medizin, aber sagen wir mal eine immunologische Störung. Das man da ganz häufig einen unbekanntes Dritten hat, so einen unsichtbaren Dritten, der da irgendwo rumspukt, der eigentlich das Problem verursacht hat, den man aber noch nicht gefunden hat, den man nur so indirekt sieht. Also, das kann man sich dann aussuchen, ob das jetzt Hitchcock, „Der unsichtbare Dritte“, „North by Northwest“, sein soll oder was weiß ich. „Der dritte Mann“ gibt es auch noch. Ja, das ist ja ein häufiges Krimi-Motiv, ob das jetzt James Mason bei Hitchcock oder Orson Welles

ist beim Dritten Mann. Es gibt irgendwo einen, der da rumspukt, vielleicht so ein Herpes-Virus noch. Und da hatte man schon länger diesen Verdacht. Wenn man bei Diabetes zum Beispiel hinschaut, da gibt es über die ganzen Jahre hinweg immer wieder Hinweise, dass der Diabetes-Typ-1, wo also das Immunsystem plötzlich anfängt, die Zellen in der Bauchspeicheldrüse kaputtzumachen, die Insulin produzieren. Dass der zum Beispiel ausgelöst wird, möglicherweise durch Virusinfektionen. Daher ist ziemlich klar, da gibt es so einen unsichtbaren Dritten. Und das hat man hier bei SARS-CoV-2 so ein bisschen jetzt am Wickel. Und ich kann mir gut vorstellen, dass die Resultate, die man dann daraus eines Tages erzielt, dazu führen, dass man auch andere Immunerkrankungen besser versteht.

[0:23:15]

### **Jan Kröger**

Long Covid ist nun naturgemäß ein Phänomen, das vielleicht so vor dreieinhalb Jahren zum ersten Mal so richtig beschrieben worden ist. Aber bei anderen Autoimmunerkrankungen, da ist der Zeitverlauf deutlich länger. Und trotzdem stehen wir da noch an einem Punkt, wo es immer noch sehr viel zu verstehen gibt. Wenn man auf die Therapien schaut, da sind mir natürlich die Insulingabe bei Diabetes-1 eingefallen. Kortison, das in vielen Fällen verabreicht wird. Liege ich da falsch, dass wir da noch ziemlich am Anfang stehen?

### **Alexander Kekulé**

Ja, das ist, kann man sagen, ein bisher sehr enttäuschender Bereich der Medizin. Diese ganzen klassischen Autoimmunerkrankungen, die ja nicht alle genau gleich funktionieren, aber die unter diesem Dach zusammengefasst werden, die sind alle... Da ist die Therapie relativ unbefriedigend. Also, dazu gehört Diabetes, haben wir jetzt schon ein paar Mal gesagt. Dann, so ein Klassiker ist Lupus, Lupus erythematoses. Multiple Sklerose gehört wohl auch dazu. Manche kennen vielleicht die Zöliakie, also eine Gluten-Unverträglichkeit, wo durch

Gluten eine Autoimmunreaktion im Darm angeschubst wird. Aber auch so Sachen wie rheumatoide Arthritis und noch viele, viele andere. Es ist überall das gleiche. Das sind immer chronische Erkrankungen, es sind Erkrankungen, wo die Patienten wirklich leiden darunter. Und wo bisher die Therapien eigentlich sehr begrenzt sind. Weil, was man machen kann, ist natürlich, wenn das Immunsystem etwas falsches erkennt oder überreagiert, dass man dann das Immunsystem insgesamt dämpft, mit Kortison oder Ähnlichem. Dexamethason ist also so ein künstliches Medikament, was so ähnlich wie Kortison wirkt. Ich meine, das gibt man halt und das wirkt natürlich in dem Moment, ja. Selbst bei Kindern, die irgendwelche Allergien haben oder Neurodermitis. Menschen mit Neurodermitis, wenn sie da Kortisonsalbe draufschmieren, können Sie zuschauen, wie es wieder verschwindet. So schnell geht das. Aber wer will das schon ständig verwenden? Und das ist ja auch keine kausale Therapie, sondern eigentlich so der Hammer, der die gesamte Immunreaktionen runterdrückt. Es gibt dann etwas bessere Methoden, wo man dann einzelne Faktoren des Immunsystems sozusagen behandelt. Wir haben in dem Corona-Kompass manchmal über Interleukin-6-Rezeptor-Antagonisten gesprochen. Also, Interleukin-6 ist einer dieser Immunmodulatoren. Und da weiß man eben, wenn man den Rezeptor blockiert für das Interleukin-6, dass man da, so ähnlich wie mit Kortison eigentlich, das Immunsystem unterdrücken kann. Das hat ein bisschen weniger Nebenwirkungen, ist aber trotzdem immer noch sehr, sehr breit aufgestellt. Und diese ganzen Therapien schaffen es nicht, letztlich, die Ursache zu bekämpfen, sondern es ist rein symptomatisch und immer für den Preis, dass man die Immunreaktion unterdrückt, bis hin zu dem Problem, dass dann andere Infektionen oder Infektionskrankheiten plötzlich natürlich aufflammen können. Pilzinfektionen, was es nicht alles gibt unter diesen Therapien.

## Jan Kröger

Was ist denn letzten Endes die Voraussetzung dafür, neue Therapien zu entwickeln? Wenn wir jetzt noch mal beim Verständnis sind?

