

Aus dem
CharitéCentrum 12 für Innere Medizin und Dermatologie
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie
Charité Campus Mitte
Direktor: Prof. Dr. med. Gerd-Rüdiger Burmester

Habilitationsschrift
Plasmazellen als therapeutisches Target bei systemischem
Lupus erythematoses

Zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Innere Medizin und Rheumatologie
vorgelegt dem Fakultätsrat der
Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin

von
Dr. med. Tobias Alexander

Eingereicht: März 2022

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. Bernhard Manger
2. Gutachter: Prof. Dr. Martin Aringer

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	3
1. Einleitung	4
1.1. Systemischer Lupus erythematoses (SLE)	4
1.1.1. <i>Epidemiologie und Klassifikation</i>	4
1.1.2. <i>Immunpathogenese</i>	5
1.1.3. <i>Zielkriterien der Behandlung</i>	6
1.1.4. <i>Konventionelle und experimentelle Therapieansätze</i>	6
1.2. Plasmazellen und Autoimmunerkrankungen	8
1.2.1. <i>Entwicklung und Homöostase von Plasmazellen</i>	8
1.2.2. <i>Rolle von Plasmazellen in der Pathogenese beim SLE</i>	9
1.3. Langlebige Gedächtnis-Plasmazellen als therapeutisches Target	10
1.3.1. <i>Konzepte zur Plasmazelldepletion</i>	10
1.3.2. <i>Immunablation und hämatopoetische Stammzelltransplantation</i>	11
1.3.3. <i>Proteasom-Inhibitoren</i>	12
1.3.4. <i>Monoklonale Antikörper</i>	13
1.3.5. <i>CAR-T-Zell-Therapie</i>	14
1.3.6. <i>Therapeutische Manipulation der Plasmazellnische</i>	15
2. Eigene Arbeiten	16
2.1. Entwicklung und Normalisierung von sekundärer Autoimmunität nach autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation für SLE: Konkurrenz von Plasmazellen um Überlebensnischen?.....	16
2.2. Der Proteasom-Inhibitor Bortezomib depletiert Plasmazellen und verbessert klinische Manifestationen bei refraktärem SLE	21
2.3. Proteasom-Inhibition mit Bortezomib bei SLE induziert eine therapeutisch-relevante Depletion von Plasmazellen, eliminiert aber nicht deren Vorläuferzellen	28
2.4. Bortezomib in Kombination mit kontinuierlicher B-Zell-Depletion führt zu anhaltender Plasmazelldepletion und Verbesserung der Lupusnephritis in NZB/W F1-Mäusen.....	37
2.5. Targeting von CD38 mit Daratumumab bei Patienten mit therapierefraktärem SLE.....	56
3. Diskussion	65
3.1. Langlebige Gedächtnis-Plasmazellen und humorales autoreaktives Gedächtnis.....	65
3.2. Elimination langlebiger Plasmazellen als therapeutische Herausforderung.....	65
3.3. Therapeutische Relevanz einer Plasmazelldepletion bei SLE.....	66
3.4. Bortezomib und Daratumumab sind erfolgversprechende Therapieansätze zur Depletion pathogener Plasmazellen bei SLE	67
3.5. Inhibition der Regeneration pathogener Plasmablasten nach therapeutischer Plasmazelldepletion	70
3.6. Ausblick – selektive Plasmazelldepletion und CAR-T-Zell-Therapie	71
4. Zusammenfassung	74
5. Literaturangaben	75
Danksagung	83
Erklärung	84

Abkürzungen

ACR, American College of Rheumatology
ADCC, Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity
ANA, Antinukleäre Antikörper
ATG, Antithymozyten Globulin
BAFF, B-cell activating factor
BCMA, B-cell maturation antigen
BILAG, British Isles Lupus Assessment Group
BrdU, Bromdesoxyuridin
CDC, Complement-Dependent Cytotoxicity
CYC, Cyclophosphamide
DMARDs, Disease Modifying Antirheumatic Drugs
dsDNA, Doppelstrang Desoxyribonukleinsäure
ELISA, Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ELISPOT, Enzyme Linked Immuno Spot Assay
EMA, European Medicines Agency, Europäische Arzneimittelbehörde
EULAR, European Alliance of Associations for Rheumatology
FDA, Food and Drug Administration, US-amerikanische Arzneimittelbehörde
FoxP3, Forkhead P3
HLA-DR, humanes Leukozyten-Antigen-DR
HSZT, hämatopoetische Stammzelltransplantation
IFN-I, Typ I Interferon
IVIG, Intravenöse Immunglobuline
JAKi, Janus Kinase Inhibitor
LDG, Low Density Granulozyten
MMF, Mycophenolat Mofetil
NETs, Neutrophil Extracellular Traps
NF- κ B, nuclear factor kappa light chain enhancer of B cells
NZB/W, New Zealand black / white
PBMC, Peripheral blood mononuclear cells
PZ, Plasmazellen
QoL, Quality of Life
RAG, Recombination Activating Gene 1
RTX, Rituximab
SF-36, Short Form Health Survey questionnaire 36
SLAMF7, Signaling lymphocytic activation molecule F7
SLE, Systemischer Lupus erythematodes
SLEDAI, SLE Disease Activity Index
SLICC, Systemic Lupus International Collaborating Clinics
T-Bet, T-box transcription factor TBX21, bzw. T-box expressed in T cells
TACI, Transmembrane activator and calcium-modulating cyclophilin ligand interactor
TBI, Total Body Irradiation
TLR, Toll-like Rezeptoren
Treg, regulatorische T-Zelle
TRM, Treatment related mortality
TZR, T-Zellrezeptor
UPR, unfolded protein response

1. Einleitung

1.1. Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

1.1.1. Epidemiologie und Klassifikation

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine chronisch-entzündliche, typischerweise schubförmig verlaufende Autoimmunerkrankung, die durch Entwicklung von Antikörpern gegen Zellkernbestandteile charakterisiert ist (1). Das klinische Erscheinungsbild der Erkrankung ist sehr heterogen, prinzipiell kann dabei jedes Organsystem von einer entzündlichen Schädigung betroffen sein. Fieber, Müdigkeit und Gelenksbeschwerden gelten als unspezifischen Erstmanifestationen (2). Im Verlauf der Erkrankung können auch Haut, seröse Membranen, Niere, Lunge, zentrales und peripheres Nervensystem und hämatopoetisches System befallen sein. Eine Lupus-Nephritis wird bei ungefähr 25-50% der Patienten beobachtet und zählt zu den schwersten Lupus-Formen mit häufig lebensbedrohlichen Verläufen (3). Die Mortalität der Erkrankung hat sich in den letzten Jahren durch das verbesserte Verständnis der Pathomechanismen und Fortschritte in der Therapie kontinuierlich verbessert. Das 15-Jahres Überleben liegt derzeit bei 85-95% (4, 5).

Die Erkrankung betrifft überwiegend Frauen im gebärfähigen Alter mit einem Verhältnis von betroffenen Frauen zu Männern von etwa 9:1 (6). Der SLE kommt insgesamt mit einer Prävalenz von 20-150 /100.000 vor (7), wobei große geographische Unterschiede bestehen. Dies ist auf ethnische Heterogenität der Patienten, unterschiedliche Methoden der Identifizierung und Zugang zu spezialisierter medizinischer Behandlung zurückzuführen (8). Im Jahr 2017 ergab eine systematische Überprüfung epidemiologischer Studien die höchste geschätzte Inzidenz und Prävalenz von SLE in Nordamerika mit 23,2 pro 100.000 pro Jahr bzw. 241 pro 100.000 Menschen (4). In Deutschland sind ca. 30.000 Menschen von einem SLE betroffen (9). Die Prävalenz ist am höchsten im mittleren Erwachsenenalter und tritt später bei Männern auf. Patienten mit afroamerikanischer, asiatischer oder hispanischer Ethnizität haben die höchste Inzidenz und Prävalenz und neigten dazu, die Krankheit früher zu entwickeln und schwerere Verlaufsformen mit erhöhter Mortalität zu haben (7).

Aufgrund der inhärenten Heterogenität der Erkrankung stellt die frühzeitige Diagnose immer noch eine klinische Herausforderung dar. Eine gemeinsame Initiative der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) und des American College of Rheumatology (ACR) hat daher kürzlich die Klassifizierungskriterien des SLE überarbeitet. Primäres Ziel war es dabei, die Erkrankung frühzeitig zu erfassen und die Zahl der Fehleinschätzungen weiter zu verringern. Die aktuellen 2019 EULAR/ACR-Klassifizierungskriterien setzen jetzt den Nachweis von antinukleären Antikörpern (ANA) im Serum als Eintrittskriterium voraus und erfordern eine Gesamtpunktzahl von 10, um einen SLE zu klassifizieren. In der Validierungskohorte der zu Grunde liegenden Studie erreichten die neuen Kriterien eine

Sensitivität von 96,1 % und eine Spezifität von 93,4 %, verglichen mit einer Sensitivität von 82,8 % und einer Spezifität von 93,4 % bei den ACR-Kriterien von 1997 (10) und einer Sensitivität von 96,7 % und einer Spezifität von 83,7 % bei den SLICC-Kriterien von 2012 (11).

1.1.2. Immunpathogenese

Der SLE ist eine prototypische systemische Autoimmunerkrankung, bei der in Folge einer gestörten Immunregulation durch Verlust der Selbsttoleranz körpereigene Strukturen als „fremd“ erkannt und geschädigt werden. Die Ursachen der Erkrankung sind multifaktoriell und beinhalten genetische, umweltbedingte, hormonelle, epigenetische und immunregulatorische Faktoren, die entweder nacheinander oder gleichzeitig auf das Immunsystem wirken (1). Nahezu alle Arten von Immunzellen können dabei beteiligt sein. Viele Hinweise deuten darauf hin, dass ein Defekt bei der „Clearance“ apoptotischer Zellen mit Akkumulation apoptotischer Überreste den ersten Ausschlag für die Störung der Selbsttoleranz hervorrufen kann, wodurch normalerweise ruhende autoreaktive Lymphozyten aktiviert und bei wiederholter oder chronischer Stimulation der Selbstregulation entgehen können (12). Neutrophile Granulozyten, insbesondere Granulozyten niedriger Dichte (low density granulocytes), scheinen dabei das komplexe Zusammenspiel zwischen angeborenen und adaptiven Immunantworten zu orchestrieren, indem sie erhöhte Spiegel proinflammatorischer Zytokine synthetisieren und neutrophile extrazelluläre Traps (NETs) bilden, die immunstimulatorische Proteine und Autoantigene enthalten, einschließlich doppelsträngiger Desoxyribonukleinsäure (dsDNA) (13).

Unter der Vielzahl von immunologischen Mediatoren, die beim SLE dysreguliert sind, scheinen Typ I-Interferone (IFN-I) von zentraler Bedeutung zu sein (14). IFN-I-Signalwege, die üblicherweise bei antiviralen Immunreaktionen über Stimulation der Toll-like-Rezeptoren (TLR) aktiviert werden, sind mit Entwicklung des SLE in Verbindung gebracht worden (10). Als Hauptproduzenten von Interferon-alpha gelten plasmazytoide dendritische Zellen (pDCs), die beim SLE durch TLR-Ligation endogener Nukleinsäuren induziert werden, z.B. Immunkomplexe mit Nukleinsäure-assoziierten Autoantigenen (wie U1RNP, Sm, Ro/SSA, La/SSB, Histone) und DNA-Fragmenten (15). Durch ihre pleiotropen Effekte auf das Immunsystem können Typ-I Interferone bei der Amplifizierung von Autoimmunprozessen beteiligt sein, indem sie die Reifung von pDCs fördern, durch Aktivierung von Neutrophilen die NETose begünstigen und B-Zellen durch Induktion von löslichen Mediatoren wie BAFF (B-cell activating factor) und Interleukin-6 zu Differenzierung und Immunklassenwechsel anregen. Insgesamt sinkt dadurch die Schwelle zur Induktion von Autoimmunprozessen, was letztlich die Entwicklung von autoreaktiven Plasmazellen und Produktion von Autoantikörpern begünstigt (12).

Zwei verschiedene Plasmazellkompartimente, kurz- und langlebige Plasmazellen, sezernieren diese Autoantikörper. Während kurzlebige Plasmazellen in der Regel mit Schüben der

Erkrankung assoziiert sind (16, 17), tragen langlebige Plasmazellen durch die kontinuierliche Sekretion von Autoantikörpern zur Chronifizierung der Erkrankung bei (18). Bemerkenswert ist, dass antinukleäre Antikörper typischerweise viele Jahre vor ersten Symptomen und Erstdiagnose des SLE nachweisbar sind, mit kontinuierlicher Akkumulation spezifischer Antikörper durch eine Amplifizierung im Rahmen des so genannten „Epitope-Spreading“ (19).

1.1.3. Zielkriterien der Behandlung

Basierend auf Empfehlungen einer internationalen Expertengruppe (Definitions of Remission in SLE, *DORIS*) (20), ist als Behandlungsziel des SLE gemäß aktuellen Empfehlungen der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) eine Remission von Symptomen und Organmanifestationen oder, wenn eine Remission nicht erreicht werden kann, die niedrigst-mögliche Krankheitsaktivität anzustreben (21). Eingebettet in ein "Treat-to-target"-Konzept müssen diese Zielkriterien kontinuierlich durch validierte Lupusaktivitätsindizes überwacht und die Behandlung entsprechend angepasst werden. Wichtige weitere Empfehlungen sind die Vermeidung von Krankheitsschüben, die Verringerung des Glukokortikoid-Einsatzes, die Verbesserung der Lebensqualität und die Prävention von akkumulierenden Organschäden. Darüber hinaus ist bei Patienten mit Lupusnephritis eine Reduktion der Proteinurie auf 0,5 bis 0,7 g/24h innerhalb von 12 Monaten nach Therapiebeginn anzustreben (22, 23).

Es werden derzeit verschiedene Definitionen einer Remission beim SLE diskutiert und für den Einsatz in der klinischen Routine vorgeschlagen, die sich in Bezug auf die zugrunde liegenden Therapien und verwendeten Aktivitätsindizes unterscheiden. Insgesamt wird die Remission als anhaltender Zustand ohne messbare klinische Aktivität bezeichnet, der entweder während oder nach der Behandlung erreicht wird (24, 25). Der am häufigsten verwendete Aktivitäts-Score ist der SLE Disease Activity Index-2000 (SLEDAI-2K), ein kumulativer und gewichteter Index, der klinische und serologische Merkmale kombiniert (26). Ein komplexerer Index, der auf dem Prinzip der Behandlungsabsicht der Ärzte basiert, ist der Index der British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), der auch Merkmale erfasst, die vom SLEDAI-2K nicht berücksichtigt werden, wie z.B. hämolytische Anämie, Myelitis oder gastrointestinale Aktivität, und den Schweregrad der einzelnen Organmanifestationen mit einbezieht (27).

1.1.4. Konventionelle und experimentelle Therapieansätze

Nach aktuellen Richtlinien sollte die Behandlung des SLE primär von Krankheits- und Patienten-spezifischen Aspekten, insbesondere dem individuellen Profil und dem Schweregrad der beteiligten Organmanifestationen abhängen und auf einer gemeinsamen Entscheidung von Arzt und Patient beruhen. Zusätzlich zu den spezifischen Empfehlungen für Lupusnephritis (22), Antiphospholipid-Syndrom (28), neuropsychiatrischen SLE (29) und schwangerschaftsbezogene Aspekte beim SLE (30), hat eine EULAR-Expertengruppe

kürzlich die Empfehlungen für die Behandlung des SLE (21) und der Lupus-Nephritis (22) aktualisiert.

Im Hinblick auf die pharmakologische Behandlung wird hier die Verwendung von Hydroxychloroquin für alle Patienten empfohlen, wobei die Dosis von 5 mg/kg aktuellem Körpergewicht nicht überschritten werden sollte. Für die Erhaltungstherapie sollten Glukokortikoide auf ein Prednison-Äquivalent von weniger als 7,5 mg täglich minimiert und, wenn möglich, abgesetzt werden. Als Erhaltungstherapie können zusätzlich immunsuppressive Medikamente wie Azathioprin, Methotrexat, Mycophenolat Mofetil (MMF) oder Cyclophosphamid (CYC) verabreicht werden. Laut aktuellen Empfehlungen (21) ist die einzige biologische Therapie mit einem Evidenz-Grad A, d.h. gute Evidenz für die Empfehlung einer Intervention, der auf den B-Zell-aktivierenden Faktor (BAFF) zielende monoklonale Antikörper Belimumab, der sowohl bei renalen (31) als auch bei nicht-renalen (32) Lupus-Manifestationen wirksam und zugelassen ist. Zwischenzeitlich erfolgte im Februar 2022 auch die Zulassung von Anifrolumab, einem monoklonalen Antikörper der gegen Typ I Interferon-Rezeptor gerichtet ist (33). Bei Patienten mit schwerer Organbeteiligung und unzureichendem Ansprechen auf MMF oder CYC wird eine Behandlung mit Rituximab empfohlen, obwohl die primären Endpunkte in randomisierten klinischen Studien nicht erreicht wurden (34, 35).