## Alexander Kekulé

Ja, wir haben schon seit einiger Zeit eigentlich. Das habe sogar ich, glaube ich, im Studium schon gelernt ursprünglich. Also schon vor langer Zeit. Wissen wir so grob, wie der Körper Fremdes von Eigenem unterscheiden kann. Das ist ja, das ist halt dieses Riesenwunder eigentlich, das Immunsystem, dass wir überhaupt in der Lage sind, immunologisch zu unterscheiden, was ist selbst und was ist fremd. Das kann dieses angeborene Immunsystem noch nicht so richtig gut. Das ist da eher so rudimentär. Aber vor ungefähr einer halben Milliarden Jahre haben die Wirbeltiere, sind die Wirbeltiere entstanden. Und die haben eben dieses adaptive Immunsystem entwickelt, bei dem Antikörper und T-Zellen so abgerichtet werden, dass sie bestimmte Antigene erkennen. Also, bestimmte Angreifer, wenn man so will, erkennen. Da ist die Frage, wie können so hochaggressive Zellen, das dann machen? Zum Beispiel diese sogenannten zytotoxischen T-Zellen, die heißen dann auch... Das sind so eine Art Killerzellen, kann man sagen. Wie diese Killerzellen. Von denen wollen sie nicht angegriffen werden, die bohren Löcher in ihre Gegner, spritzen da toxische unsaubere Substanzen rein und massakrieren also Bakterien oder auch Zellen oder Tumorzellen oder ähnliche aufs Fürchterlichste, um die dann im Mikrokosmos zu eliminieren. Aber die körpereigenen Zellen werden normalerweise verschont. Und da weiß man eben seit den 1970er Jahren, 1980 gab es einen Nobelpreis dafür und da weiß man seitdem, dass es etwas gibt, das heißt, das heißt MHC. Also, der große Histokompatibilitäts-Komplex, *major histocompatibility complex*. Was ist das? Es ist so, dass wir in unserem Genom eine Riesenbatterie von, sage ich mal, Möglichkeiten für genetische Fingerabdrücke haben, wo jede unserer eigenen Zellen mit gekennzeichnet wird. Also, in den ersten Jahren des Lebens. Wenn, also, der

Mensch beginnt, mit der Umwelt sich auseinanderzusetzen, das Immunsystem plötzlich die Umwelt entdeckt, wenn man so will. Da lernt das Immunsystem, dass es Zellen, die selbst sind, also die den eigenen Stempel dieses Histokompatibilitäts-Komplexes haben, dass es die nicht kaputt machen soll, weil das gehört zu mir. Und nur, wenn jetzt fremde Teile von Viren oder Teile von Bakterien oder so dem Immunsystem präsentiert werden, dann funktioniert es in der Regel auch nicht so, dass das Immunsystem sagt, ja, das ist fremd, das greife ich jetzt an. Ich habe da so ein Gefühl für. Sondern das muss immer zusammen mit dem Qualitätssiegel des eigenen Histokompatibilitäts-Stempels, sozusagen, präsentiert werden. Und nur, wenn beides zugleich erkannt wird, dann schlägt das Immunsystem zu. Das heißt also, es kann zum Beispiel feststellen, wenn jetzt in einer Zelle ein Virus drinnen sitzt, dann kann es feststellen: Moment mal, da ist auf der Oberfläche der Zelle, wird mir präsentiert, ein Baustein, der gehört nicht zu mir. Ich erkenne aber anhand der Umgebung, dieses MHC erkenne ich, dass es authentische Präsentation ist. Also, dass es sozusagen meine eigene Zelle ist, die mir hier die Anweisungen gibt und nicht irgendwie so ein komisches Virus oder so ein Bakterium, was sich da eingeschlichen hat. Und dann erkennt das quasi, dass in dieser Zelle ein Virus drinnen ist, was Proteine herstellt, die fremd sind, und zerstört die ganze Zelle zum Beispiel. Dadurch hat man ein wahnsinnig raffiniertes System, wie wir fremd und selbst erkennen können. Und das lernt auch noch mit im Lauf des Lebens. Das heißt, also, wenn jetzt neue Krankheitserreger kommen, dann ist dieses System in der Lage dazuzulernen. Es legt sich so eine Art Datenspeicher an. Und dieses superkomplizierte Netzwerk, das erzeugt eben das, was wir Toleranz nennen. Das ist schon fast wichtiger als die eigentliche Immunabwehr. Nämlich, das heißt, was mir selbst gehört und funktioniert, das sollst du nicht kaputt machen. Und wenn dieser MHC-Komplex zum Beispiel Bestandteile einer Krebszelle präsentiert, dann zeigt er da zum Beispiel ein Eiweißmolekül, was kaputt ist,

weil Krebszellen produzieren sehr schlampig ihre Eiweißmoleküle und so ein kaputtes, nicht funktionierendes Eiweißmolekül wird dann präsentiert. Und dann schlägt das Immunsystem zu und sagt: Nein, was also so kaputt ist, das mache ich lieber weg. Und alles, was präsentiert wird, was aber funktioniert, wo also die Zelle sich so zeigt, dass sie sagt, schaut mal her, also das ist, so stelle ich meine Proteine her, die sind also alle in Ordnung. Dann wird die in Ruhe gelassen. Und diese Toleranz, die man eigentlich hat, gegen eigene Zellen, gegen eigenes Gewebe, die wiederherzustellen, wenn sie mal kaputtgegangen ist bei einer Autoimmunerkrankung eben, das ist die ganz, ganz große Herausforderung. Und das können wir bisher nicht. Es gibt Ansätze, die in die Richtung gehen, aber wir können bisher die Toleranz, wenn sie einmal flöten gegangen ist, nicht wiederherstellen.

[0:31:32]

#### **Jan Kröger**

Und genau diese Ansätze, die wollen wir gleich thematisieren. Da ich fürchte, dass es noch mal nach der Studie am Anfang wieder sehr wissenschaftlich wird, nutze ich mal so zwei 3 Minuten, vielleicht, wo wir mal etwas absetzen können, mit einer Frage, wo jeder mitreden kann. Und zwar wie finden Sie als Arzt eigentlich Arztserien?

#### **Alexander Kekulé**

Jetzt haben sie mich aber kalt erwischt. Also, ich muss jetzt zugeben. Ich habe da nach *Emergency Room*, wenn Sie das noch kennen...

#### **Jan Kröger**

Gerade so, ja.

#### **Alexander Kekulé**

George Clooney, danach habe ich aufgehört. Und *Emergency Room* kannte ich nur deshalb, ich habe es nicht selber geguckt in dem Sinn, aber es war so, dass meine Kommilitoninnen, die waren da ganz begeistert von, zu meiner

Zeit, als ich studiert habe. Und ich fand es immer faszinierend, dass die offensichtlich, nachdem sie ja den ganzen Tag mit Medizin zu tun hatten und auch mit Kranken, mit Patienten und so, wo man sich ja vielleicht auch das Bedürfnis haben kann, sich davon zu erholen dann am Abend. Die haben sich dann abends hingesetzt und *Emergency Room* angeschaut. Und weil ich natürlich Interesse hatte, mit denen ein Gesprächsthema zu haben, ins Gespräch zu kommen, wie das so ist. Da ist es so. Da habe ich dann gewusst, was das überhaupt ist und wusste auch, wie George Clooney aussieht, habe dann auch verstanden, warum das alle so toll fanden. Und seitdem habe ich aufgehört. Ich kenne da noch eine Werbung, fällt mir ein, wenn Sie mich jetzt wirklich so fragen. Ich kenne da noch eine Werbung, die ich klasse finde, eine Radiowerbung, wo für eine Arztserie geworben wird und jemand Erste Hilfe leistet und das ist so perfekt gemacht, dass er dann gefragt wird: Mensch, bist du Arzt oder Rettungssanitäter? Und dann sagt die Dame eben in dem Radiospot: Nee, ich schaue nur jede Woche... Heißt es... „In aller Freundschaft“ oder eine dieser klassischen Arztserien? Ich schaue die Serie an und bin schon so professionell. Also, sonst habe ich da keine Begegnung damit. Muss ich zugeben.

#### **Jan Kröger**

Ich frage mich ja auch immer, welche Arztserie ist aus Arzt-Sicht überhaupt vom Realitätsgehalt aushaltbar?

#### **Alexander Kekulé**

Dr. House angeblich. Da gibt es diese amerikanische Serie, Dr. House, wo wirklich sehr, sehr gut recherchiert ist und komplizierte medizinische Fälle aufgedröselt werden. Ich habe es... Ich kann es auch nicht aus eigener Anschauung sagen, aber viele Ärztekollegen sagen, dass das ganz gut recherchiert ist.

#### **Jan Kröger**

Nun haben sie ausgerechnet die Serie angesprochen, die jetzt auch eine Rolle spielt. Bei Dr. House geht es ja um jemanden, der dort in

der Diagnostik arbeitet in seiner Klinik. Und ich weiß nicht, ob sie die Serie dann so genau kennen. Es gibt gewissermaßen einen *Running Gag*, immer, wenn sie nach der Krankheit forschen, die die Patientin oder der Patient hat. Kurzer Auszug, elf Sekunden von mehreren zusammengeschnittenen Dialogen aus der Serie.

### Dr. House

*It's not Lupus. We should get an ANA. That's not Lupus. Lupus is a bad diagnosis. It's the best diagnosis, we've got. It does not make it good. It's not Lupus.*

### Jan Kröger

Also, das englische Original. Auf Deutsch also: *Es ist nicht Lupus*. In meiner Lieblingsszene ist es dann so, dass er seine Morphine in einem Lehrbuch über Lupus versteckt, weil da sowieso nie jemand reinschauen muss. Aber, jetzt kommt das Gegenteil. Denn heute ist Lupus für uns gewissermaßen der Aufhänger, um über den ersten Therapieansatz zu sprechen. Nämlich es geht darum wie eine Lupus-Patientin oder mittlerweile sogar mehrere Lupus-Patienten, ja, mit einer Therapie, man kann nicht sagen, geheilt worden sind, dafür ist die Zeit einfach noch nicht lang genug vergangen. Aber im Dezember jetzt 2023 vermeldet das Uniklinikum Erlangen-Nürnberg, dass die erste Patientin, die im März 2021 eine bestimmte Therapie erhalten hat, eben gegen ihre Lupus-Erkrankung auch tausend Tage danach immer noch gesund ist. Es war weltweit die erste Patientin, bei der diese sogenannte CAR-T-Zell-Therapie ausprobiert worden ist. Schauen wir uns diesen Ansatz mal deswegen genauer an.

### Alexander Kekulé

Okay. Also, jetzt weiß ich, wo sie hinwollten. Lupus, um das nur noch mal abzuschließen ist. Ich kannte den *Running Gag* nicht, aber das ist eine der Erkrankungen, die so vielfältig sind, dass sie Ärzte zum Wahnsinn bringen können oder immer als Differenzialdiagnose im Raum stehen. Früher war das Tuberkulose übrigens, aber heute ist das Tuberkulose nicht mehr so häufig, sodass man dieses Chamäleon, quasi.