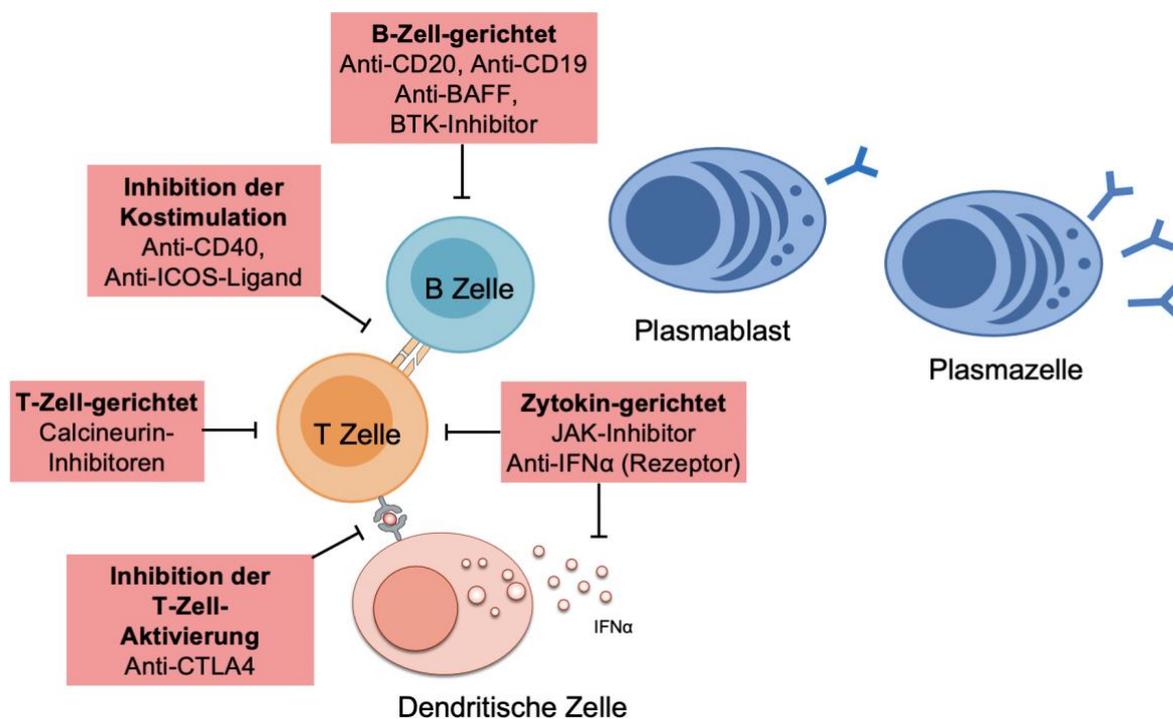


Abbildung 1: Neue therapeutische Zielstrukturen beim SLE, die zur Hemmung der Generation von Autoantikörper-sezernierenden kurzlebigen Plasmablasten und Plasmazellen führen. Verschiedene Immunzellen und lösliche Moleküle sind an der Pathogenese des systemischen Lupus erythematoses beteiligt und stellen Zielstrukturen für monoklonale Antikörper oder zielgerichteten synthetischen DMARDs dar. BAFF, B-Zell-aktivierender Faktor; BCR, BTK, Tyrosin- Protein Kinase; ICOS, induzierbarer T-Zell-Kostimulator; IFN α R, Typ I Interferon-Rezeptor; JAK, Janus-Kinase. Abbildung vom Autor erstellt.

Zu neuen Therapieansätzen, die derzeit in klinischen Phase II oder III Studien mit vielversprechenden Ergebnissen untersucht werden, gehören a) neuartige Calcineurin-Inhibitoren (z.B. Voclosporin), b) Janus-Kinase-Inhibitoren, c) neue B-Zell gerichtete Antikörper wie Obinutuzumab oder d) Antikörper, die die T-B-Zell-Kostimulation blockieren wie z.B. Anti-CD40- oder Anti-ICOS-Ligand-Antikörper (Abbildung 1).

1.2. Plasmazellen und Autoimmunerkrankungen

1.2.1. Entwicklung und Homöostase von Plasmazellen

B-Zellen exprimieren membranverankerte Antikörper als Antigenrezeptoren auf ihrer Oberfläche, sezernieren aber praktisch keine Antikörper. Im Falle der T-Zell-abhängigen B-Zell-Antwort proliferieren und differenzieren B-Zellen nach Aktivierung in den Keimzentren von Lymphknoten und Milz, in denen auch die Affinitätsreifung und der Immunglobulin-Klassenwechsel stattfinden. Im Gegensatz zu B-Zell-Klonen, die bei der somatischen Mutation im Bereich der Antigen-bindenden Domänen die Affinität zum Antigen verloren haben, erhalten B-Zellen mit hochaffiner Bindung an das Antigen selektiv Überlebenssignale, die zunächst über den B-Zell-Rezeptor, im Verlauf durch Interaktion mit folliculären T-Helferzellen vermittelt werden. Nach Aktivierung differenziert ein Anteil von B-Zellen in B-Gedächtniszellen, ein anderer Teil in Antikörper-sezernierende Plasmablasten (36). Diese Plasmablasten befinden sich für kurze Zeit im Blut und migrieren mit Hilfe von Chemokinen und anderen Oberflächenmolekülen in das Knochenmark oder in entzündete Gewebe, wo sie ihr terminales Differenzierungsstadium als Plasmazellen erreichen. Die überwiegende Mehrheit der Plasmablasten stirbt nach einigen Tagen der Antikörperproduktion. Es überleben nur solche Plasmazellen, die eine Nische mit einem bestimmten Milieu finden, wo sie kontinuierlich Antikörper produzieren (37, 38). Es ist möglich, dass diese langlebigen Gedächtnis-Plasmazellen potenziell so lange leben können wie der Organismus selbst, vorausgesetzt, sie werden nicht aus ihren Überlebensnischen verdrängt, z.B. durch neu einwandernde Plasmablasten in Folge von Immunreaktionen im Rahmen von Infektionen, Vakzinierungen oder Krankheitsschüben. Damit bilden langlebige Plasmazellen die Grundlage für die humorale Immunität (36, 39).

Die Zahl der spezialisierten Nischen für langlebige Plasmazellen im Knochenmark ist limitiert und das Überleben der Plasmazellen stark abhängig von Kontaktsignalen mit Stromazellen und löslichen Mediatoren. Von zentraler Bedeutung in der Homöostase der langlebigen Plasmazellen ist dabei die Interaktion zwischen dem Chemokin-Cystein-X-Cystein (CXC)-Liganden 12 (CXCL12) auf Stromazellen mit dem CXC receptor type 4 (CXCR4) auf Plasmazellen (40). Darüber hinaus sind Adhäsionsmoleküle wie das sehr späte Integrin-Antigen 4 (VLA-4), das Lymphozyten-Funktions-assoziierte Antigen 1 (LFA-1) sowie die

CD44-induzierte Integrin-Adhäsion an diesem Prozess beteiligt (41). Andere Zellen wie Megakaryozyten und Osteoklasten, die wichtige Zytokine wie BAFF, den proliferationsinduzierenden Liganden (APRIL) und Interleukin-6 (IL-6) sezernieren, tragen zum Überleben der Plasmazellen bei (42). Zwischenzeitlich konnten auch neue Erkenntnisse zu zellbiologischen Vorgängen gewonnen werden, die der Plasmazellhomöostase im Knochenmark zu Grunde liegen. In einem *in vitro* System konnten dabei kürzlich zwei verschiedene Signalwege identifiziert werden, die für das Plasmazellüberleben essentiell sind. Dazu zählt die Signaltransduktion über NF- κ B, aktiviert durch BCMA, und die Aktivierung der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K), vermittelt durch direkten Zellkontakt zwischen Plasmazellen und Stromazellen (43). Aus diesen Erkenntnissen ergeben sich möglicherweise neue Therapieansätze. So konnte bereits demonstriert werden, dass eine therapeutische Blockade sowohl von NF- κ B (44) als auch von PI3K (45) mit einer relevanten Plasmazelldepletion verbunden ist.

1.2.2. Rolle von Plasmazellen in der Pathogenese beim SLE

Die Hauptaufgabe der Plasmazelle ist die Produktion und Sekretion von Antikörpern. Insbesondere Autoantikörper spielen eine wichtige Rolle in der Immunpathogenese des SLE und anderen systemischen Autoimmunerkrankungen. Autoantikörper können dabei direkt oder indirekt zu pathologischen Prozessen führen. Beispiele für direkte Wirkungen von Autoantikörpern sind a) die durch Antikörper gegen Zelloberflächenantigene vermittelte Lyse von Zellen, b) die Neutralisierung von Botenstoffen und c) die Stimulierung oder Hemmung von Zellrezeptoren. Hauptsächlich sind Autoantikörper jedoch indirekt durch Bildung von Immunkomplexen, bestehend aus Autoantikörpern und Autoantigenen, an der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen beteiligt. Diese Immunkomplexe können sich im Gewebe ablagern und dort durch Aktivierung des Komplementsystems und Immunzellen lokale Entzündungsreaktionen verursachen und so zu Organschädigungen, z.B. im Rahmen einer Glomerulonephritis, beitragen.

Pathogene Antikörper können von zwei unabhängig voneinander existierenden Plasmazellkompartimenten produziert werden (46) (Abbildung 2). Ein Kompartiment besteht aus kurzlebigen Plasmablasten, die aus B-Zellen generiert werden. Diese Zellen entwickeln sich in Folge einer antigenspezifischen B-Zell-Aktivierung, die wiederum von multiplen Faktoren abhängt und gesteuert wird. Bei einigen Erkrankungen wie SLE oder Takayasu-Arteriitis werden diese kurzlebigen Plasmablasten, die den Isotyp des humanen Leukozyten-Antigens-DR (HLA-DR) auf ihrer Zelloberfläche stark exprimieren, im Blutkreislauf als Biomarker der Krankheitsaktivität nachgewiesen (47, 48). Beim SLE korrelieren diese Zellen mit der klinischen Aktivität und den Antikörpertitern gegen doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure (Anti-dsDNA) im Serum (47).

Kurzlebige Plasmablasten können durch konventionelle Immunsuppressiva oder B-Zell-gerichtete Behandlungen therapeutisch beeinflusst werden, z.B. durch den gegen CD20 gerichteten monoklonalen Antikörper Rituximab, den Anti-BAFF monoklonalen Antikörper Belimumab oder das TACI (Transmembrane Activator and CAML-Interactor)-Ig-Fusionsprotein Atacicept. Das andere Kompartiment, das an der Sekretion pathogener Autoantikörper beteiligt ist, besteht aus langlebigen Gedächtnis-Plasmazellen, die in speziellen Nischen im Knochenmark und entzündeten Geweben angesiedelt sind. Diese Zellen sezernieren Antikörper unabhängig von B-Zell-Aktivierung, T-Zell-Hilfe oder Antigenstimulation. Sie exprimieren nicht den B-Zell-Oberflächenmarker CD20, sind teilweise auch CD19 negativ oder niedrig-exprimierend (49) und sind extrem resistent gegenüber Bestrahlung, Immunsuppression oder B-Zell-gerichteten Therapieansätzen (50).

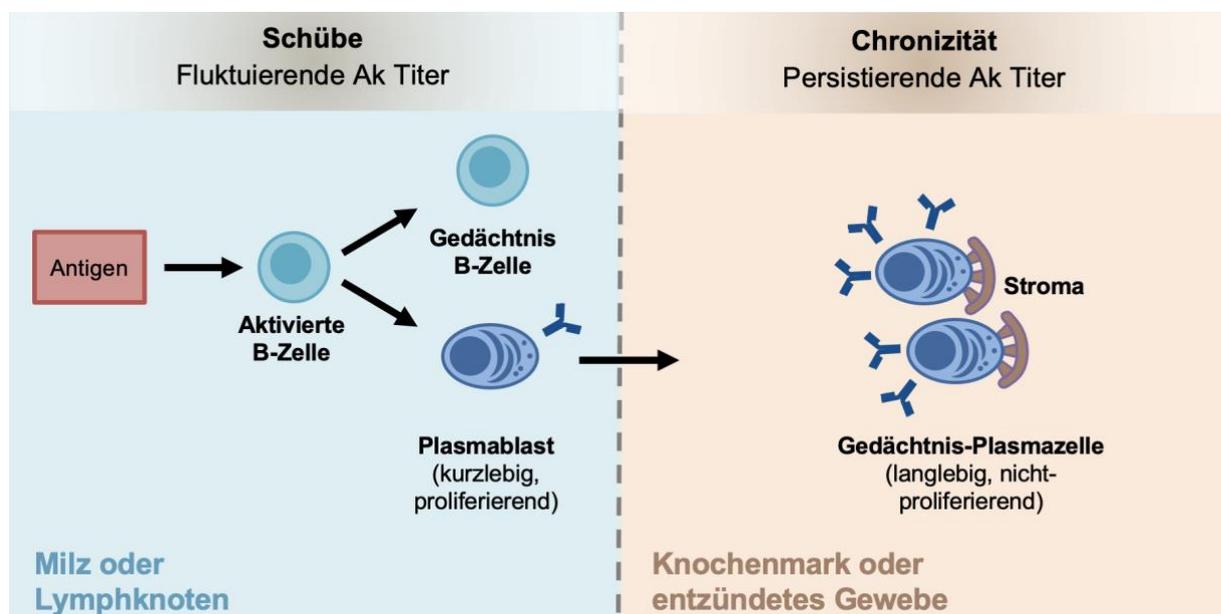


Abbildung 2: Rolle von Plasmazellen bei der Immunpathogenese. Zwei unabhängige Plasmazellkompartimente können zur Autoantikörperproduktion beitragen: 1) kurzlebige Plasmablasten die sich nach B-Zell-Aktivierung entwickeln und bei Schüben der Erkrankung vermehrt im Blut nachweisbar sind und 2) langlebige Gedächtnis-Plasmazellen, die sich im Knochenmark und entzündeten Geweben ansiedeln und für die Chronizität der Erkrankung verantwortlich sind. Abbildung modifiziert nach (50).

1.3. Langlebige Gedächtnis-Plasmazellen als therapeutisches Target

1.3.1. Konzepte zur Plasmazelldepletion

Plasmazellen können in verschiedenen Entwicklungsstadien therapeutisch angegriffen werden. Insbesondere langlebige Plasmazellen stellen ein wichtiges therapeutisches Ziel bei Autoimmunerkrankungen dar, da sie im Gegensatz zu kurzlebigen Plasmablasten nicht durch herkömmliche immunsuppressive Medikamente, Zytostatika oder B-Zell-gerichtete Therapien wie Rituximab oder Belimumab zu beeinflussen sind (18, 50-52). Dies könnte der Grund dafür

sein, warum manche Patienten mit systemischen Autoimmunerkrankungen auf konventionelle Therapieansätze nicht oder nur unzureichend ansprechen.

Grundsätzlich existieren zwei verschiedene Strategien, um langlebige Plasmazellen zu eliminieren. Plasmazellen können entweder direkt therapeutisch angegriffen werden, wobei dabei sowohl kurzlebige Plasmablasten als auch langlebige Gedächtnis-Plasmazellen eliminiert werden können. Dies kann mit Proteasom-Inhibitoren, monoklonalen Antikörpern, immunmodulatorischen Medikamenten sowie potenziell mit chimären Antigenrezeptor (CAR)-T-Zellen oder anderen zellulären Therapieverfahren erreicht werden, die für die Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassen sind. Eine alternative Strategie zur Plasmazelldepletion stellt die gezielte Manipulation der Plasmazellnische im Knochenmark oder die Blockade überlebenswichtiger Moleküle und Signale dar, die für das Überleben von langlebigen Plasmazellen essentiell sind. Hierzu zählen monoklonale Antikörper, die eine Bindung von Plasmazellen zu Stromazellen in Knochenmark inhibieren oder gegen lösliche Überlebensfaktoren bzw. deren Rezeptoren auf Plasmazellen gerichtet sind (Abbildung 3).

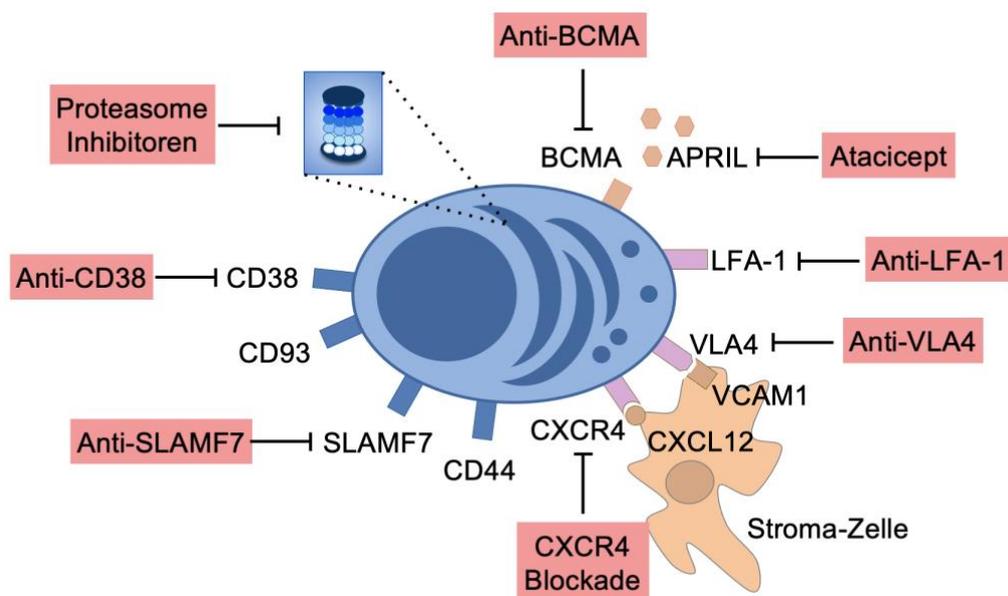


Abbildung 3: Neue therapeutische Targets zur Plasmazelldepletion. APRIL, a proliferation inducing ligand; BCMA, B-cell maturation antigen; CXCL12, Chemokine (C-X-C Motif) Ligand 12; CXCR4, C-X-C chemokine receptor type 4; LFA-1, lymphocyte function-associated antigen 1; SLAMF7, Signaling lymphocytic activation molecule F7; VCAM1, Vascular Cell Adhesion Molecule 1; VLA4, very late antigen 4. Abbildung modifiziert nach [53].