Das Chamäleon wurde durch Lupus abgelöst. Das ist eben eine Autoimmunerkrankung. Ich erkläre jetzt nicht so genau, wie das klinisch aussieht, weil dann würde das tatsächlich abendfüllend sein wegen der vielen Facetten, die das haben kann, der vielen Symptome, die das haben kann. Es ist aber so, dass es eine Autoimmunerkrankung ist, die chronisch ist und die eigentlich nicht wirklich heilbar ist. Die Patienten kriegen typischerweise oder haben bis vor einiger Zeit typischerweise Kortison bekommen. Und was dann so eine neuere Therapie eigentlich ist, ist, weil man da so viele Antikörper hat, die körpereigenes Gewebe angreifen, ohne Sinn und Verstand. Und weil man ja weiß, dass diese Antikörper von den sogenannten B-Lymphozyten hergestellt werden, also von den B-Zellen des Immunsystems hergestellt werden oder Nachfolgern, weiterentwickelten B-Zellen hergestellt werden. Da hat man in seiner Verzweiflung schon länger beim Lupus eigentlich eine Therapie eingeführt, die so aussieht, dass man einen monoklonalen Antikörper spritzt, der alle B-Zellen kaputtmacht. Der bindet an die B-Zellen. Da gibt es so ein universelles Antigen auf diesen B-Zellen, CD 19 heißt das, bindet der dran und dann werden die einfach eliminiert. So, als wenn es ein Bakterium wäre, kann man sagen, wird sozusagen passiv immunisiert gegen die körpereigenen B-Zellen. Und dann sind die erstmal alle weg. Mit allem Nachteil, was das natürlich hat. Und interessanterweise bilden die sich natürlich nach einer Weile dann neu. Aus dem Knochenmark werden dann wieder neue B-Zellen generiert und die sind dann irgendwann wieder funktionsfähig. Und da ist es dann häufig so, dass man, zumindest eine Zeit lang, die Symptome deutlich verbessert hat beim Lupus. Darum war das bisher die Therapie der Wahl. Bei Kliniken, die spezialisiert sind, stand die zumindest im Portfolio bei den Möglichkeiten. Nachteil eben, dass es nicht ewig ging. Sondern irgendwann haben die dann wieder Antikörper bekommen, die auch das körpereigene Gewebe angegriffen haben. Und dann kann man natürlich nicht beliebig oft wieder alle B-Zellen kaputtmachen. Und was die in Erlangen gemacht

haben, ist, die haben jetzt in die Trickkiste der Krebstherapeuten gegriffen. Diese sogenannte CAR-T-Zell-Therapie. CAR ist also CAR und heißt chimärer Antigen-Rezeptor. Und das ist also eine T-Zelle, die künstlich hergestellt wurde. Das funktioniert so, eigentlich aus der Krebstherapie: Man nimmt von einem Patienten T-Zellen raus, also ein Teil dieser Immunzellen, diese spezialisierten Immunzellen, die für die adaptive Immunantwort verantwortlich sind. Also, das ist jetzt nicht die angeborene Immunantwort, sondern die, die sich eben gegen ganz spezielle Viren, Bakterien oder auch Krebszellen dann richtet. Und diese Zellen, denen verpasst man durch gentechnische Methoden einen chimäischen Rezeptor. Chimea klingt schon so, als wäre es so eine Art Januskopf, den man da drauf pflanzt. Und zwar ist es tatsächlich so, das ist was Künstliches, was es in der Natur nicht gibt. Der ist so gemacht, dass er im Inneren der Zelle, der T-Zelle zu einer Aktivierung der Killerfunktion führt. Es sind die sogenannten zytotoxischen T-Zellen. Also, diese T-Zellen, die in der Lage sind andere zu töten. Da ist sozusagen der Auslöser, der Initiator eingebaut, der diese Killerfunktion aktiviert. Und außen an der Zelle, dieses Außen an diesem Rezeptor, da ist etwas dran, was nur ein ganz bestimmtes Ziel bindet, was man vorprogrammiert hat, so ähnlich wie ein Antikörper. Und das ist in der Krebstherapie eben typischerweise eine Krebszelle. Und weil es viele Krebsarten gibt, wo diese B-Zellen verrücktspielen, B-Zell-Lymphome, sagt man dann auch dazu, gibt es schon eine CAR-T-Zell Therapie, die ist in den USA schon zugelassen seit 2017. Wo man eben mit CAR-T-Zellen diese B-Zellen alle eliminiert. In dem Fall, weil es Krebszellen sind, will man die loswerden. Und die funktioniert ganz gut, hat leider über 50 Prozent Emissionsrate. Also, in über 50 Prozent der Fälle kommt das Lymphom dann wieder, kommt der Krebs wieder. Aber am Anfang hat man doch einen deutlichen Effekt. Das haben die Nürnberger, die Erlanger, eingesetzt, um bei Patienten mit einem schweren Lupus und auch übrigens bei einer Reihe weiterer Erkrankungen.