1.3.2. Immunablation und hämatopoetische Stammzelltransplantation

Therapeutische Konzepte der Plasmazelldepletion wurden ursprünglich für die Behandlung des Multiplen Myeloms, einer bösartigen Plasmazellerkrankung, entwickelt. Ein Meilenstein in der Myelom-Therapie war eine 1996 veröffentlichte randomisierte Studie, die nachwies, dass eine Hochdosis-Chemotherapie gefolgt von der Rückgabe zuvor gewonnener

Blutstammzellen (autologe Blutstammzelltransplantation) das krankheitsfreie Überleben signifikant verlängerte (54). Seither wird die autologe Stammzelltransplantation (HSZT) auch erfolgreich bei Patienten mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen eingesetzt, die einen refraktären und lebensbedrohlichen Verlauf der Erkrankung aufweisen (55).

Weltweit sind bislang über 300 SLE-Patienten mit einer autologen HSZT behandelt worden (55). Klinische Daten aus prospektiven monozentrischen und retrospektiven multizentrischen Studien wiesen durchschnittlich eine krankheitsfreie 5-Jahres-Überlebensrate bei ca. 50-60% der Patienten nach, wobei meist die chronische immunsuppressive Therapie beendet werden konnte. Gleichzeitig konnte die Transplantation-assoziierte Mortalität (TRM) innerhalb der letzten Jahre durch sorgfältige Patientenauswahl und optimierte antiinfektiöse Prophylaxe von initial 13% auf zuletzt 6% reduziert werden (56). Klinischen Studien zur HSZT wurden durch mechanistische Untersuchungen ergänzt, um die erzielten klinischen Effekte mit entsprechenden Veränderungen der immunologischen Fehlregulation zu korrelieren. Erste Studien hierzu bestätigten die Annahme einer weitgehenden Eradikation des autoreaktiven immunologischen Gedächtnisses, was sich in der Normalisierung der Serum-Autoantikörper, einschließlich Anti-Ro/SSA, Anti-RNP und Antiphospholipid-Antikörper, widerspiegelte (57-60), die vermutlich von langlebigen Plasmazellen sezerniert werden. Die effiziente Eradikation von langlebigen Plasmazellen zeigt sich auch in einem signifikanten Abfall von protektiven, Vakzin-induzierten Antikörpern gegen Masern, Mumps und Tetanus. Entsprechend waren CD138⁺CD38⁺ Plasmazellen im Knochenmark bei untersuchten Patienten nahezu vollständig depletiert (58). Dies bestätigt die Vermutung, dass die Konditionierung mit polyklonalem Antithymozyten-Globulin das Potential hat, Plasmazellen zu depletieren (61). Die Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen beschleunigt die Regeneration eines neuen, naiven Immunsystems. Dies ist gekennzeichnet durch eine Neubildung naiver B-Zellen und stabile Thymusreaktivierung (62) mit Entwicklung eines diversen T-Zell-Repertoires und funktioneller Erneuerung des regulatorischen T-Zell-Kompartiments (63). Insgesamt stützen diese Daten die Vorstellung, dass die HSZT das Potenzial hat, aberrante Autoimmunreaktionen zu reprogrammieren und eine Selbsttoleranz wiederherzustellen, d.h. einen „Immun-Reset“ herbeizuführen (64).

1.3.3. Proteasom-Inhibitoren

Proteasom-Inhibitoren gehören zu einer Klasse von Medikamenten, die für die Tumorthherapie entwickelt wurden. Bortezomib, ein Proteasom-Inhibitor der ersten Generation (65), hemmt selektiv die Chymotrypsin-ähnliche Proteasom-Aktivität und ist für die Behandlung des Multiplen Myeloms und des Mantelzell-Lymphoms zugelassen (66). Inzwischen sind Proteasom-Inhibitoren der neueren Generation verfügbar und beim Myelom zugelassen, z.B. Carfilzomib und der erste orale Proteasom-Inhibitor Ixazomib, während andere in der klinischen Entwicklung sind, z.B. Marizomib und Oprozomib (67). Proteasom-Inhibitoren

induzieren die Apoptose von Tumorzellen, indem sie die Aktivierung des anti-apoptotischen NF- κ B blockieren und die ungefaltete Proteinantwort (unfolded protein response, UPR) induzieren, die durch eine Stressreaktion in Folge fehlgefalteter Proteine im endoplasmatischen Retikulum ausgelöst wird. Aufgrund ihrer sehr hohen Rate an Eiweißsynthese sind Plasmazellen besonders anfällig für eine Proteasom-Inhibition (68, 69). Im NZB/W-Lupus-Mausmodell führte die Proteasomhemmung mit Bortezomib zu einer fast vollständigen Depletion von kurz- und langlebigen Plasmazellen mit drastischer Reduktion pathogener Anti-dsDNA-Autoantikörper, was mit einer Verbesserung der Immunkomplex-Nephritis und einer beeindruckenden Verlängerung des Überlebens verbunden war (70). Die positive Wirkung von Bortezomib wurde auch in Fallberichten von refraktären Patienten mit Sjögren-Syndrom (71), anti-neutrophilen zytoplasmatischen Autoantikörpern (ANCA)-assoziierter Vaskulitis (72), autoimmun-hämatologischen Störungen (73, 74), idiopathischer membranöser Nephropathie (75), IgG4-assoziiierter Erkrankung (76) und Alloantikörper-vermittelter Abstoßung nach Organtransplantation (77) nachgewiesen.

1.3.4. Monoklonale Antikörper

Weitere Therapieansätze für eine direkte Depletion von langlebigen Plasmazellen basieren auf dem Einsatz monoklonaler Antikörper, die gegen zellspezifische Oberflächenmarker gerichtet sind. Dabei zählt CD38 zu den erfolgversprechendsten Zielmolekülen, die für eine therapeutische Intervention ausgenutzt werden können. CD38 wird sehr stark auf Plasmazellen exprimiert (78, 79), und monoklonale Anti-CD38-Antikörper, z.B. Daratumumab (80) oder Isatuximab (81), sind in der Therapie bei Multiplen Myelom hochwirksam. Es ist daher anzunehmen, dass ein gezieltes Targeting von CD38 auch bei Autoimmunerkrankungen eine therapeutisch relevante Elimination pathogener Gedächtnis-Plasmazellen induzieren kann. Evidenz für diese Überlegung stammt aus positiven Fallberichten mit Anwendung von Daratumumab bei autoimmunhämolytischer Anämie (82), Autoantikörper-vermittelte gestörte Erythropoese nach hämatopoetischer Transplantation (83) sowie Autoantikörper-vermittelter Enzephalitis (84, 85).

Neben Daratumumab sind zahlreiche weitere Plasmazell-gerichtete Antikörper in der Entwicklung, die für Patienten mit Multiplem Myelom zugelassen oder in klinischen Prüfungen getestet werden. Dazu zählt Elotuzumab, ein gegen das Protein der Familie der Signal-Lymphozyten-Aktivierungsmoleküle (SLAMF) 7 gerichteter Antikörper, der kürzlich von der FDA für Patienten mit refraktärem Myelom zugelassen wurde (86). Zusätzlich ist auch das B-Zell-Reifungsantigen (BCMA) als attraktives Ziel für eine Immuntherapie bei Multiplen Myelom identifiziert, entweder als Antikörper-Medikamentenkonjugat (BCMA-ADC GSK2857916), das in frühen Studien mit akzeptabler Toxizität beeindruckende Ergebnisse lieferte (87), oder im Zusammenhang mit der BiTE® (bispezifischer T-Zell Engager) Immuntherapie (AMG 420), die im Rahmen einer klinischen Phase-I Studie hohe Ansprechraten nachwies (88).

1.3.5. CAR-T-Zell-Therapie

Ein moderner und innovativer Therapieansatz aus der Krebstherapie zur zielgerichteten Zelldepletion bietet die CAR-T-Zell-Technologie. Dabei handelt es sich um eine Immuntherapie, bei der gentechnisch modifizierte T-Zellen mit integrierten antigenspezifischen Rezeptoren, den sogenannten chimären Antigenrezeptoren (CAR), zum Einsatz kommen, die gegen bestimmte Zielstrukturen auf Tumorzellen gerichtet sind (89). Chimäre Antigenrezeptoren bestehen aus einer extrazellulären antigenbindenden Domäne sowie einer Trans- und Endomembran-Domäne aus aktivierten Bestandteilen des T-Zellrezeptors. Nach Bindung der CAR-T-Zellen an die entsprechenden Zielzellen kommt es durch die zytotoxische Aktivität der T-Zellen zur Zerstörung der Tumorzellen (90). Der Hauptvorteil der CAR-T-Zellen besteht darin, dass sie im Gegensatz zu den Rezeptoren für humane Leukozyten-Antigene (HLA) nicht HLA-gebunden sind, was eine vom HLA-Typ unabhängige Therapiestrategie ermöglicht (91). In der Onkologie kommen CAR-T-Zell-Therapien zum gegenwärtigen Zeitpunkt hauptsächlich zur Behandlung von Leukämien und B-Zell-Lymphomen zum Einsatz, wobei primär CD19 als Zielantigen auf entarteten B-Zellen verwendet wird (92). Die CD19-CAR-T-Zell-Therapie rückte kürzlich auch als Therapieoption beim SLE in den Fokus. Die Rationale basierte auf der Annahme einer Persistenz von autoreaktiven B-Zellen in lymphatischen Organen und entzündeten Geweben bei eingeschränkter Zugänglichkeit und Wirksamkeit einer Anti-CD20 Therapie mit Rituximab (93) und der pathologischen Rolle von CD20-negativen Plasmazellen beim SLE. Nach erfolgversprechenden Ergebnissen im murinen Lupus (94), erfolgte erstmals eine CD19-CAR-T-Zell-Therapie bei einer Patientin mit refraktärem SLE (95). Dabei wurde eine komplette klinische Remission erzielt, die im Nachbeobachtungszeitraum von 44 Tagen mit einer anhaltenden B-Zelldepletion und Normalisierung der Anti-dsDNA-Antikörper im Serum verbunden war. Die bemerkenswerten klinischen und serologischen Effekte sind neben der Depletion von Gedächtnis-B-Zellen wahrscheinlich auch auf eine Eradikation von CD19⁺ Plasmablasten und Gedächtnis-Plasmazellen zurückzuführen. Allerdings exprimieren Gedächtnis-Plasmazellen im Knochenmark im Gegensatz zu Plasmablasten CD19 nur in geringem Maße und können teilweise sogar CD19 negativ sein (49).

Für Plasmazell-gerichtete CAR-T-Zell-Therapien sind daher hoch-spezifische Oberflächenmoleküle als Zielstrukturen erforderlich, wie Studien beim Multiplen Myelom nahelegen. Am weitesten fortgeschritten in der klinischen Entwicklung ist die BCMA-gerichtete CAR-T-Zell-Therapie, bei der eine Meta-Analyse für 15 Therapiestudien bei Multiplem Myelom eine hohe Rate an Komplettremissionen nachwies (96). Basierend auf der erfolgreichen klinischen KarMMA-Studie (97) ist mit Idecabtagene vicleucel (Die-Cel, Abecma®) seit 2021 erstmals eine BCMA-gerichtete CAR-T-Zell-Therapie für die Behandlung des refraktären Multiplen Myelom zugelassen (98). Weitere CAR-T-Zell-Therapien für Multiples Myelom

befinden sich derzeit in Entwicklung, wobei verschiedene Zielantigene, entweder einzeln oder im dualen Ansatz, getestet werden. Hierzu zählen z.B. der BAFF-Rezeptor (99), CD138 (100), CD38 (101), SLAM-F7 (102) oder κ -Leichtketten (103). Insgesamt stehen mit den für Multiples Myelom entwickelten CAR-T-Zell-Therapien erfolgversprechende Therapieoptionen für zukünftige Plasmazell-gerichtete Behandlungsstrategien beim SLE und anderen Autoantikörper-vermittelten Erkrankungen zur Verfügung.

1.3.6. Therapeutische Manipulation der Plasmazellnische

Eine gezielte Manipulation der Plasmazellnische im Knochenmark oder entzündeten Gewebe kann das Überleben von langlebigen Plasmazellen wirksam verhindern. In Mausexperimenten konnte dies eindrucksvoll durch die Hemmung der Interaktion des Chemokinrezeptors CXCR4 auf Plasmazellen mit dem Chemokin CXCL12 erreicht werden, das von Stromazellen als Teil der Nische exprimiert wird (104). Dabei wurde eine Elimination von Plasmazellen um mehr als 60% erreicht. Gleichzeitig verhinderte eine kontinuierliche CXCR4-Blockade die Neubildung von langlebigen Plasmazellen im Knochenmark, verzögerte die Entwicklung einer Proteinurie und verlängerte das Überleben der behandelten NZB/W-Mäuse. Damit bietet die CXCR4-CXCL12-Achse ein potenzielles Ziel für zukünftige Therapieansätze. Die Blockierung von Adhäsionsmolekülen oder die gleichzeitige Hemmung der Plasmazell-Überlebensfaktoren BAFF und APRIL, z.B. mit dem Fusionsprotein Atacicept (TACI-Ig), kann über eine Inhibierung von BCMA ebenfalls zu einer Plasmazelldepletion führen (46, 105). Erste Studien mit Atacicept führten zu einer drastischen Senkung der Antikörpertiter, was auf eine sehr effiziente Depletion der Plasmazellen hinweist (106). Später konnte in einer randomisierten Studie mit Atacicept eine signifikante Verbesserung der Krankheitsaktivität erzielt werden, insbesondere bei Patienten mit initial hoher Krankheitsaktivität (107).

2. Eigene Arbeiten

2.1. Entwicklung und Normalisierung von sekundärer Autoimmunität nach autologer hämatopoetischer Stammzelltransplantation für SLE: Competition von Plasmazellen um Überlebensnischen?

Alexander T, Schneider S, Hoyer BF, Cheng Q, Thiel A, Ziemer S, Burmester GR, Arnold R, Radbruch A, Hiepe F.

Development and resolution of secondary autoimmunity after autologous haematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus: competition of plasma cells for survival niches?

Ann Rheum Dis. 2013 Jun;72(6):1102-4. doi: [10.1136/annrheumdis-2012-202729](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202729).

Die hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) greift grundlegend in das Immunsystem ein. Infolgedessen können verschiedene Arten von sekundären Autoimmunerkrankungen, hauptsächlich Autoimmunthyreoiditis und Autoimmunzytopenien, nach autologer HSZT auftreten. Retrospektive Studiendaten geben die Häufigkeit von sekundärer Autoimmunität nach Stammzelltransplantation für Autoimmunerkrankungen mit 2-14% an, wobei der SLE als Grunderkrankung sowie Einsatz von ATG oder Alemtuzumab bei der Konditionierung als mögliche Risikofaktoren identifiziert wurden (108, 109).

In dieser Publikation wurde der Fall eines 21-jährigen SLE-Patienten beschrieben, der 8 Monate nach autologer HSZT eine Faktor VIII Hemmkörper-Hämophilie entwickelte, obwohl sich der SLE in klinischer und serologischer Remission befand und die Immunsuppression beendet werden konnte. Phänotypische Untersuchungen wiesen auf eine Prädominanz von Gedächtnis-B-Zellen und drastische Expansion von zirkulierenden HLA-DR^{high} exprimierenden Plasmablasten hin, darunter vermutlich auch solche, die Autoantikörper gegen Faktor VIII (Faktor VIII-Inhibitor) sezernieren. Die Hämophilie war im Verlauf refraktär auf hochdosierte Glukokortikoide, Plasmapheresen, Immunadsorption, Cyclophosphamid und Rituximab, was darauf hindeutet, dass der Faktor-VIII Inhibitor von langlebigen Plasmazellen im Knochenmark produziert wurde. Überraschenderweise normalisierte sich die Hämophilie später spontan, als sich 36 Monate nach Stammzelltransplantation ein Schub des SLE entwickelte. Dabei entwickelten sich die Autoantikörper-Titer reziprokal, d.h. mit Anstieg der SLE-assoziierten antinukleären Antikörper mit Spezifität für Doppelstrang-DNA, RNP und Sm, die dem Krankheitsschub ca. 6 Monate vorausgingen, kam es zu einem kontinuierlichen Abfall des Faktor VIII-Inhibitors, bis hin zur kompletten Normalisierung.