Die haben nicht nur Lupus genommen, sondern noch ein paar andere Autoimmunerkrankungen, die relativ selten sind, drum erklär ich sie hier nicht. Und da passiert das, was man eigentlich erwarten würde. Dadurch, dass die B-Zellen eliminiert sind, werden keine Antikörper mehr gemacht. Überhaupt keine mehr. Und dadurch, dass überhaupt keine Antikörper mehr da sind, ist natürlich auch dieser schädliche Auto-Antikörper weg. So weit, so gut und erwartbar. Aber das Wunder, sage ich mal, warum jetzt alle Leute auf diese Studie schauen, ist, wenn sich dann nach einer Weile diese B-Zellen wieder bilden, das kennt man schmerzlicher Weise von der Krebstherapie. Aber hier hat man natürlich gehofft, dass sie wiederkommen. Ist ja klar. Man will ja nicht das Immunsystem sein Leben lang kaputt machen. Dass der dann an anderen Infekten stirbt. Da ist es so, dass diese neugebildeten B-Zellen offensichtlich so bereinigt sind, dass die Zellen, die vorher den Lupus gemacht haben, also diese Autoimmun-Antikörper hergestellt haben, dass die plötzlich verschwunden sind. Das Immunsystem ist geläutert, hat so einer Art *Reset* bekommen. Keiner versteht warum übrigens, aber bisher ist es so, sie haben es richtig gesagt: Über tausend Tage wird jetzt gefeiert. Die erste Patientin. Bisher ist es so, dass diese Methode offensichtlich dem Immunsystem nicht nur die Zellen wegnimmt, dass das gleiche Problem wiederauftaucht, sondern das hat so etwas zu tun, als wenn sie – beim Computer sagt man doch, wenn sich nichts tut, dann Boot – Wir machen einen *Reset*. Und plötzlich ist das Problem weg. Oder andersherum gesagt, dieses Autoimmunphänomen ist offensichtlich, wenn Sie so wollen, ein Software-Phänomen, was sich hochgeschaukelt hat im Lauf des Lebens. Was man durch ein Abschalten und wieder neu Einschalten beheben kann.

[0:41:58]

### Jan Kröger

Klingt fast zu schön, um wahr zu sein, würde ich jetzt mal sagen als Laie. wie bewerten Sie das jetzt? Wie groß ist dieser Fortschritt dadurch?

## Alexander Kekulé

Naja, dass es so ist, ist toll. Das wird sicher nicht bei allen Autoimmunerkrankungen funktionieren. Aber, man muss vielleicht Folgendes dazusagen, es ist schon, also Lupus zu therapieren ist schon ein dickes Brett, was man da bohrt, ja. Es gibt Autoimmunerkrankungen, wo man ziemlich genau weiß, wo das Ziel ist. Also, welches Protein genau durch Antikörper zerstört wird. Und dadurch gibt es dann eine Autoimmunreaktion, also gibt so eine Blasenbildung auf den Schleimhäuten zum Beispiel, Pemphigus. Da gibt es bestimmte angeborene Varianten, wo man weiß, dass ein ganz bestimmtes Protein, was die oberste Schicht quasi von der Haut, der Epidermis festhält, dass das genetisch kaputt ist. Und dadurch kommt es dann zu solchen Blasenbildungen oder, dass das kaputt ist, weil es durch Antikörper angegriffen wird und dadurch kommt es zu Blasenbildungen. Da kennen Sie ganz genau den Antikörper, da wissen Sie genau, wo er hinzielt. Und so einer ist natürlich relativ leicht zu eliminieren, sage ich mal, therapeutisch. Aber beim Lupus ist genau das Gegenteil. Das nennt man, gibt es einen Ausdruck für, der heißt so wie Epitop-Ausweitung. Also, da haben sie nicht nur einen Antikörper, der gegen ein kleines Teilchen losschießt, sondern wahrscheinlich hat es mal mit einem angefangen. Aber dadurch, dass der dann anfängt, aktiv zu werden und andere Immunzellen aktiviert gegen dieses Ziel, kommt es zu einer Ausweitung. Und plötzlich dreschen alle auf den ein. Bei Diabetes weiß man, dass es zum Teil über tausend verschiedene Antikörper sind, die dann gemeinsam die Zellen eliminieren, die Insulin herstellen. Und bei Lupus ist es auch so ein Phänomen, das man eben verschiedene Antikörper hat. Und die alle, sozusagen, auf einen *Reset* zu drücken, das muss ich sagen, das hätte ich jetzt nicht gedacht. Das hätten, glaube ich, viele nicht gedacht. Darum wird diese Studie auch so mit Interesse verfolgt. Aber das wird nicht bei allen Lupus Formen funktionieren, sondern wahrscheinlich nur bei einer kleinen Auswahl und wird natürlich auch mit Nebenwirkungen erkaufte. Weil, das muss

man sich klarmachen, das gesamte B-zelluläre System, sozusagen, zu resetten. Das ist so, als wenn sie Problem haben Zuhause, was weiß ich, bei ihnen ist im Wohnzimmer die Glühbirne durchgebrannt. Und um das Problem zu lösen, schalten sie in der ganzen Stadt erst mal den Strom ab. Also, das ist schon sehr generell, was man da macht. Das hat viele Nebenwirkungen. Diese T-Zellen, die da abgerichtet sind, die schlagen völlig ungehemmt zu. Ich habe ja vorhin mal kurz erklärt, was dieser MHC macht, dieser *major histocompatibility complex*. Der hat auch eine Bremsfunktion und diese Bremsfunktion, die hat man da absichtlich rausgenommen. Das heißt, also, das ist eine völlig ungehemmte, wüste *Feeding Francy* für die, die wie Haie, die sich auf einen Opfer stürzen, für diese Immunzellen, die dann quasi losgelassen werden, auf ihre eigenen Artgenossen, auf diese B-Zellen und die kaputtmachen. Dabei kommt es zu einer Freisetzung von Zytokinen. Man nennt das *Zytokinen Release Syndrom*. Und das kann bis zum Tod führen im schlimmsten Fall. Also, da geht dann manchmal der Blutdruck in den Keller, das Fieber hoch. Und die müssen die Leute auf der Intensivstation behandeln und hoffen, dass sie das überleben. Da gibt es dann auch dafür wieder spezielle Therapien, die manchmal funktionieren und manchmal nicht. Und man weiß auch, dass dieses Ausschalten der B-Zellen interessanterweise auch neurologische Symptome machen kann. Wegen all dieser Dinge ist es jetzt keine Therapie, wo man sagt: Hurra, das machen wir ab morgen jederzeit. Abgesehen von den Kosten. Ich glaube eine CAR-T-Therapie kostet eine halbe Million Dollar ungefähr pro Patient. Das ist ein erster Schritt. Das ist ganz toll, dass man hier was verstanden hat. Aber wir müssen Therapien finden, die wesentlich differenzierter sind, und die wirklich die Toleranz wiederherstellen können, statt nur so einen *Reset* zu machen und das ganze Immunsystem auszuschalten.

[0:46:05]

### Jan Kröger

Wir haben ja noch ein, zwei andere Ansätze, über die wir sprechen können. Einen habe ich gefundenen, sozusagen, mit Rheuma. Also, die Gelenke entzünden sich, Knochen werden abgebaut. Das ist ja das Krankheitsbild. Und da hatte ich gelesen, dass dagegen mit intravenösen Immunglobulinen vorgegangen wird. Einmal was ist das genau? Und zweitens ist das so eine, ich sage mal, sanftere Methode?

### Alexander Kekulé

Nein, leider nicht. Also, Immunglobuline sind letztlich Antikörper. Das ist ein Ausdruck für Antikörper, die man da verwendet. Da gibt es verschiedene Methoden, die nennen das zum Teil dann auch Impfungen gegen Autoimmunerkrankungen. Es gibt da zwei Ansätze. Der eine ist, dass man versucht, eben die Immunzellen auszuschalten wirklich durch Antikörper. Und der andere ist, dass man so eine Art Desensibilisierung versucht. Das kennen vielleicht Leute, die irgendwie Allergien haben oder die jemand kennen, der Allergien hat. Da gibt es ja so Methoden dann quasi das Gleiche zu geben. Also, eine Desensibilisierung zu machen. Man gibt genau das schädliche Molekül gegen das die Allergie vorhanden ist in unterschiedlicher Dosierung. Meistens macht man das in ansteigender Dosierung und am Schluss in so einer hohen Dosierung, dass man tatsächlich das Immunsystem erschöpft. Also, das die Zellen, die jetzt speziell diese Überreaktion machen, diese Autoimmunität machen, dass sie dann irgendwann erschöpft sind. Da kommt es dann zu einem automatischen Abschaltmechanismus des Immunsystems, kann man sagen, so eine Art Überdruckventil. Wenn es überstimuliert wird, dann verändern sich die Antikörper, diese IGG-Antikörper. Die machen dann ein Shift zu IGG 4, wie man das da nennt, ein Untertyp von IGG, der nicht mehr wirksam ist gegen das Ziel, sondern der eher eine bremsende Wirkung hat. Die T-Zellen zeigen bestimmte Marker von Erschöpfung und dadurch wird dann, sozusa-

gen, selektiv diese Immunantwort gegen dieses eine Protein, was man dann im Überfluss gegeben hat, wird dann abgeschaltet, wenn man so will. Das ist natürlich auch eine Methode, die nicht immer klappt. Die ziemlich, sage ich mal, rabiat ist, auch wenn sie selektiv ist, geht im Prinzip gegen ganz konkrete Antigene. Aber birgt immer die Gefahr, dass sie auch dadurch eine Überreaktion natürlich machen, wenn die Dosis nicht stimmt, wenn das Antigen nicht richtig stimmt. Und wenn Sie sich vorstellen, dass es eben manchmal über tausend verschiedene Antikörper sind, die da diese Autoimmunreaktion machen, dass man das dann so erwischt, dass man wirklich alle abschaltet durch so eine Desensibilisierung, das ist relativ unwahrscheinlich.

### Jan Kröger

Also, auch diese Methode nicht besonders sanft. Was wäre denn so eine Methode, die eben nicht so ein heftiger Neustart ist wie zum Beispiel die CAR-T-Zell-Therapie?

### Alexander Kekulé

Ja, man kann CAR-T weiterentwickeln. Also, das ist das, was komischerweise vorher immer angesagt wurde. Also, diese... Ich habe jetzt eigentlich gar nicht auf diesen... Als diese Studie rauskam, ich glaube, vor einem Jahr oder so, waren die Ergebnisse aus Erlangen dann da. Da habe ich gar nicht so erwartet, dass man jetzt mit diesem Anti-CD19, also mit diesem General-Angriff auf die B-Lymphozyten jetzt weiterkommt. Sondern ich habe gedacht, dass eigentlich der speziellere Ansatz irgendwann mal was bringt, der schon lange vorher diskutiert wurde. Und zwar man kann ja diesen Rezeptor, dem kann man ja, diesen chimärischen Antigen-Rezeptor also CAR, C-A-R, den kann man ja wirklich programmieren. Da können sie sagen, wogegen der binden soll, ganz genau. Und wenn man jetzt in der Lage ist, so ein Master-Schalter zu finden, also ein Antigen, was besonders wichtig ist in dieser Autoimmunreaktion und das dann abschaltet, indem man die B-Zellen selektiv abschaltet, die genau diese Ei-