Diese Daten deuten darauf hin, dass die Normalisierung der Faktor VIII Hemmkörper-Hämophilie möglicherweise durch eine Verdrängung der Faktor VIII-spezifischen Plasmazellen durch die große Anzahl wiederkehrender SLE-spezifischer Plasmablasten im

Knochenmark vermittelt wurde. Eine wahrscheinlich zugrunde liegende Konkurrenz von Plasmazellen um Überlebensnischen wurde im Vorfeld eindrucksvoll im Rahmen einer Impfstudie nachgewiesen (110). Hier waren 7 Tage nach Tetanus (TT)-Vakzinierung neben neu generierten TT-spezifischen Plasmablasten im peripheren Blut auch langlebige Plasmazellen mit einem charakteristischen CD20⁻/CD27^{high}/HLA-DR^{low} Phänotyp nachweisbar. Ein ähnliches Erscheinungsbild boten die zirkulierenden Plasmazellen bei unserem Patienten unmittelbar vor Normalisierung der Hemmkörper-Hämophile, d.h. die nachweisbar erhöhten Frequenzen von zirkulierenden HLA-DR^{low} Plasmazellen repräsentierten möglicherweise aus dem Knochenmark verdrängte FVIII-spezifische Plasmazellen. Zum Zeitpunkt der Lupus-Reaktivierung waren die meisten Plasmazellen im peripheren Blut dann dsDNA-spezifisch und boten einen HLA-DR^{high}-Phänotyp, charakteristisch für neu generierte Plasmablasten (16, 47). Unsere Daten unterstützen ein Modell, bei dem die Normalisierung von sekundärer Autoimmunität nach autologer Stammzelltransplantation durch die Konkurrenz von Plasmazellen um Überlebensnischen im Knochenmark vermittelt wurde.

Insgesamt untermauern diese Ergebnisse das Konzept der Plasmazellkonkurrenz um Überlebensnischen (36) und weisen eindrucksvoll auf die Rolle von langlebigen Plasmazellen bei der Entwicklung und Aufrechterhaltung von systemischer sekundärer Autoimmunität hin. Die genauen Mechanismen, die zur Entwicklung von sekundären Autoimmunerkrankungen beitragen, sind noch nicht vollständig verstanden. Es ist aber anzunehmen, dass die freigewordenen Plasmazellnischen nach Konditionierung mit ATG hierfür ein Risiko darstellen, da diese durch neu generierte Plasmablasten schnell besetzt werden können, möglicherweise begünstigt durch erhöhte BAFF-Level im Serum nach B-Zell-Depletion (111) oder durch eine Dysbalance zwischen neu generierten autoreaktiven B-Zellen und regulatorischen T-Zellen im Rahmen der Immunrestitution (109).

2.2. Der Proteasom-Inhibitor Bortezomib depletiert Plasmazellen und verbessert klinische Manifestationen bei refraktärem SLE

Alexander T, Sarfert R, Klotsche J, Kühl AA, Rubbert-Roth A, Lorenz HM, Rech J, Hoyer BF, Cheng Q, Waka A, Taddeo A, Wiesener M, Schett G, Burmester GR, Radbruch A, Hiepe F*, Voll RE*.

The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and ameliorates clinical manifestations of refractory systemic lupus erythematosus

Ann Rheum Dis. 2015 Jul;74(7):1474-8. doi: [10.1136/annrheumdis-2014-206016](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206016).

Die Resistenz von langlebigen Plasmazellen gegen konventionelle und B-Zell-gerichtete Therapien stellt eine therapeutische Herausforderung bei antikörpervermittelten Autoimmunerkrankungen wie dem SLE dar. Die Proteasom-Inhibition zählt zu den vielversprechendsten therapeutischen Ansätzen zur Plasmazelldepletion, da diese Strategie nachweislich bei der malignen Plasmazellerkrankung Multiples Myelom effektiv ist (66).

Auf dieser Grundlage und basierend auf erfolgversprechenden Studienergebnissen bei murinem Lupus (70) wurde im Rahmen der hier durchgeführten Studie erstmals der therapeutische Einsatz des Proteasom-Inhibitors Bortezomib bei Patienten mit SLE untersucht. Hierbei handelte es sich um eine prospektive, multizentrische Kohortenstudie bei der 12 SLE-Patienten deutschlandweit mit durchschnittlich zwei Zyklen mit 1.3mg/m² intravenösem Bortezomib behandelt wurden. Alle Patienten wiesen dauerhaft erhöhte Anti-dsDNA-Antikörper im Serum auf und boten ein unzureichendes Ansprechen auf konventionelle und teilweise experimentelle Therapien, einschließlich Rituximab bei 8 Patienten. Die Krankheitsaktivität wurde mit Hilfe des SLEDAI-2K-Scores bewertet, die Serumkonzentrationen von Anti-dsDNA-Autoantikörpern und protektiven, Vakzin-induzierten Antikörpern mittels ELISA bestimmt. Ergänzend wurden durchflusszytometrische Untersuchungen zur Charakterisierung von zirkulierenden B-Zellen und Plasmazellen durchgeführt.

Unter Proteasom-Inhibition mit Bortezomib kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Krankheitsaktivität mit Reduktion des SLEDAI-2K von durchschnittlich 14 zu Behandlungsbeginn auf 8 nach der letzten Bortezomib-Infusion. Die Krankheitsaktivität blieb im Nachbeobachtungszeitraum von 3 Monaten trotz Reduktion der durchschnittlichen Prednisolontagesdosis von 20mg auf 8,75mg stabil. Bei 7 Patienten kam es im Verlauf zu einem Ansprechen auf Therapien, die im Vorfeld nur unzureichend wirksam waren. Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse waren meist leicht oder moderat, führten aber bei sieben Patienten zum vorzeitigen Absetzen von Bortezomib. Die günstigen klinischen Effekte der Proteasom-Inhibition waren assoziiert mit einem signifikanten Anstieg der Serumkomplementwerte für C3 und einer Reduktion der Anti-dsDNA-Antikörper von

durchschnittlich 366,5 U/ml zu Studienbeginn auf 112,5 U/ml nach dem letzten Bortezomib-Zyklus. Außerdem kam es zu einer signifikanten Reduktion von Autoantikörpern, die gegen extrahierbare nukleäre Antigene wie Sm, RNP/Sm und Ro/SSA gerichtet sind und von denen man annimmt, dass sie von langlebigen Plasmazellen sezerniert werden. Begleitend kam es zu einem Abfall der Vakzin-induzierten protektiven Antikörpertiter, die von langlebigen Plasmazellen generiert werden, um ca. 30%. Durchflusszytometrische Analysen wiesen einen signifikanten Abfall von zirkulierenden Plasmablasten von ca. 50% nach. Zusätzlich konnte eine Reduktion der Interferon-alpha Aktivität nachgewiesen werden, gemessen an einem signifikanten Abfall des Surrogat-Markers SIGLEC-1 auf Monozyten (112).

Zusammenfassend war die Proteasom-Inhibition mit Bortezomib bei SLE-Patienten mit einer therapeutisch relevanten Depletion von autoreaktiven Plasmazellen verbunden. Zusätzliche immunologische Effekte beinhalteten eine Hemmung der Typ-I-IFN-Aktivität, entweder direkt durch Blockade des anti-apoptotischen NF- κ B oder indirekt durch Reduktion von Immunkomplexen, die auch IFN-I induzieren können (15). Insgesamt stellt die Proteasom-Inhibition somit eine vielversprechende therapeutische Option für serologisch aktive SLE Patienten dar, die nur unzureichend auf konventionelle Therapien ansprechen. Aufgrund des schnellen Ansprechens hat die Proteasom-Inhibition somit zukünftig möglicherweise einen Stellenwert als Induktionstherapie bei Patienten mit therapierefraktärem SLE. Allerdings sind weitere klinische Studien erforderlich, um die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Proteasom-Inhibitoren zu untersuchen. Aufgrund der beobachteten Bortezomib-assoziierten Toxizität ist dabei künftig auf Proteasom-Inhibitoren der neueren Generation zurückzugreifen.

2.3. Proteasom-Inhibition mit Bortezomib bei SLE induziert eine therapeutisch-relevante Depletion von Plasmazellen, eliminiert aber nicht deren Vorläuferzellen

Alexander T, Cheng Q, Klotsche J, Khodadadi L, Waka A, Biesen R, Hoyer BF, Burmester GR, Radbruch A, Hiepe F.

Proteasome inhibition with bortezomib induces a therapeutically relevant depletion of plasma cells in SLE but does not target their precursors.

Eur J Immunol. 2018 Sep;48(9):1573-1579. doi: [10.1002/eji.201847492](https://doi.org/10.1002/eji.201847492).

Die therapeutische Relevanz einer Plasmazelldepletion mit Proteasom-Inhibitoren beim SLE wurde bereits eindrucksvoll in präklinischen (70) und ersten klinischen Beobachtungen (113) nachgewiesen. Die zugrunde liegenden zellulären Wirkmechanismen beim SLE waren hierbei jedoch noch nicht vollständig verstanden. Ziel der Studie war es daher, die Effekte von Bortezomib auf einzelne Immunzellkompartimente genauer zu untersuchen. Eingeschlossen in diese Untersuchungen wurden 8 SLE-Patienten die zwischen 2009 und 2012 durchschnittlich zwei Zyklen einer intravenösen Bortezomib-Therapie an der Charité – Universitätsmedizin erhielten. Alle Patienten wiesen eine deutliche Besserung der Krankheitsaktivität auf mit einer Reduktion des SLEDAI-2K-Scores von durchschnittlich 13 zu Studienbeginn auf 4 nach dem letzten Bortezomib-Zyklus. Lymphozyten-Subpopulationen des peripheren Blutes und aus dem Knochenmark wurden durchflusszytometrisch charakterisiert. Die Analyse von Anti-dsDNA-Antikörpern (Orgentec, Deutschland), Anti-Nukleosomen- und Anti-Ro/SSA-Autoantikörpern (EUROIMMUNE AG, Deutschland) und des B-Zell-aktivierenden Faktors (BAFF, R&D Systems) erfolgte mit ELISA.

Unter Proteasom-Inhibition war eine signifikante Reduktion der Antikörpertiter gegen dsDNA (58,7%), Nukleosomen (32,1%) und Ro/SSA (14,0%) im Vergleich zum Ausgangswert nachweisbar. Signifikante Abnahmen wurden auch für die Gesamt-Immunglobulinspiegel festgestellt, die für IgM (34,0%) und IgA (34,2%) stärker ausgeprägt waren als für IgG (15,6%). Die absoluten Zahlen für CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen und CD20⁺ B-Zellen änderten sich unter Proteasom-Inhibition nicht signifikant. Auch ihr Phänotyp in Bezug auf die Koexpression von CD45RA/CCR7 bzw. IgD/CD27 blieb unter Bortezomib-Therapie weitgehend unverändert. Im Gegensatz dazu nahm die Anzahl der zirkulierenden CD19⁺CD20⁺CD27^{high} Plasmazellen unter Bortezomib-Behandlung kontinuierlich um durchschnittlich 54,4% ab. Dies betraf sowohl kurzlebige HLA-DR^{high}, als auch langlebige HLA-DR^{low} Plasmazellen im peripheren Blut. In gleicher Weise waren auch Plasmazellen mit mukosalem Phänotyp, d.h. IgA-sezernierende Plasmazellen, bei untersuchten Patienten signifikant um durchschnittlich 42,6% reduziert. Die Analyse von CD38⁺CD138⁺ Plasmazellen im Knochenmark bei einem Patienten zeigte eine Reduktion um ca. 50%. Dies betraf neben CD19⁺ Plasmazellen auch eine kürzlich beschriebene CD19-negative Plasmazell-Population, die im Gegensatz zu ihren CD19⁺ Pendanten einen ausgereifteren Phänotyp aufweisen (49). Obwohl effizient depletiert, war die

Neubildung von Plasmazellen nach der Proteasom-Inhibition sehr schnell nachweisbar. Innerhalb von zehn Tagen nach der letzten Bortezomib-Gabe stieg ihre Anzahl im Blut signifikant an, ein Effekt, der für phänotypisch kurzlebige (HLA-DR^{high}) Plasmablasten stärker ausgeprägt war als für langlebige (HLA-DR^{low}) Plasmazellen. Interessanterweise war die Neubildung von Plasmablasten begleitet von einem fast 50%igen Anstieg der Serumspiegel für den B-Zell-aktivierenden Faktor (BAFF) und mit einem konsistenten Anstieg der Anti-dsDNA-Antikörperspiegel im Serum. Um die Regeneration der Plasmazellen aus ihren Vorläufer-B-Zellen zu verhindern, erhielt ein Patient zusätzlich zu einem Zyklus Bortezomib auch 2-malig 1000mg Rituximab. Diese Kombinationsbehandlung war mit einer deutlichen und anhaltenden Reduktion sowohl der zirkulierenden Plasmablasten, als auch der Anti-dsDNA-Antikörper im Serum, verbunden.

Zusammenfassend konnten wir demonstrieren, dass die Behandlung mit Bortezomib bei Patienten mit SLE zwar eine therapeutische Depletion von kurz- und langlebigen Plasmazellen induziert, aber eine Neubildung von Plasmablasten nicht verhindern kann, da Bortezomib scheinbar keinen relevanten Effekt auf deren Vorläuferzellen, den B-Zellen, hat. Insgesamt bestätigen diese Daten die therapeutische Relevanz der Plasmazelldepletion beim SLE, unterstreichen aber auch, dass Plasmazell-gerichtete Therapien zukünftig mit B-Zell-gerichteten Therapien kombiniert werden sollten, um eine nachhaltige Remission bei systemischer Autoimmunität zu erzielen. Prinzipiell käme hierfür neben einer Immunsuppression entweder eine Therapie mit dem gegen löslichen BAFF-gerichteten Antikörper Belimumab oder Rituximab in Frage.

2.4. Bortezomib in Kombination mit kontinuierlicher B-Zell-Depletion führt zu anhaltender Plasmazelldepletion und Verbesserung der Lupusnephritis in NZB/W F1-Mäusen

Khodadadi L, Cheng Q, **Alexander T**, Sercan-Alp Ö, Klotsche J, Radbruch A, Hiepe F, Hoyer BF, Taddeo A.

Bortezomib Plus Continuous B Cell Depletion Results in Sustained Plasma Cell Depletion and Amelioration of Lupus Nephritis in NZB/W F1 Mice.

PLoS One. 2015 Aug 7;10(8):e0135081. doi: [10.1371/journal.pone.0135081](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135081).

Obwohl sich der Einsatz des Proteasom-Inhibitors Bortezomib in Studien als hocheffektiv in der Plasmazelldepletion und therapeutisch wirksam beim SLE erwiesen hat, wurde sowohl im tierexperimentellen als auch humanen Lupus beobachtet, dass nach Beendigung der Therapie Plasmazellen schnell regenerierten, verbunden mit einem Anstieg von Anti-dsDNA-Antikörpern im Serum (70, 113, 114). Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, in einem Mausmodell des Lupus eine effiziente Kombinationstherapie zu identifizieren, die nach erfolgreicher Plasmazelldepletion das Potential hat, deren Regeneration anhaltend zu unterbinden. Dabei wurden NZB/W F1-Mäuse mit Kombinationstherapien aus Bortezomib mit Anti-CD20-Antikörpern und Anti-LFA-1/Anti-VLA-4 blockierenden Antikörpern behandelt. Kurz- und langlebige Plasmazellen einschließlich autoreaktiver Zellen in Knochenmark und Milz wurden sieben Tage nach der Behandlung mittels Durchflusszytometrie und ELISPOT-Assay analysiert und der Effekt auf die Krankheitsaktivität überwacht.

Zunächst wurde untersucht, welche Strategie am effektivsten ist, um autoreaktive Plasmazellen im murinen Lupus zu depletieren. Hierfür wurden 22 Wochen alte weibliche NZB/W F1-Mäuse mit a) PBS, b) Anti-CD20, c) Anti-CD20 plus Anti-LFA-1/Anti-VLA-4 blockierenden Antikörpern, d) Anti-CD20 plus Bortezomib oder e) Anti-CD20 kombiniert mit Bortezomib und mit Anti-LFA-1/Anti-VLA-4 Antikörpern behandelt. Von allen getesteten Ansätzen war eine Therapie mit Anti-CD20 Antikörpern in Kombination mit Bortezomib im Vergleich zu den anderen getesteten Ansätzen am effektivsten bei der Depletion von kurz- und langlebigen Plasmazellen.

Unsere Vorarbeiten wiesen darauf hin, dass die nachhaltige therapeutische Eliminierung autoreaktiver Plasmazellen sowohl die Depletion dieser Zellen als auch die Hemmung ihrer Neubildung durch eine Erhaltungstherapie erfordert, die Plasmazell-Vorläuferzellen depletiert und ihre Differenzierung in langlebige Plasmazellen verhindert (52). Um diese Hypothese weiter zu untersuchen und zu analysieren, inwiefern die Plasmazelldepletion den Beginn und das Fortschreiten der Erkrankung beeinflusst, erfolgte eine Behandlung von NZB/W F1-Mäuse wie folgt: a) unbehandelte Kontrollgruppe, b) kurzzeitige Depletion von B- und Plasmazellen mit Anti-CD20 plus Bortezomib, c) Anti-CD20-Antikörper oder d) Behandlung wie Gruppe b gefolgt von kontinuierlicher B-Zell-Depletion mit Anti-CD20-Antikörpern. Nach der Depletionstherapie sanken die Anti-dsDNA-Antikörperspiegel in allen behandelten Gruppen signifikant, blieben aber nur in der Gruppe mit Plasmazelldepletion durch Bortezomib mit kontinuierlicher B-Zell-Depletion mit Anti-

CD20-Antikörpern signifikant erniedrigt. Im Vergleich zu unbehandelten Mäusen zeigte diese Gruppe eine signifikante Verzögerung des Auftretens von Proteinurie sowie ein verbessertes Überleben.

Zusammenfassend konnte nachgewiesen werden, dass eine kontinuierliche B-Zelldepletion nach initialer Plasmazelldepletion mit Bortezomib die Autoantikörperwerte signifikant senkte, die Nephritis verbesserte und das Überleben in NZB/W F1-Mäusen verlängerte. Diese Studie liefert wichtige neue Informationen zu kombinierten B- und Plasmazell-gerichteten Therapieansätzen beim SLE und unterstreicht, dass eine Eliminierung autoreaktiver langlebiger Plasmazellen in Kombination mit kontinuierlicher Depletion ihrer Vorläufer B-Zellen eine Neubildung autoreaktiver Plasmazellen wirksam verhindern kann, was zukünftig eine zukunftssträchtige Behandlungsstrategie für SLE und andere Autoantikörper-vermittelte Erkrankungen darstellen könnte.

2.5. Targeting von CD38 mit Daratumumab bei Patienten mit therapieresistentem SLE

Ostendorf L, Burns M, Durek P, Gitta AE, Heinrich F, Garantziotis P, Enghard P, Richter U, Biesen R, Schneider U, Knebel F, Burmester G, Radbruch A, Mei HE, Mashreghi F, Hiepe F, **Alexander T.**

Targeting CD38 in Systemic Lupus Erythematosus.

N Engl J Med. 2020 Sep 17;383(12):1149-1155. doi: [10.1056/NEJMoa2023325](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023325).

Die Relevanz einer therapeutischen Depletion langlebiger Plasmazellen beim SLE wurde bereits in präklinischen Modellen nachgewiesen (52, 70) und in klinischen Studien mit dem Proteasom-Inhibitor Bortezomib weiter untermauert, der zwar einen erheblichen therapeutischen Nutzen bietet, aber auch mit beträchtlicher Toxizität verbunden sein kann (113, 115). Hier bietet CD38 als therapeutisches Zielmolekül prinzipiell eine erfolgversprechende therapeutische Alternative. CD38 ist ein Glykoprotein mit ektoenzymatischen Funktionen, das auf Plasmazellen stark exprimiert wird (78, 79). Der gegen CD38 gerichtete monoklonale Antikörper Daratumumab führte in Vorstudien zu einer signifikanten Depletion maligner Plasmazellen im Knochenmark und ist für die Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassen (80). Basierend auf diesen Überlegungen behandelten wir zwei SLE Patientinnen mit vier wöchentlichen Infusionen von 16mg/kg Daratumumab behandelt, die im Vorfeld unzureichend auf verschiedene immunsuppressive oder B-Zellgerichtete Therapien ansprachen. Als Erhaltungstherapie wurde jeweils 4 Monate nach Beginn der Daratumumab-Zyklen eine Therapie mit Belimumab begonnen, um der Regeneration autoreaktiver Plasmablasten entgegenzuwirken.

Daratumumab induzierte eine signifikante Reduktion der pathogenen Anti-dsDNA-Antikörper, die trotz der Vortherapien stabil erhöht geblieben waren, als auch der Vakzin-induzierten Antikörper um ca. 60%, was auf eine effektive Depletion der langlebigen Plasmazellen hindeutet. Dies war assoziiert mit einer relevanten Verbesserung verschiedener Krankheitsmanifestationen, einschließlich Lupusnephritis, Perikarditis, Arthritis, autoimmunhämolytischer Anämie und mukokutaner Symptomatik. Die Verträglichkeit war insgesamt sehr gut; es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse oder Infektionen beobachtet trotz Hypogammaglobulinämie bei einer Patientin, die durch IVIG substituiert wurde.

Neben der Plasmazelldepletion wiesen integrative *in vitro* Analysen auf weitere Effekte hin, die zur Wirksamkeit von Daratumumab beigetragen haben könnten. Erstens war mittels Durchflusszytometrie und Einzelzell-RNA-Sequenzierung ein Rückgang der Typ-I-IFN-Aktivität nachweisbar, was möglicherweise auf eine nachweisbare Reduktion von plasmazytoiden dendritischen Zellen (pDC) zurückzuführen ist, die als Hauptquelle von Typ-I IFN gelten (116). Zweitens kam es zu einer Abnahme von zirkulierenden CD19⁺ B-Zellen um

ca. 50% und es gab keine Hinweise auf eine Expansion von zirkulierenden Plasmablasten nach Beendigung der Therapie, wie sie nach einer Bortezomib-Behandlung beobachtet wurde (114), was auf eine positive Wirkung von Daratumumab auf das autoreaktive B-Zell-Kompartiment hindeutet. Drittens führte die Behandlung mit Daratumumab zu einer bemerkenswerten Modulation des Transkriptionsprofils von CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen, insbesondere zur Herunterregulierung von Gentranskripten, die mit chronischer Aktivierung und Stimulation assoziiert sind. Insgesamt ist die klinische Bedeutung der CD38-Expressionsdichte von Immunzell-Subpopulationen noch unklar. Ihr Beitrag für den therapeutischen Effekt von Daratumumab beim SLE sollte daher in Folgestudien genauer untersucht werden.

Zusammenfassend konnte demonstriert werden, dass die Behandlung mit Daratumumab bei Patienten mit SLE zu therapeutisch relevanten klinischen und serologischen Effekten bei geringer Toxizität führte und somit eine zukünftige Rolle als Induktionstherapie bei refraktären Patienten mit anhaltender klinischer und serologischer Aktivität haben könnte. Die positiven klinischen Effekte durch Daratumumab sind hauptsächlich, aber nicht ausschließlich, auf eine Depletion autoreaktiver Plasmazellen zurückzuführen. Auch andere CD38-exprimierende Immunzell-Subpopulationen, die beim SLE von pathogenetischer Relevanz sind, z.B. pDC, B- und T-Zellen, sind möglicherweise durch Daratumumab therapeutisch günstig beeinflusst und sollten bei Folgestudien im Fokus wissenschaftlicher Begleituntersuchen stehen.

3. Diskussion

3.1. Langlebige Gedächtnis-Plasmazellen und humorales autoreaktives Gedächtnis

Plasmazellen stellen ein Endstadium der B-Zell-Differenzierung dar, nachdem aktivierte B-Lymphozyten durch Antigen-Stimulation zur Antikörpersekretion übergehen. Als langlebige Gedächtnis-Plasmazellen, insbesondere solche, die im Knochenmark angesiedelt sind, bilden sie eine unabhängige Komponente des immunologischen Gedächtnisses (37). Plasmazellen können langfristig, teilweise sogar lebenslang persistieren und kontinuierlich Antikörper sezernieren, wodurch sie ein humorales Gedächtnis mit Schutz gegen wiederholt auftretende Krankheitserreger bieten (38). Mit Sekretionsraten von bis zu 10.000 Antikörpern pro Zelle und Sekunde reichen schon wenige spezifische Gedächtnisplasmazellen aus, um eine Protektion gegen einen bestimmten Krankheitserreger zu gewährleisten. In der Gedächtnisphase der Immunantwort nisten die meisten dieser Gedächtnis-Plasmazellen in spezialisierten Nischen im Knochenmark, während einige in der Milz verbleiben, wo sie unabhängig von B-Zellaktivierung oder T-Zellhilfe persistieren (36).

Vergleichbar mit Immunreaktionen im Rahmen einer protektiven Immunantwort kommt es bei systemischen Autoimmunerkrankungen durch Aktivierung autoreaktiver B-Zellen zur Entwicklung langlebiger autoreaktiver Gedächtnis-Plasmazellen. Diese Plasmazellen sind in Überlebensnischen im Knochenmark, aber auch im entzündeten Gewebe nachweisbar, z.B. bei Lupus-Nephritis in der Niere (117-119) und bei Multipler Sklerose im zentralen Nervensystem (120). Bei NZB/W-Mäusen, aber auch bei SLE-Patienten und Patienten mit rheumatoider Arthritis entwickeln sich diese Gedächtnis-Plasmazellen schon früh im Krankheitsverlauf und produzieren kontinuierlich Autoantikörper, sogar vor dem Ausbruch der Erkrankung (19, 52, 121). Aufgrund ihrer Langlebigkeit und Persistenz tragen Gedächtnis-Plasmazellen zur Chronizität von systemischen Autoimmunerkrankungen bei und stellen somit ein attraktives therapeutisches Target dar (50).

3.2. Elimination langlebiger Plasmazellen als therapeutische Herausforderung

Der Nachweis langlebiger autoreaktiver Gedächtnis-Plasmazellen beim Lupus gelang in Vorarbeiten unserer Arbeitsgruppe im NZB/W Mausmodell. Mit Hilfe einer speziellen Färbemethode, der BrdU (Bromodesoxyuridin)-Färbung, konnte gezeigt werden, dass ca. 70% der Plasmazellen im Knochenmark kein BrdU inkorporieren und somit nicht proliferieren, aber kontinuierlich Autoantikörper sezernieren (18). Gleichzeitig konnte nachgewiesen werden, dass diese Gedächtnis-Plasmazellen im Gegensatz zu BrdU-inkorporierenden, proliferierenden, kurzlebigen Plasmablasten unter Therapie mit hochdosierten Glukokortikoiden und Cyclophosphamid nicht eliminiert werden konnten (18), was in

Folgestudien bestätigt werden konnte (51, 52). Diese Beobachtung sind kongruent mit Daten aus Therapiestudien von SLE-Patienten mit Cyclophosphamid und Mycophenolat-Mofetil, bei der zwar eine Reduktion, aber keine vollständige Normalisierung von Autoantikörpern in Serum erzielt werden konnte (122, 123).

Auch B-Zell-gerichtete Therapieverfahren haben nicht das Potential, Gedächtnis-Plasmazellen zu depletieren, weil diese kein CD20 auf der Oberfläche exprimieren und im Knochenmark teilweise sogar CD19-negativ sind (49). So konnten wir in Vorarbeiten im NZB/W Mausmodell des SLE nachweisen, dass eine Anti-CD20 Therapie zwar mit einer nahezu vollständigen Elimination von B-Zellen im Knochenmark verbunden war, aber nahezu keinen Einfluss auf die Anzahl Anti-dsDNA-sezernierender Plasmazellen hatte (124). Auch bei Patienten mit SLE ist unter Rituximab-Therapie nur ein inkompletter Abfall von Autoantikörpern nachweisbar, sogar in Kombination mit Cyclophosphamid (125). Die Resistenz von Gedächtnis-Plasmazellen auf B-Zell-gerichtete Therapien spiegelt sich auch in einer Persistenz von Impfantikörpern wider, wie Daten aus Therapiestudien mit Rituximab (126) und den gegen BAFF gerichteten Antikörper Belimumab (127) zeigten. Diese Daten decken sich auch mit Ergebnissen experimenteller Untersuchungen bei Rhesusaffen, die eine kontinuierliche Antikörperreaktionen auf mehrere Virus- und Impfstoffantigene über Jahre hinweg trotz anhaltender Depletion von B-Zellen nachwies (128).

3.3. Therapeutische Relevanz einer Plasmazelldepletion bei SLE

Langlebige autoreaktive Plasmazellen sind beim SLE im Knochenmark und entzündetem Gewebe nachweisbar. Sind sie aber auch maßgeblich an der Immunpathogenese des SLE beteiligt und stellen somit ein relevantes therapeutisches Target dar? Zur Klärung dieser Frage erfolgte in unseren Vorarbeiten ein adoptiver Transfer von autoreaktiven Plasmazellen im Mausmodell. Dabei wurden autoreaktive Plasmazellen aus der Milz von erkrankten NZB/W Mäusen in immundefiziente RAG1 "knock-out" Mäuse (RAG -/-) transferiert, bei denen Immunzellen (einschließlich B- und Plasmazellen) fehlen. Nach dem Zelltransfer ließen sich im Knochenmark der RAG1-/- Mäuse ausschließlich langlebige Plasmazellen nachweisen. Die Mäuse entwickelten Anti-dsDNA-Autoantikörper im Serum und eine Immunkomplexnephritis mit C1q-, C3-, IgG- und IgM-Ablagerungen und relevanter Proteinurie (129). Diese Daten demonstrieren eindrücklich, dass der alleinige Transfer von Gedächtnis-Plasmazellen ausreicht, um eine Autoantikörper-vermittelte Entzündungsreaktion von erkrankten auf gesunde Mäuse zu übertragen.

Die Relevanz von langlebigen Plasmazellen in der Immunpathogenese des SLE ergab sich auch aus unseren Vorarbeiten zur autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation beim SLE. Insgesamt gelang dabei der „Proof-of-Concept“, dass für langanhaltende

Remissionen eine Eradikation des autoreaktiven Gedächtnisses, einschließlich langlebiger Plasmazellen, erforderlich ist. Bei dieser Behandlung sind studienübergreifend therapiefreie Remissionen von ca. 50-60% nach 5 Jahren erzielt worden (55, 56, 130). Eigene Vorarbeiten und Ergebnisse aus anderen Zentren demonstrieren, dass die klinischen Remissionen nach Immunablation mit Cyclophosphamid und ATG beim SLE nicht nur mit einer drastischen Reduktion von Autoantikörpern, sondern auch von Vakzin-induzierten Antikörpern und Antiphospholipid-Antikörpern im Serum assoziiert sind, die von langlebigen Plasmazellen sezerniert werden (57, 58, 131). Dies ist auf die im Konditionierungsregime enthaltene Therapie mit ATG zurückzuführen, einem polyklonalen Antikörper der nicht nur, wie ursprünglich vermutet, gegen T-Zellen gerichtet ist, sondern auch das Potential hat, Plasmazellen zu depletieren (61). Aufgrund dieser Erkenntnisse rückten langlebige Plasmazellen endgültig in den Mittelpunkt neuer therapeutischer Konzepte (53). Aufgrund der immer noch verhältnismäßig hohen Transplantations-assoziierten Mortalität und anderen Komplikationen, wie der Entwicklung von sekundären Autoimmunerkrankungen (59, 109), bleibt diese Zelltherapie weiterhin nur Patienten mit refraktärem Erkrankungsverlauf vorbehalten (132). Folglich sind für langanhaltende Remissionen beim SLE und anderen systemischen Autoimmunerkrankungen innovative, zielgerichtete Plasmazell-depletierende Therapieansätze erforderlich.

3.4. Bortezomib und Daratumumab sind erfolversprechende Therapieansätze zur Depletion pathogener Plasmazellen bei SLE

Zu den vielversprechendsten therapeutischen Ansätzen zur Plasmazelldepletion gehören Proteasom-Inhibitoren und gegen CD38 gerichtete monoklonale Antikörper, die nachweislich mit einer Eradikation von Plasmazellen verbunden sind und für die Behandlung des Multiplen Myeloms zugelassen sind (66, 80). Auf dieser Grundlage und basierend auf positiven Studienergebnissen im Lupus-Mausmodell (70) erhielten zwölf SLE-Patienten in einer multizentrischen Investigator-initiierten Kohortenstudie deutschlandweit durchschnittlich zwei Zyklen mit 1.3mg/m² intravenösem Bortezomib, einem Proteasom-Inhibitor der ersten Generation (65). Hierunter kam es nicht nur zu einer Reduktion von Anti-dsDNA-Antikörpern im Serum um durchschnittlich ca. 60%, sondern auch zu einem Abfall von Impftitern gegen Tetanus und Masern um ca. 30%, was auf eine Depletion langlebiger Plasmazellen hindeutet (113). Tatsächlich konnten wir mittels durchflusszytometrischer Analysen eine Reduktion zirkulierender Plasmablasten um 55% und langlebiger Plasmazellen im Knochenmark um 50% nachweisen (114). Die Plasmazelldepletion im Rahmen der Proteasom-Inhibition ist hauptsächlich auf die Induktion der pro-apoptischen ungefalteten Proteinantwort (UPR) zurückzuführen, einer komplexen Stressreaktion von Zellen durch Akkumulation fehlerhaft

gefalteter Proteine im endoplasmatischen Retikulum (69). Zusätzliche biologische Effekte von Bortezomib beinhalten die Inhibition des anti-apoptotischen NF- κ B, einem Signaltransduktionsweg, der für das Plasmazellüberleben essentiell ist, wie kürzlich gezeigt werden konnte (43). Die Proteasom-Inhibition mit Bortezomib war bei den behandelten SLE-Patienten therapeutisch relevant; so konnte einerseits eine signifikante Verbesserung der Krankheitsaktivität mit Reduktion des SLEDAI-2K um ca. 50% erzielt werden, andererseits sprachen sieben Patienten nach Beendigung der Bortezomib-Zyklen auf Therapien an, die im Vorfeld nicht ausreichend wirksam waren. Ein Nachteil von Proteasom-Inhibitoren stellen häufig auftretende Nebenwirkungen wie Blutbildveränderungen, Infektionen oder Polyneuropathie dar (66). Auch in unserer Kohorte von SLE Patienten traten unerwünschte Ereignisse auf, die bei sieben Patienten zum vorzeitigen Absetzen von Bortezomib führten. Ähnliche Erfahrungen wurden in einer randomisierten Studie mit Bortezomib beim SLE in Japan (115) und einer schwedischen Kohortenstudie gemacht (133), die teilweise mit einem frühzeitigen Studienabbruch verbunden waren. Künftig könnte für experimentelle Therapieansätze auf Proteasom-Inhibitoren der neueren Generation zurückgegriffen werden. Es liegen diesbezüglich bereits erste positive Ergebnisse einer Phase Ib Studie mit dem Immunproteasom-Inhibitor KZR-616 beim SLE vor (134).