weißmoleküle, genau diese Antikörper produzieren, dann würden sie, ja quasi, wie mit dem Laserschwert vorgehen, statt irgendwie mit der Atombombe. Und relativ selektiv das Immunsystem an der Stelle, feingliedrig sozusagen, manipulieren oder ausschalten, wo es wirklich darauf ankommt. Diese Versuche sind immer wieder gemacht worden. Aber bis jetzt kenne ich keine Studie, wo es echt funktioniert hat. Aber eines Tages wäre das vielleicht eine Option, weil man kann sich das so vorstellen. Es gibt bei diesen Antikörpern, bei den antikörperproduzierenden Zellen gibt es letztlich auch eine Hierarchie. Das ist nicht so, dass diese Antikörper alle nebeneinander fabriziert werden und man die dann einzeln abschießen müsste, so als wenn man mit dem Luftgewehr in der Schießbude irgendwie 100 Treffer braucht, um den Teddybär zu kriegen. Sondern wenn sie... Da gibt es, sozusagen, so Masterscores, wenn sie den treffen, dann kriegen sie gleich den Teddybären und dass ist hier im Immunsystem so, wenn sie in der Kaskade, wo die Zellen sich gegenseitig regulieren. Also, diese Immunzellen, diese Lymphozyten, haben so ein Netzwerk, wo sie sich gegenseitig regeln. Und wir wissen noch nicht, wo die Master sitzen. Aber wir wissen, dass die vorhanden sind, weil es gab Experimente, wo man aus Versehen, quasi, so einen Master abgeschaltet hat bei Mäusen. Und dann hat man gesehen: Hups, die ganze Immunantwort, alle anderen haben auch die Funktion eingestellt. Hat man, sozusagen, den General liquidiert. Und da wird man irgendwann hinkommen, dass man das hoffentlich irgendwann mal verstanden hat, welche Zellen man konkret ausschalten muss, damit man die ganze Autoimmunreaktion stoppen kann. So weit sind wir leider noch nicht. Ein anderes Thema sind die sogenannten regulatorischen T-Zellen. Das sind Zellen, die wirklich nichts anderes zu tun haben, als zu regulieren die Immunantwort, speziell jetzt diese angelernte Antwort, wo es um Antikörper und um zytotoxische T-Zellen geht, da gibt es quasi diese Kommandozellen, die die anderen steuern. Und es gibt natürlich Ansätze, die aber wirklich

in den Kinderschuhen noch stecken, diese umzuprogrammieren. Das wäre also dann die Variante, dass man den General nicht erschießt, sondern dem General Befehle gibt oder dem General, quasi sozusagen, seinen Chip auswechselt im Gehirn.

### **Jan Kröger**

Der Geheimdienst muss ran, sozusagen.

### **Alexander Kekulé**

Der Geheimdienst muss den auswechseln oder. Der wird, sozusagen, dann manipuliert, so wie wir es vorhin kurz besprochen haben, dass man so CAR-T-Zellen, das sind ja auch Zellen, die man rausgenommen hat, manipuliert hat genetisch und wieder reingespritzt hat. Und die Idee ist, dass irgendwann mit diesen regulativen Zellen auch zumachen. Dann wäre man natürlich wirklich im Kontrollstand des Immunsystems. Ich glaube, ganz ehrlich gesagt, dass wir da noch sehr, sehr, sehr weit entfernt sind von.

### **Jan Kröger**

Gibt es noch weitere Ansätze, die zumindest ein wenig vielversprechend sind?

### **Alexander Kekulé**

Na, die einfacheren Sachen werden zuerst funktionieren. Diese CD19 ist es ja für die. Wissen Sie, wir reden hier so wissenschaftlich darüber. Für die Patienten ist das natürlich super, das ist denen doch völlig wurscht, warum. Und deshalb: Hauptsache es funktioniert. Und ob das eine halbe Million Dollar kostet, ist den Patienten, subjektiv gesehen, auch egal. Herr Lauterbach müsste da eher mal drüber nachdenken, wie er eigentlich gedenkt, diese ganze Entwicklung der individualisierten Medizin, die ja in vielen Bereichen jetzt kommt. Also bei Krebs, gibt es das schon länger. Bei der Reproduktionsmedizin ist es ganz stark so, wenn Sie jetzt Kinderwunsch haben bei komplexen Erkrankungen, kann es auch ganz schön teuer werden. Und jetzt kommt auch noch die ganze Autoimmunerkrankungstherapie dazu. Da haben wir so Baustellen, wo man merkt. Also,

überall, wo die Medizin jetzt große Schritte demnächst machen wird, große Therapieerfolge macht, wird es wahnsinnig teuer, weil sie eben nicht mehr eine Tablette für alle haben, sondern weil sie die Therapie individualisiert für jeden Patienten quasi, selber herstellen müssen, entwickeln müssen. Und keine Ahnung, wie man dahin kommt. Naja, also ein anderer Ansatz, den ich ganz interessant finde, ist: Ich hatte vorhin gesagt, dass das Immunsystem am Anfang des Lebens was kann, aber dann im Lauf des Lebens ja dazulernen muss. Man muss sich klarmachen, es hat ja keinen Sinn, wenn wir quasi im Schulalter aufhören zu lernen, nicht nur fürs Gehirn schlecht auch fürs Immunsystem schlecht. Warum? Weil wir ja ständig mit neuen Antigenen, mit neuen Provokationen zu tun haben. Das sind nicht nur neue Viren, wenn jetzt mal wieder eine Pandemie kommt. Sondern das ist so, dass man natürlich, oder wenn man eine Fernreise macht und plötzlich irgendwo am anderen Ende der Welt irgendwelchen Krankheitserregern begegnet, die das Immunsystem noch nicht kennt. Sondern das ist ja auch so, dass wir ständig mit der Nahrung etwas aufnehmen, was fremd ist. Und auch unsere eigenen Körperzellen werden ja ständig abgebaut. Rein theoretisch sollen die, sagt man, so alle sieben Jahre erneuert werden. Wenn ich morgens in den Spiegel schaue, glaube ich da nicht wirklich dran. Aber es ist zumindest mal so ein Spruch. Und diese Erneuerung, was hat es zu bedeuten? Das hat zu bedeuten, dass irre viel Abfall anfällt im Körper und das auch Nahrungsstoffe vom Darm zur Leber geschafft werden. Und da weiß man seit einiger Zeit, dass es bestimmte Sticker gibt, die, quasi so Marker, die andockt werden an diese Abfallprodukte. Die dafür sorgen, dass die in die Leber kommen und in der Leber von Zellen des Immunsystems präsentiert werden. Eben auch wieder im Kontext dieser MHCs, also mit diesem System, was quasi die Qualitätskontrolle macht an der Stelle. Und das auf diese Weise der Körper in der Lage ist, zu verhindern, dass wir unsere eigene Nahrung ständig immunologisch aggressiv zerstören oder angreifen oder Allergien