Als attraktive Therapiealternative zur Plasmazelldepletion beim SLE stehen Anti-CD38 monoklonale Antikörper, z.B. Daratumumab oder Isatuximab, zur Verfügung. Sie bieten im Vergleich zu Proteasom-Inhibitoren den Vorteil einer geringeren „off-target“ Toxizität, da das CD38-Molekül fast ausschließlich von Immunzellen, und hier am stärksten von Plasmazellen, exprimiert wird (78, 79) (Abbildung 4).

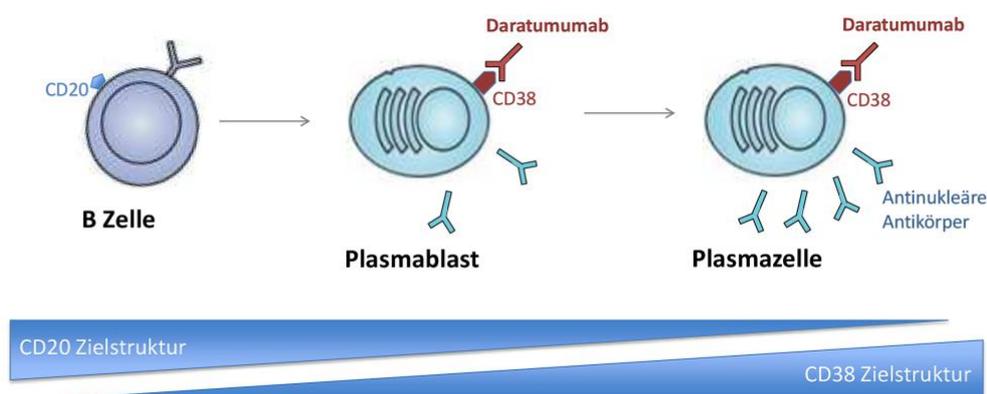


Abbildung 4: Langlebige Plasmazellen sind terminal differenzierte Zellen der B-Lymphozyten-Linie, die durch kontinuierliche Sekretion von Autoantikörpern, wie antinukleären Antikörper, zur Immunpathogenese des systemischen Lupus erythematoses (SLE) beitragen. Sie können durch monoklonale Anti-CD38-Antikörper wie Daratumumab angegriffen werden, sind jedoch gegenüber B-Zell-gerichteten Therapien gegen CD20 resistent. Abbildung vom Autor erstellt.

Erste Fallberichte zur Anwendung von Daratumumab bei autoimmunhämolytischer Anämie (82) und Antikörper-vermittelter Enzephalitis (84, 85) waren bereits erfolgversprechend. Auf dieser Grundlage behandelten wir zwei SLE Patientinnen mit aktiver klinischer und serologischer Erkrankung trotz verschiedener Vortherapien, mit vier wöchentlichen Daratumumab-Infusionen in der für Multiples Myelom zugelassenen Dosis von jeweils 16mg/kg Körpergewicht. Hierunter kam es zu einer signifikanten Reduktion der Anti-dsDNA-Antikörper um ca. 60%, der anti-Tetanus-Antikörper um 50% und der Immunglobulin-G Spiegel um ca. 30%, was auf eine suffiziente Depletion langlebiger Plasmazellen hinweist (135). Der Abfall der Immunglobulinspiegel unter Daratumumab in dieser kleinen Fallserie war vergleichbar mit jener, die unter Bortezomib erzielt wurde (Abbildung 5), jedoch bei geringer Toxizität. So traten im Beobachtungszeitraum von einem Jahr keine schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse auf. Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen, die bei Myelom-Patienten unter Daratumumab-Therapie beobachtet werden, zählen Infusionsreaktionen, Müdigkeit, Pyrexie, Durchfall und Infektionen der oberen Atemwege (80).

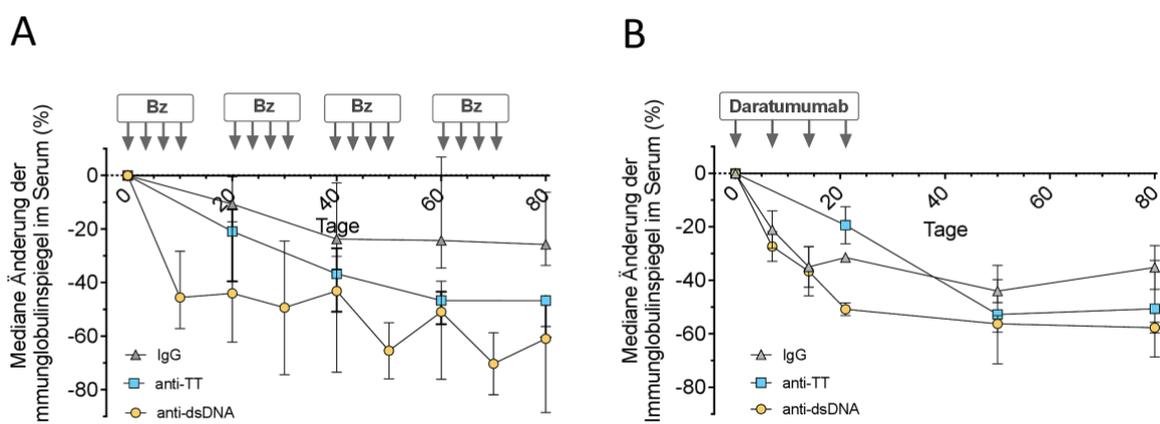


Abbildung 5: Reduktion der Immunglobulinspiegel im Serum für Gesamt Immunglobulin G (IgG), Anti-Tetanus-Toxoid Antikörper (TT) und Doppelstrang-DNA-Antikörper (Anti-dsDNA) unter Therapie mit A) 2-4 Zyklen (median 2) intravenösem 1.2mg/m² Bortezomib (Bz, n=8) und B) vier Daratumumab-Infusionen mit 16mg/kg (n=2). Abbildung vom Autor erstellt.

Die Daratumumab-Behandlung war bei beiden SLE-Patienten mit einer bemerkenswerten Verbesserung verschiedener Krankheitsmanifestationen, einschließlich Lupusnephritis, Perikarditis, hämolytischer Anämie, Arthritis und mukokutanen Symptomen, verbunden. Die Tatsache, dass der SLE bei beiden Patienten im Vorfeld refraktär gegenüber immunsuppressive und B-Zellen-gerichtete Therapien war, unterstreicht die therapeutische Relevanz einer gezielten Eradikation von langlebigen Plasmazellen beim SLE. Allerdings könnten weitere immunologische Effekte von Daratumumab für das günstige klinische Ansprechen mitverantwortlich sein. So konnten wir einerseits eine kurzfristige Depletion von plasmazytoiden dendritischen Zellen nachweisen, die auch sehr hoch CD38 exprimieren (78) und als Hauptquelle von Interferon-alpha gelten (116). Andererseits konnte mit Hilfe von

Einzelzell-RNA Sequenzierung demonstriert werden, dass die Daratumumab-Behandlung mit einer tiefgreifenden Veränderung des Transkriptionsprofils von zirkulierenden CD4⁺ und CD8⁺ T-Zellen verbunden war, insbesondere einer Herunterregulierung von Gentranskripten, die mit Aktivierung und wiederholter Antigen-Stimulation verbunden sind. Insgesamt bleibt die klinische Relevanz der Oberflächenexpression von CD38 auf Immunzellsubsets im Rahmen der Daratumumab-Therapie unklar und sollte im Fokus weiterer Untersuchungen stehen. Basierend auf diesen erfolgversprechenden Ergebnissen haben wir kürzlich eine Investigator-initiierte, offene Pilotstudie entwickelt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Daratumumab bei 10 SLE-Patienten zu untersuchen (NCT04810754).

3.5. Inhibition der Regeneration pathogener Plasmablasten nach therapeutischer Plasmazelldepletion

Neben der Depletion langlebiger pathogener Plasmazellen besteht eine besondere therapeutischen Herausforderung beim SLE in der Verhinderung einer Neubildung Anti-dsDNA-sezernierender Plasmablasten, wenn weiterhin autoreaktive B-Zellen aktiviert sind. So zeigten unsere Beobachtungen in der Therapie von SLE-Patienten mit Bortezomib eine Neubildung von zirkulierenden Plasmablasten bereits 10 Tage nach Beendigung der Proteasom-Inhibition, was jeweils mit einem Wiederanstieg von Anti-dsDNA-Antikörpern im Serum verbunden war (114). Diese Daten decken sich mit Studienergebnissen aus Bortezomib-Behandlungen in murinem Lupus aus Erlangen und unserer Arbeitsgruppe (52, 70). Für langanhaltenden therapeutische Effekte sind daher Konzepte erforderlich, die gleichzeitig autoreaktive Plasmazellen und deren Vorläufer-Zellen, den B-Zellen, einschließen. Hierfür erscheint eine Kombinationstherapie aus Plasmazelldepletion mit B-Zell-gerichteten Therapien erfolgversprechend. Wir konnten diesbezüglich bereits einen günstigen Effekt einer kontinuierlichen B-Zelldepletion mit Anti-CD20-Antikörpern nach vorheriger Plasmazelldepletion mit Bortezomib im Mausmodell nachweisen, woraus eine Verbesserung der Nephritis und des Überlebens der NZB/W-Mäuse im Vergleich zur alleinigen Bortezomib-Therapie resultierte (124). Ein ähnlicher Effekt zeichnete sich bei einem SLE-Patienten mit schwerer Lupus-Nephritis ab, der eine Kombinationstherapie aus Bortezomib mit 2-maliger Rituximab-Infusion erhielt und hierunter eine persistierende serologische und klinische Remission aufwies (114). Eine alternative Kombinationstherapie zur Plasmazelldepletion stellen gegen BAFF gerichtete Antikörper, z.B. Belimumab, dar. Die Rationale hierfür ergibt sich einerseits aus unseren Vorarbeiten, die einen Anstieg von BAFF im Serum nach Plasmazelldepletion zeigte (114), die nachweislich die Plasmazelldifferenzierung begünstigt und sogar mit Schüben von Autoimmunerkrankungen nach Rituximab in Verbindung gebracht wurde (111). Andererseits bietet eine BAFF-Inhibition im Vergleich zur kompletten B-

Zelldepletion mit Rituximab eine zielgerichtete Therapie mit weitestgehender Erhaltung des humoralen protektiven Gedächtnisses und einem spezifischen Effekt auf eine kürzlich beim SLE nachgewiesene autoreaktive CD11c^{high}T-Bet⁺ B-Zellpopulation, die eine erhöhte BAFF-Rezeptordichte aufweist (136). Tatsächlich konnte in einer kleinen schwedischen Fallserie beim SLE eine langanhaltende Remission unter Proteasom-Inhibition mit anschließender BAFF-Blockade durch Belimumab erzielt werden (137). Gleichmaßen konnte eine Erhaltungstherapie mit Belimumab im Anschluss an die Daratumumab-Therapie bei unseren behandelten SLE-Patienten Schübe der Erkrankung verhindern und war sogar mit einer weiteren Reduktion der Anti-dsDNA Antikörper im Serum verbunden (135). Insgesamt unterstützen diese Daten die Annahme, dass zur Remissionserhaltung beim SLE nach Plasmazelldepletion entweder immunsuppressive oder B-Zell-gerichtete Therapien erforderlich sind, um eine Regeneration von autoreaktiven Plasmazellen zu verhindern.

3.6. Ausblick – selektive Plasmazelldepletion und CAR-T-Zell-Therapie

Neue Plasmazell-gerichtete Therapien mit Proteasom-Inhibitoren bzw. anti-CD38-Antikörpern depletieren nicht nur Plasmazellen, die pathogene Autoantikörper sezernieren, sondern auch protektive, für die humorale Immunität wichtige, langlebige Plasmazellen. Hieraus kann eine humorale Immundefizienz mit erhöhter Infektionsanfälligkeit resultieren. Tatsächlich war eine Phase II Studie mit Atacicept (TACI-Ig) mit erhöhten Infektionsraten und teilweise fatalem Ausgang verbunden und musste vorzeitig abgebrochen werden (138). Hieraus entstand in unserer Arbeitsgruppe die Idee, eine Therapie zu entwickeln, die in der Lage ist selektiv nur solche Plasmazellen zu eliminieren, die pathogene Antikörper sezernieren. Der gewählte therapeutische Ansatz basiert auf einer so genannten Affinitätsmatrix-Technologie, die sich die Spezifität der sezernierten Antikörper zu Nutze macht (139). Dabei kommt ein Konjugat zum Einsatz, das aus einem Plasmazell-spezifischen Antikörper besteht, der chemisch an ein Ziel-Antigen gekoppelt ist. Nach Applikation dieser Affinitätsmatrix werden zunächst alle Plasmazellen mit dem Konjugat markiert. Plasmazellen im Knochenmark, die Antikörper gegen das auf dem Konjugat enthaltene Antigen sezernieren, gehen mittels CDC und ADCC in Apoptose, da die sezernierten Antikörper sofort mit dem Antigen des Konjugates auf der Zelloberfläche reagieren, wohingegen Plasmazellen mit anderer Antigen-Spezifität zwar durch die Affinitätsmatrix gebunden, aber nicht depletiert werden (Abbildung 6). Nach erfolgreich verlaufenen *ex vivo* Experimenten konnte bereits der „Proof-of-Concept“ im Mausmodell erbracht werden, dass nach Applikation einer Ovalbumin-Anti-CD138-Affinitätsmatrix eine Reduktion von Ovalbumin-spezifischen Plasmazellen im Knochenmark um 70% erzielt werden konnte (140). Aktuell wird die Technologie im experimentellen Mausmodell der Myasthenia gravis untersucht, um die therapeutische Relevanz der Autoantigen-spezifischen Depletion von Plasmazellen zu evaluieren. Prinzipiell kann diese Technologie für weitere Autoantikörper-

vermittelte Autoimmunerkrankungen zum Einsatz kommen. Dabei würden sich primär Autoimmunerkrankung anbieten, bei denen wenige, gut charakterisierte Autoantigene eine Rolle spielen, z.B. Pemphigus vulgaris, Antiphospholipid-Syndrom oder Hemmkörper-Hämophilie.

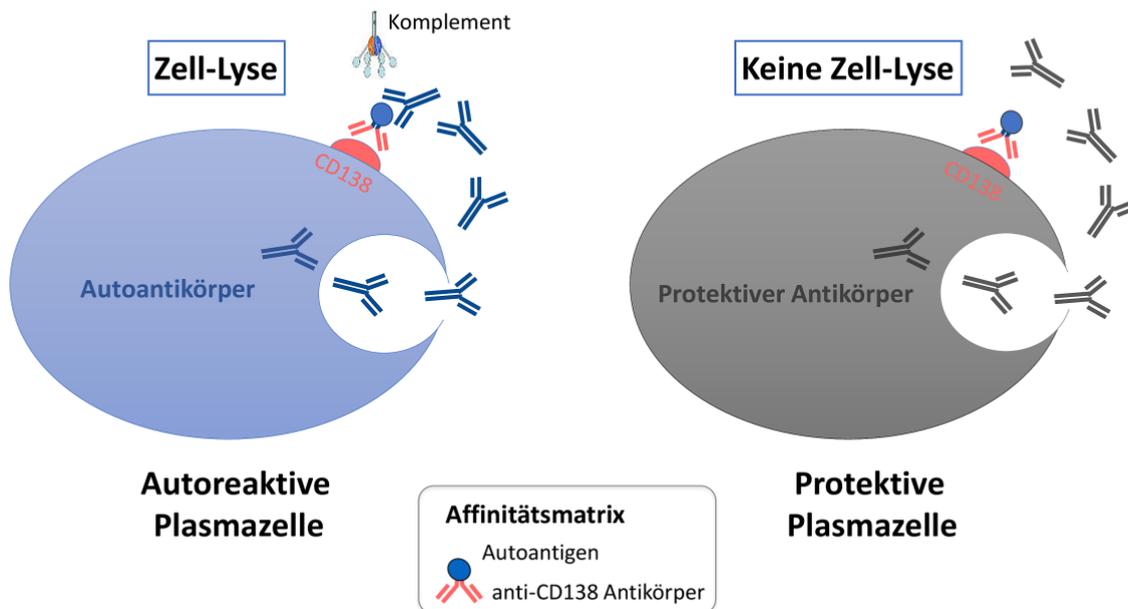


Abbildung 6: Prinzip der Autoantigen-spezifischen Depletion von Plasmazellen mit Hilfe der Affinitätsmatrix.
 Abbildung vom Autor erstellt.

Bei systemischen Autoimmunerkrankungen, bei denen viele verschiedene Autoantikörper eine Rolle spielen, wie z.B. SLE, ist die Affinitätsmatrix-Technologie weniger gut zur Antigen-spezifischen Plasmazelldepletion geeignet. Hierfür bietet die CAR-T-Zell-Technologie eine innovative therapeutische Alternative. Sie haben im Vergleich zu monoklonalen therapeutischen Antikörpern verschiedene Vorteile, z.B. eine Depletion von Zellen mit geringer Zielantigen-Expression, eine verbesserte Gewebegängigkeit und die Eigenschaft der immunologischen Vehikel(T)-Zellen zur Selbst-Amplifikation (141). Für Plasmazell-gerichtete Ansätze steht mit Idecabtagene vicleucel seit 2021 eine BCMA-gerichtete CAR-T-Zell-Therapie für die Behandlung des refraktären Multiplen Myelom zur Verfügung (98), die künftig auch erfolgreich beim SLE eingesetzt werden könnte. Zwar ist die BCMA-Expression auf B-Zellen und Plasmazellen bei SLE-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen erhöht (142, 143). Eine selektive, d.h. bevorzugt pathogene Plasmazellen betreffende, Depletion ist durch verfügbare CAR-T-Zell-Therapien nicht zu erwarten. Allerdings bietet diese Technologie die Möglichkeit einer gezielten Kombinationstherapie aus Depletion von Plasmazellen und anderen an der Immunpathogenese des SLE beteiligten Immunzellen. Interessant könnte in

diesem Zusammenhang ein BAFF-Ligand CAR-T-Zell-Konstrukt sein, der neben BCMA und TACI auch gegen BAFF-Rezeptor gerichtet ist der von B-Zellen exprimiert wird (99) oder ein dualer CAR-T-Zell-Therapieansatz mit den Zielantigenen BCMA und CD38 (101).

4. Zusammenfassung

Obwohl Plasmazellen Autoantikörper sezernieren, standen sie als therapeutisches Target bei Autoimmunerkrankungen lange im Schatten ihrer Vorläuferzellen, den B-Zellen. Erst mit der Erkenntnis, dass ein Kompartiment von langlebigen Plasmazellen durch kontinuierliche Autoantikörpersekretion an der Entwicklung und Aufrechterhaltung von chronischen Autoimmunprozessen beteiligt und durch immunsuppressive und B-Zell-gerichtete Behandlungen nicht zu eliminieren ist, rückten sie in den Fokus zielgerichteter Therapieansätze. Basierend auf erfolgreichen Ergebnissen in Mausmodellen haben wir in translationalen Forschungsansätzen innovative Plasmazell-gerichtete Therapien mit dem Proteasom-Inhibitor Bortezomib und dem monoklonalen Anti-CD38-Antikörper Daratumumab bei SLE-Patienten mit schweren und teilweise lebensbedrohlichen Krankheitsverläufen angewendet. Dabei konnte jeweils eine signifikante Reduktion von Autoantikörpern um 50-60% erzielt werden, die mit einer relevanten Verbesserung der Krankheitsaktivität der Patienten verbunden war. Diese Daten demonstrieren eindrücklich die therapeutische Relevanz einer Plasmazelldepletion beim SLE. Im Verlauf könnten weitere Zielstrukturen auf Plasmazellen für Therapieansätze ausgenutzt werden, z.B. BCMA oder SLAMF7, wofür bereits therapeutische Antikörper aus der Krebstherapie zur Verfügung stehen.

Insgesamt sind diese Ergebnisse auf andere systemische Autoantikörper-vermittelte Erkrankungen übertragbar und bieten Hoffnung auf künftig wirksamere Therapieansätze. So laufen aktuell z.B. Studien mit Daratumumab zur Behandlung von neurologischen Erkrankungen, bei denen Autoantikörper eine Rolle spielen und zur Behandlung von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantation. Welche Patienten zukünftig besonders auf Plasmazell-gerichteten Therapien ansprechen, bleibt zu untersuchen. Wahrscheinlich aber jene Patienten, die dauerhaft erhöhte Autoantikörper trotz immunsuppressiver und/oder B-Zell-gerichteter Therapien aufweisen. Alle verfügbaren Plasmazell-gerichteten Therapien haben den Nachteil, dass auch die humorale Immunität beeinträchtigt wird. Deshalb arbeiten wir an der Vision, sehr selektiv nur jene Plasmazellen, die pathogene Autoantikörper produzieren, zu eliminieren, ohne dabei die humorale Immunität zu schädigen. In Tierversuchen konnten wir bereits demonstrieren, dass diese Vision mit Hilfe einer Affinitätsmatrix-Technologie Wirklichkeit werden kann. Alternativ könnte zukünftig eine Plasmazelldepletion mit Hilfe der CAR-T-Zell-Technologie erfolgen, die zur Therapie des Multiplen Myeloms entwickelt und wirksam eingesetzt wird. Hier steht mit der BCMA-CAR-T-Zell-Therapie bereits eine erfolversprechende Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung.

5. Literaturangaben

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2011;365(22):2110-21.
2. Mosca M, Costenbader KH, Johnson SR, Lorenzoni V, Sebastiani GD, Hoyer BF, et al. Brief Report: How Do Patients With Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus Present? A Multicenter Cohort of Early Systemic Lupus Erythematosus to Inform the Development of New Classification Criteria. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(1):91-8.
3. Hanly JG, O'Keefe AG, Su L, Urowitz MB, Romero-Diaz J, Gordon C, et al. The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55(2):252-62.
4. Tektonidou MG, Lewandowski LB, Hu J, Dasgupta A, Ward MM. Survival in adults and children with systemic lupus erythematosus: a systematic review and Bayesian meta-analysis of studies from 1950 to 2016. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(12):2009-16.
5. Yen EY, Shaheen M, Woo JMP, Mercer N, Li N, McCurdy DK, et al. 46-Year Trends in Systemic Lupus Erythematosus Mortality in the United States, 1968 to 2013: A Nationwide Population-Based Study. *Ann Intern Med*. 2017;167(11):777-85.
6. Alexander T, Hedrich CM. Systemic lupus erythematosus - Are children miniature adults? *Clin Immunol*. 2021;234:108907.
7. Lewis MJ, Jawad AS. The effect of ethnicity and genetic ancestry on the epidemiology, clinical features and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(suppl_1):i67-i77.
8. Carter EE, Barr SG, Clarke AE. The global burden of SLE: prevalence, health disparities and socioeconomic impact. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(10):605-20.
9. Brinks R, Fischer-Betz R, Sander O, Richter JG, Chehab G, Schneider M. Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Lupus*. 2014;23(13):1407-11.
10. Bennett L, Palucka AK, Arce E, Cantrell V, Borvak J, Banchereau J, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med*. 2003;197(6):711-23.
11. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(9):1151-9.
12. Wahren-Herlenius M, Dorner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. *Lancet*. 2013;382(9894):819-31.
13. Gupta S, Kaplan MJ. The role of neutrophils and NETosis in autoimmune and renal diseases. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(7):402-13.
14. Crow MK, Ronnblom L. Type I interferons in host defence and inflammatory diseases. *Lupus Sci Med*. 2019;6(1):e000336.
15. Crow MK. Type I interferon in the pathogenesis of lupus. *J Immunol*. 2014;192(12):5459-68.
16. Odendahl M, Jacobi A, Hansen A, Feist E, Hiepe F, Burmester GR, et al. Disturbed peripheral B lymphocyte homeostasis in systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2000;165(10):5970-9.
17. Jacobi AM, Mei H, Hoyer BF, Mumtaz IM, Thiele K, Radbruch A, et al. HLA-DR^{high}/CD27^{high} plasmablasts indicate active disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(1):305-8.
18. Hoyer BF, Moser K, Hauser AE, Peddinghaus A, Voigt C, Eilat D, et al. Short-lived plasmablasts and long-lived plasma cells contribute to chronic humoral autoimmunity in NZB/W mice. *J Exp Med*. 2004;199(11):1577-84.
19. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, Scofield RH, Dennis GJ, James JA, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 2003;349(16):1526-33.
20. van Vollenhoven R, Voskuyl A, Bertsias G, Aranow C, Aringer M, Arnaud L, et al. A framework for remission in SLE: consensus findings from a large international task force on definitions of remission in SLE (DORIS). *Ann Rheum Dis*. 2017;76(3):554-61.

21. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(6):736-45.
22. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, Anders HJ, Aringer M, Bajema I, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(6):713-23.
23. Dall'Era M, Cisternas MG, Smilek DE, Straub L, Houssiau FA, Cervera R, et al. Predictors of long-term renal outcome in lupus nephritis trials: lessons learned from the Euro-Lupus Nephritis cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(5):1305-13.
24. Gatto M, Zen M, Iaccarino L, Doria A. New therapeutic strategies in systemic lupus erythematosus management. *Nat Rev Rheumatol.* 2019;15(1):30-48.
25. Dorner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 2019;393(10188):2344-58.
26. Gladman DD, Ibanez D, Urowitz MB. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol.* 2002;29(2):288-91.
27. Isenberg DA, Rahman A, Allen E, Farewell V, Akil M, Bruce IN, et al. BILAG 2004. Development and initial validation of an updated version of the British Isles Lupus Assessment Group's disease activity index for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2005;44(7):902-6.
28. Limper M, Scire CA, Talarico R, Amoura Z, Avcin T, Basile M, et al. Antiphospholipid syndrome: state of the art on clinical practice guidelines. *RMD Open.* 2018;4(Suppl 1):e000785.
29. Pamfil C, Fanouriakis A, Damian L, Rinzis M, Sidiropoulos P, Tsivgoulis G, et al. EULAR recommendations for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus vs usual care: results from two European centres. *Rheumatology (Oxford).* 2015;54(7):1270-8.
30. Teng YKO, Bredewold EOW, Rabelink TJ, Huizinga TWJ, Eikenboom HCJ, Limper M, et al. An evidence-based approach to pre-pregnancy counselling for patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(10):1707-20.
31. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, Malvar A, Teng YKO, Contreras G, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1117-28.
32. Furie R, Petri M, Zamani O, Cervera R, Wallace DJ, Tegzova D, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63(12):3918-30.
33. Morand EF, Furie R, Tanaka Y, Bruce IN, Askanase AD, Richez C, et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;382(3):211-21.
34. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ, Shanahan JC, Latinis KM, Oates JC, et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62(1):222-33.
35. Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012;64(4):1215-26.
36. Radbruch A, Muehlinghaus G, Luger EO, Inamine A, Smith KG, Dorner T, et al. Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(10):741-50.
37. Manz RA, Thiel A, Radbruch A. Lifetime of plasma cells in the bone marrow. *Nature.* 1997;388(6638):133-4.
38. Slifka MK, Antia R, Whitmire JK, Ahmed R. Humoral immunity due to long-lived plasma cells. *Immunity.* 1998;8(3):363-72.
39. Manz RA, Hauser AE, Hiepe F, Radbruch A. Maintenance of serum antibody levels. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:367-86.

40. Tokoyoda K, Hauser AE, Nakayama T, Radbruch A. Organization of immunological memory by bone marrow stroma. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(3):193-200.
41. Winter O, Dame C, Jundt F, Hiepe F. Pathogenic long-lived plasma cells and their survival niches in autoimmunity, malignancy, and allergy. *J Immunol.* 2012;189(11):5105-11.
42. Khodadadi L, Cheng Q, Radbruch A, Hiepe F. The Maintenance of Memory Plasma Cells. *Front Immunol.* 2019;10:721.
43. Cornelis R, Hahne S, Taddeo A, Petkau G, Malko D, Durek P, et al. Stromal Cell-Contact Dependent PI3K and APRIL Induced NF-kappaB Signaling Prevent Mitochondrial- and ER Stress Induced Death of Memory Plasma Cells. *Cell Rep.* 2020;32(5):107982.
44. Brightbill HD, Suto E, Blaquiére N, Ramamoorthi N, Sujatha-Bhaskar S, Gogol EB, et al. NF-kappaB inducing kinase is a therapeutic target for systemic lupus erythematosus. *Nat Commun.* 2018;9(1):179.
45. Ikeda H, Hideshima T, Fulciniti M, Perrone G, Miura N, Yasui H, et al. PI3K/p110{delta} is a novel therapeutic target in multiple myeloma. *Blood.* 2010;116(9):1460-8.
46. Hiepe F, Dörner T, Hauser AE, Hoyer BF, Mei H, Radbruch A. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. *Nature reviews Rheumatology.* 2011;7(3):170-8.
47. Jacobi AM, Mei H, Hoyer BF, Mumtaz IM, Thiele K, Radbruch A, et al. HLA-DRhigh/CD27high plasmablasts indicate active disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):305-8.
48. Hoyer BF, Mumtaz IM, Loddenkemper K, Bruns A, Sengler C, Hermann KG, et al. Takayasu arteritis is characterised by disturbances of B cell homeostasis and responds to B cell depletion therapy with rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(1):75-9.
49. Mei HE, Wirries I, Frolich D, Brisslert M, Giesecke C, Grun JR, et al. A unique population of IgG-expressing plasma cells lacking CD19 is enriched in human bone marrow. *Blood.* 2015;125(11):1739-48.
50. Hiepe F, Dörner T, Hauser AE, Hoyer BF, Mei H, Radbruch A. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. *Nat Rev Rheumatol.* 2011;7(3):170-8.
51. Mumtaz IM, Hoyer BF, Panne D, Moser K, Winter O, Cheng QY, et al. Bone marrow of NZB/W mice is the major site for plasma cells resistant to dexamethasone and cyclophosphamide: implications for the treatment of autoimmunity. *J Autoimmun.* 2012;39(3):180-8.
52. Taddeo A, Khodadadi L, Voigt C, Mumtaz IM, Cheng Q, Moser K, et al. Long-lived plasma cells are early and constantly generated in New Zealand Black/New Zealand White F1 mice and their therapeutic depletion requires a combined targeting of autoreactive plasma cells and their precursors. *Arthritis Res Ther.* 2015;17:39.
53. Hiepe F, Radbruch A. Plasma cells as an innovative target in autoimmune disease with renal manifestations. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(4):232-40.
54. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, Sotto JJ, Fuzibet JG, Rossi JF, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome. *N Engl J Med.* 1996;335(2):91-7.
55. Alexander T, Greco R, Snowden JA. Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Autoimmune Disease. *Annu Rev Med.* 2021;72:215-28.
56. Alexander T, Arnold R, Hiepe F. [Autologous hematopoietic stem cell transplantation in systemic lupus erythematosus]. *Z Rheumatol.* 2016;75(8):770-9.
57. Burt RK, Traynor A, Statkute L, Barr WG, Rosa R, Schroeder J, et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *JAMA.* 2006;295(5):527-35.
58. Alexander T, Thiel A, Rosen O, Massenkeil G, Sattler A, Kohler S, et al. Depletion of autoreactive immunologic memory followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory SLE induces long-term remission through de novo generation of a juvenile and tolerant immune system. *Blood.* 2009;113(1):214-23.
59. Alexander T, Schneider S, Hoyer B, Cheng Q, Thiel A, Ziemer S, et al. Development and resolution of secondary autoimmunity after autologous haematopoietic stem cell

- transplantation for systemic lupus erythematosus: competition of plasma cells for survival niches? *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):1102-4.
60. Statkute L, Traynor A, Oyama Y, Yaung K, Verda L, Krosnjar N, et al. Antiphospholipid syndrome in patients with systemic lupus erythematosus treated by autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2005;106(8):2700-9.
61. Zand MS, Vo T, Pellegrin T, Felgar R, Liesveld JL, Ifthikharuddin JJ, et al. Apoptosis and complement-mediated lysis of myeloma cells by polyclonal rabbit antithymocyte globulin. *Blood.* 2006;107(7):2895-903.
62. Thiel A, Alexander T, Schmidt CA, Przybylski GK, Kimmig S, Kohler S, et al. Direct assessment of thymic reactivation after autologous stem cell transplantation. *Acta Haematol.* 2008;119(1):22-7.
63. Alexander T, Sattler A, Templin L, Kohler S, Gross C, Meisel A, et al. Foxp3+ Helios+ regulatory T cells are expanded in active systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(9):1549-58.
64. Alexander T, Arnold R, Hiepe F, Radbruch A. Resetting the immune system with immunoablation and autologous haematopoietic stem cell transplantation in autoimmune diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34(4 Suppl 98):53-7.
65. Chen D, Frezza M, Schmitt S, Kanwar J, Dou QP. Bortezomib as the first proteasome inhibitor anticancer drug: current status and future perspectives. *Curr Cancer Drug Targets.* 2011;11(3):239-53.
66. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2487-98.
67. Ito S. Proteasome Inhibitors for the Treatment of Multiple Myeloma. *Cancers (Basel).* 2020;12(2).
68. Meister S, Schubert U, Neubert K, Herrmann K, Burger R, Gramatzki M, et al. Extensive immunoglobulin production sensitizes myeloma cells for proteasome inhibition. *Cancer Res.* 2007;67(4):1783-92.
69. Obeng EA, Carlson LM, Gutman DM, Harrington WJ, Jr., Lee KP, Boise LH. Proteasome inhibitors induce a terminal unfolded protein response in multiple myeloma cells. *Blood.* 2006;107(12):4907-16.
70. Neubert K, Meister S, Moser K, Weisel F, Maseda D, Amann K, et al. The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and protects mice with lupus-like disease from nephritis. *Nat Med.* 2008;14(7):748-55.
71. Jakez-Ocampo J, Atisha-Fregoso Y, Llorente L. Refractory primary Sjogren syndrome successfully treated with bortezomib. *J Clin Rheumatol.* 2015;21(1):31-2.
72. Novikov P, Moiseev S, Bulanov N, Shchegoleva E. Bortezomib in refractory ANCA-associated vasculitis: a new option? *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):e9.
73. Li G, Wang S, Li N, Liu Y, Feng Q, Zuo X, et al. Proteasome Inhibition with Bortezomib Induces Apoptosis of Long-Lived Plasma Cells in Steroid-Resistant or Relapsed Immune Thrombocytopaenia. *Thromb Haemost.* 2018;118(10):1752-64.
74. Ratnasingam S, Walker PA, Tran H, Kaplan ZS, McFadyen JD, Tran H, et al. Bortezomib-based antibody depletion for refractory autoimmune hematological diseases. *Blood Adv.* 2016;1(1):31-5.
75. Hartono C, Chung M, Kuo SF, Seshan SV, Muthukumar T. Bortezomib therapy for nephrotic syndrome due to idiopathic membranous nephropathy. *J Nephrol.* 2014;27(1):103-6.
76. Khan ML, Colby TV, Viggiano RW, Fonseca R. Treatment with bortezomib of a patient having hyper IgG4 disease. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia.* 2010;10(3):217-9.
77. Ejaz NS, Alloway RR, Halleck F, Durr M, Budde K, Woodle ES. Review of Bortezomib Treatment of Antibody-Mediated Rejection in Renal Transplantation. *Antioxidants & redox signaling.* 2014;21(17):2401-18.
78. Burns M, Ostendorf L, Biesen R, Grutzkau A, Hiepe F, Mei HE, et al. Dysregulated CD38 Expression on Peripheral Blood Immune Cell Subsets in SLE. *Int J Mol Sci.* 2021;22(5).