kriegen gegen abgebaute Zellen, die wir selber produziert haben. Und auf der anderen Seite aber trotzdem der Abbau funktioniert und in der Leber das Ganze dann den Weg allen irdischen geht, am Ende des Tages. Und diesen Mechanismus, wie das ist, also, diese Markierung der Abbauprodukte für die immunologische Verwertung in der Leber, das hat man in den letzten Jahren ganz gut verstanden und man kann künstliche Markierungen anbringen. Und jetzt können sie natürlich durch solche Markierungen dafür sorgen, dass bestimmte Antigene, wo sie wissen, dass die eine Autoimmunität machen, also, dass die Allergie machen. Die können sie so markieren, dass hoffentlich das Immunsystem, die dann toleriert. Also, dass man auf die Weise quasi selektiv diese Toleranz wiederherstellt. Das ist so ein weiterer Zug, wo man gerade daran forscht. Ehrlich gesagt, schon seit vielen Jahren daran forscht. Die Leute, die davon berichten bei den Konferenzen, sind immer hell begeistert und man hat immer das Gefühl: Also, nächste Woche kommt dann die Therapie dazu. Aber man muss da einfach ein bisschen Geduld haben. Wir stehen da so dermaßen am Anfang beim Verständnis des Immunsystems und dieser enormen Komplexität, mit der wir es da zu tun haben. Dass ich glaube, es dauert einfach noch ein paar Jahre. Also, wenn ich mir so vorstelle: Wissen Sie, die Chinesen haben ja bekanntlich, sagt man so, irgendwann mal die Variolation erfunden, also die Vorstufe der Pockenimpfung. Die haben irgendwelche Extrakte von Pockenwunden genommen und dann über die Nase oder über irgendwelche Wunden wieder Gesunden zugeführt. Und so ist dann in der Tang-Dynastie irgendwie zwischen 600 und 1000 vor Christus. Irgendwann ist das mal erfunden worden, aber die waren ja völlig unbedarft, ja. Und heute sind wir eben leider auf der einen Seite schlauer. Wir kennen die ganzen Komplikationen, wir können bei neuen Impfstoffen nicht mehr sagen: Oh, gar kein Problem, das probieren wir mal aus. Und dann sehen wir schon, ob das wirkt. Sondern wir müssen wirklich diese sehr komplexen Möglichkeiten der Immunreaktion im Auge haben.

Auf der anderen Seite brauchen wir natürlich neue Impfstoffe und sind auch, hat man ja bei der Pandemie gesehen, immer neuen Gefahren ausgesetzt, gegen die wir uns dann zum Teil auch sehr schnell wehren müssen, sodass das ein superspannendes Gebiet ist. Aber im Moment sind wir gerade klug genug, um zu erkennen, dass wir auch viel Unsinn machen können an der Strecke. Und das macht es nicht leichter.

[0:58:07]

### Jan Kröger

Damit sind wir am Ende dieser Ausgabe von Kekulé's Gesundheitskompass. Bevor wir gleich auseinandergehen, habe ich noch einen Hör Tipp. Es geht um den Podcast *Die Faschojägerin*, auch eine MDR-Produktion. Da geht es um den Fall der Linksextremistin Lina E. Und durch die Recherchen rund um dieses Geheimtreffen mit Beteiligung von AFD-Vertretern sind auch Neuigkeiten um den Fall Lina E. aufgetaucht. Es geht dabei um den Kronzeugen, der sie und ihre Mitstreiter im Prozess belastet hat. Alle Informationen dazu hören Sie in der neuen Folge von *Die Faschojägerin*. Zu hören in der ARD Audiothek und überall dort, wo es Podcasts gibt. Und auch unseren Podcast *Kekulé's Gesundheitskompass* gibt es dann in zwei Wochen wieder zu hören. Meine Kollegin Susanne Böttcher wird dann mit ihnen sprechen, Herr Kekulé. Ich danke für heute. Wünsche Ihnen eine schöne Zeit. Bis dahin. Tschüss!

### Alexander Kekulé

Gerne! Bis dann, Herr Kröger. Ciao!

### Jan Kröger

Wenn Sie ein Thema haben, über das Sie mehr erfahren möchten oder eine Frage, dann schreiben Sie uns eine E-Mail an [gesundheitskompass@mdraktuell.de](mailto:gesundheitskompass@mdraktuell.de) Kekulé's Gesundheitskompass gibt es als ausführlichen Podcast in der App der ARD Audiothek und überall sonst, wo es Podcasts gibt und wer das eine oder andere Thema noch einmal vertiefen möchte.

Alle wichtigen Links zur Sendung und die heutige Folge zum Nachlesen finden Sie unter Audio und Radio auf [mdr.de](http://mdr.de).

Diese Transkription ist ein Service der MDR Redaktion Barrierefreiheit. Mehr barrierefreie Angebote finden Sie hier:

<https://www.mdr.de/barrierefreiheit/index.html>