79. Hogan KA, Chini CCS, Chini EN. The Multi-faceted Ecto-enzyme CD38: Roles in Immunomodulation, Cancer, Aging, and Metabolic Diseases. *Front Immunol.* 2019;10:1187.
80. Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP, Nahi H, Gimsing P, Hansson M, et al. Targeting CD38 with Daratumumab Monotherapy in Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373(13):1207-19.
81. Attal M, Richardson PG, Rajkumar SV, San-Miguel J, Beksac M, Spicka I, et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10214):2096-107.
82. Schuetz C, Hoenig M, Moshous D, Weinstock C, Castelle M, Bendavid M, et al. Daratumumab in life-threatening autoimmune hemolytic anemia following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Adv.* 2018;2(19):2550-3.
83. Chapuy CI, Kaufman RM, Alyea EP, Connors JM. Daratumumab for Delayed Red-Cell Engraftment after Allogeneic Transplantation. *N Engl J Med.* 2018;379(19):1846-50.
84. Scheibe F, Ostendorf L, Reincke SM, Pruss H, von Brunneck AC, Kohnlein M, et al. Daratumumab treatment for therapy-refractory anti-CASPR2 encephalitis. *J Neurol.* 2019.
85. Scheibe F, Ostendorf L, Pruss H, Radbruch H, Aschman T, Hoffmann S, et al. Daratumumab for treatment-refractory antibody-mediated diseases in neurology. *Eur J Neurol.* 2022.
86. Lonial S, Dimopoulos M, Palumbo A, White D, Grosicki S, Spicka I, et al. Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2015;373(7):621-31.
87. Trudel S, Lendvai N, Popat R, Voorhees PM, Reeves B, Libby EN, et al. Antibody-drug conjugate, GSK2857916, in relapsed/refractory multiple myeloma: an update on safety and efficacy from dose expansion phase I study. *Blood Cancer J.* 2019;9(4):37.
88. Topp MS, Duell J, Zugmaier G, Attal M, Moreau P, Langer C, et al. Anti-B-Cell Maturation Antigen BiTE Molecule AMG 420 Induces Responses in Multiple Myeloma. *J Clin Oncol.* 2020;38(8):775-83.
89. June CH, Sadelain M. Chimeric Antigen Receptor Therapy. *N Engl J Med.* 2018;379(1):64-73.
90. Benmeharek MR, Karches CH, Cadilha BL, Lesch S, Endres S, Kobold S. Killing Mechanisms of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells. *Int J Mol Sci.* 2019;20(6).
91. Mikkilineni L, Kochenderfer JN. Chimeric antigen receptor T-cell therapies for multiple myeloma. *Blood.* 2017;130(24):2594-602.
92. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak O, et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells in Refractory B-Cell Lymphomas. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2545-54.
93. Kamburova EG, Koenen HJ, Borgman KJ, ten Berge IJ, Joosten I, Hilbrands LB. A single dose of rituximab does not deplete B cells in secondary lymphoid organs but alters phenotype and function. *Am J Transplant.* 2013;13(6):1503-11.
94. Kansal R, Richardson N, Neeli I, Khawaja S, Chamberlain D, Ghani M, et al. Sustained B cell depletion by CD19-targeted CAR T cells is a highly effective treatment for murine lupus. *Sci Transl Med.* 2019;11(482).
95. Mougiakakos D, Kronke G, Volkl S, Kretschmann S, Aigner M, Kharboutli S, et al. CD19-Targeted CAR T Cells in Refractory Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2021;385(6):567-9.
96. Gagelmann N, Ayuk F, Atanackovic D, Kroger N. B cell maturation antigen-specific chimeric antigen receptor T cells for relapsed or refractory multiple myeloma: A meta-analysis. *Eur J Haematol.* 2020;104(4):318-27.
97. Raje N, Berdeja J, Lin Y, Siegel D, Jagannath S, Madduri D, et al. Anti-BCMA CAR T-Cell Therapy bb2121 in Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1726-37.
98. Sharma P, Kanapuru B, George B, Lin X, Xu Z, Bryan WW, et al. FDA Approval Summary: Idecabtagene Vicleucel for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. *Clin Cancer Res.* 2022.

99. Wong DP, Roy NK, Zhang K, Anukanth A, Asthana A, Shirkey-Son NJ, et al. A BAFF ligand-based CAR-T cell targeting three receptors and multiple B cell cancers. *Nat Commun.* 2022;13(1):217.
100. Luanpitpong S, Poohadsuan J, Klaihmon P, Issaragrisil S. Selective Cytotoxicity of Single and Dual Anti-CD19 and Anti-CD138 Chimeric Antigen Receptor-Natural Killer Cells against Hematologic Malignancies. *J Immunol Res.* 2021;2021:5562630.
101. Tang Y, Yin H, Zhao X, Jin D, Liang Y, Xiong T, et al. High efficacy and safety of CD38 and BCMA bispecific CAR-T in relapsed or refractory multiple myeloma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2022;41(1):2.
102. Gogishvili T, Danhof S, Prommersberger S, Rydzek J, Schreder M, Brede C, et al. SLAMF7-CAR T cells eliminate myeloma and confer selective fratricide of SLAMF7(+) normal lymphocytes. *Blood.* 2017;130(26):2838-47.
103. Ramos CA, Savoldo B, Torrano V, Ballard B, Zhang H, Dakhova O, et al. Clinical responses with T lymphocytes targeting malignancy-associated kappa light chains. *J Clin Invest.* 2016;126(7):2588-96.
104. Cheng Q, Khodadadi L, Taddeo A, Klotsche J, Hoyer BF, Radbruch A, et al. CXCR4-CXCL12 interaction is important for plasma cell homing and survival in NZB/W mice. *Eur J Immunol.* 2018;48(6):1020-9.
105. Dillon SR, Harder B, Lewis KB, Moore MD, Liu H, Bukowski TR, et al. B-lymphocyte stimulator/a proliferation-inducing ligand heterotrimers are elevated in the sera of patients with autoimmune disease and are neutralized by atacicept and B-cell maturation antigen-immunoglobulin. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R48.
106. Dall'Era M, Chakravarty E, Wallace D, Genovese M, Weisman M, Kavanaugh A, et al. Reduced B lymphocyte and immunoglobulin levels after atacicept treatment in patients with systemic lupus erythematosus: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56(12):4142-50.
107. Morand EF, Isenberg DA, Wallace DJ, Kao AH, Vazquez-Mateo C, Chang P, et al. Attainment of treat-to-target endpoints in SLE patients with high disease activity in the atacicept phase 2b ADDRESS II study. *Rheumatology (Oxford).* 2020;59(10):2930-8.
108. Daikeler T, Labopin M, Di Gioia M, Abinun M, Alexander T, Miniati I, et al. Secondary autoimmune diseases occurring after HSCT for an autoimmune disease: a retrospective study of the EBMT Autoimmune Disease Working Party. *Blood.* 2011;118(6):1693-8.
109. Burt RK, Muraro PA, Farge D, Oliveira MC, Snowden JA, Saccardi R, et al. New autoimmune diseases after autologous hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplant.* 2021.
110. Odendahl M, Mei H, Hoyer BF, Jacobi AM, Hansen A, Muehlinghaus G, et al. Generation of migratory antigen-specific plasma blasts and mobilization of resident plasma cells in a secondary immune response. *Blood.* 2005;105(4):1614-21.
111. Cambridge G, Perry HC, Nogueira L, Serre G, Parsons HM, De La Torre I, et al. The effect of B-cell depletion therapy on serological evidence of B-cell and plasmablast activation in patients with rheumatoid arthritis over multiple cycles of rituximab treatment. *Journal of autoimmunity.* 2014;50:67-76.
112. Biesen R, Demir C, Barkhudarova F, Grun JR, Steinbrich-Zollner M, Backhaus M, et al. Sialic acid-binding Ig-like lectin 1 expression in inflammatory and resident monocytes is a potential biomarker for monitoring disease activity and success of therapy in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2008;58(4):1136-45.
113. Alexander T, Sarfert R, Klotsche J, Kuhl AA, Rubbert-Roth A, Lorenz HM, et al. The proteasome inhibitor bortezomib depletes plasma cells and ameliorates clinical manifestations of refractory systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(7):1474-8.
114. Alexander T, Cheng Q, Klotsche J, Khodadadi L, Waka A, Biesen R, et al. Proteasome inhibition with bortezomib induces a therapeutically relevant depletion of plasma cells in SLE but does not target their precursors. *Eur J Immunol.* 2018;48(9):1573-9.
115. Ishii T, Tanaka Y, Kawakami A, Saito K, Ichinose K, Fujii H, et al. Multicenter double-blind randomized controlled trial to evaluate the effectiveness and safety of bortezomib as a treatment for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2018;28(6):986-92.

116. Swiecki M, Colonna M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(8):471-85.
117. Starke C, Frey S, Wellmann U, Urbonaviciute V, Herrmann M, Amann K, et al. High frequency of autoantibody-secreting cells and long-lived plasma cells within inflamed kidneys of NZB/W F1 lupus mice. *Eur J Immunol*. 2011;41(7):2107-12.
118. Espeli M, Bokkers S, Giannico G, Dickinson HA, Bardsley V, Fogo AB, et al. Local renal autoantibody production in lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(2):296-305.
119. Crickx E, Tamirou F, Huscenot T, Costedoat-Chalumeau N, Rabant M, Karras A, et al. Molecular Signatures of Kidney Antibody-Secreting Cells in Lupus Patients With Active Nephritis Upon Immunosuppressive Therapy. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73(8):1461-6.
120. Pollok K, Mothes R, Ulbricht C, Liebheit A, Gerken JD, Uhlmann S, et al. The chronically inflamed central nervous system provides niches for long-lived plasma cells. *Acta Neuropathol Commun*. 2017;5(1):88.
121. Scherer HU, Huizinga TWJ, Kronke G, Schett G, Toes REM. The B cell response to citrullinated antigens in the development of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2018;14(3):157-69.
122. Fassbinder T, Saunders U, Mickholz E, Jung E, Becker H, Schluter B, et al. Differential effects of cyclophosphamide and mycophenolate mofetil on cellular and serological parameters in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:92.
123. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 2005;353(21):2219-28.
124. Khodadadi L, Cheng Q, Alexander T, Sercan-Alp O, Klotsche J, Radbruch A, et al. Bortezomib Plus Continuous B Cell Depletion Results in Sustained Plasma Cell Depletion and Amelioration of Lupus Nephritis in NZB/W F1 Mice. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135081.
125. Jonsdottir T, Gunnarsson I, Risselada A, Henriksson EW, Klareskog L, van Vollenhoven RF. Treatment of refractory SLE with rituximab plus cyclophosphamide: clinical effects, serological changes, and predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(3):330-4.
126. Pescovitz MD, Torgerson TR, Ochs HD, Ocheltree E, McGee P, Krause-Steinrauf H, et al. Effect of rituximab on human in vivo antibody immune responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(6):1295-302 e5.
127. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM, Thomas M, Scheinberg MA, Clarke A, et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2012;64(7):2328-37.
128. Hammarlund E, Thomas A, Amanna IJ, Holden LA, Slayden OD, Park B, et al. Plasma cell survival in the absence of B cell memory. *Nat Commun*. 2017;8(1):1781.
129. Cheng Q, Mumtaz IM, Khodadadi L, Radbruch A, Hoyer BF, Hiepe F. Autoantibodies from long-lived 'memory' plasma cells of NZB/W mice drive immune complex nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2013.
130. Alexander T, Hiepe F. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus: time ready for a paradigm shift? *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(3):359-61.
131. Leone A, Radin M, Almarzooqi AM, Al-Saleh J, Roccatello D, Sciascia S, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in Systemic Lupus Erythematosus and antiphospholipid syndrome: A systematic review. *Autoimmun Rev*. 2017;16(5):469-77.
132. Snowden JA, Saccardi R, Allez M, Ardizzone S, Arnold R, Cervera R, et al. Haematopoietic SCT in severe autoimmune diseases: updated guidelines of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012;47(6):770-90.
133. Walhelm T, Gunnarsson I, Heijke R, Leonard D, Trysberg E, Eriksson P, et al. Clinical Experience of Proteasome Inhibitor Bortezomib Regarding Efficacy and Safety in Severe Systemic Lupus Erythematosus: A Nationwide Study. *Front Immunol*. 2021;12:756941.
134. Furie R PS, Harvey K, Kirk C, Bomba D, Farmer M Treatment of SLE with or Without Nephritis with the Immunoproteasome Inhibitor KZR-616: Updated Results of the MISSION Study. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72

135. Ostendorf L, Burns M, Durek P, Heinz GA, Heinrich F, Garantziotis P, et al. Targeting CD38 with Daratumumab in Refractory Systemic Lupus Erythematosus. *N Engl J Med.* 2020;383(12):1149-55.
136. Wang S, Wang J, Kumar V, Karnell JL, Naiman B, Gross PS, et al. IL-21 drives expansion and plasma cell differentiation of autoreactive CD11c(hi)T-bet(+) B cells in SLE. *Nat Commun.* 2018;9(1):1758.
137. Sjowall C, Hjorth M, Eriksson P. Successful treatment of refractory systemic lupus erythematosus using proteasome inhibitor bortezomib followed by belimumab: description of two cases. *Lupus.* 2017;26(12):1333-8.
138. Isenberg D, Gordon C, Licu D, Copt S, Rossi CP, Wofsy D. Efficacy and safety of atacicept for prevention of flares in patients with moderate-to-severe systemic lupus erythematosus (SLE): 52-week data (APRIL-SLE randomised trial). *Ann Rheum Dis.* 2015;74(11):2006-15.
139. Manz R, Assenmacher M, Pfluger E, Miltenyi S, Radbruch A. Analysis and sorting of live cells according to secreted molecules, relocated to a cell-surface affinity matrix. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1995;92(6):1921-5.
140. Cheng Q, Pelz A, Taddeo A, Khodadadi L, Klotsche J, Hoyer BF, et al. Selective depletion of plasma cells in vivo based on the specificity of their secreted antibodies. *Eur J Immunol.* 2020;50(2):284-91.
141. Caruana I, Diaconu I, Dotti G. From monoclonal antibodies to chimeric antigen receptors for the treatment of human malignancies. *Semin Oncol.* 2014;41(5):661-6.
142. Salazar-Camarena DC, Palafox-Sanchez CA, Cruz A, Marin-Rosales M, Munoz-Valle JF. Analysis of the receptor BCMA as a biomarker in systemic lupus erythematosus patients. *Sci Rep.* 2020;10(1):6236.
143. Kim J, Gross JA, Dillon SR, Min JK, Elkon KB. Increased BCMA expression in lupus marks activated B cells, and BCMA receptor engagement enhances the response to TLR9 stimulation. *Autoimmunity.* 2011;44(2):69-81.

Danksagung

Ich möchte mich bei allen Personen herzlich bedanken, die mich im Rahmen meiner bisherigen akademischen Laufbahn unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. Falk Hiepe für die kontinuierliche Betreuung und Unterstützung meiner wissenschaftlichen Arbeiten auf dem Gebiet der Plasmazellbiologie. Als langjähriger Mentor und Förderer hat er maßgeblichen Einfluss auf meine Entwicklung genommen und stand mir als verlässlicher Ansprechpartner und Ideengeber von Anbeginn zur Seite.

Herrn Prof. Dr. Gerd Burmester möchte ich als Klinikdirektor für die kontinuierliche Förderung und Motivation bedanken, ebenso für die Begleitung meiner klinischen Laufbahn und die Unterstützung, die dieser Habilitation zu Grunde liegenden Arbeiten in seiner Klinik durchführen zu können.

Besonders hervorzuheben sind Prof. Andreas Radbruch und Prof. Andreas Thiel, die mir seit meiner Doktorarbeit am Deutschen Rheuma-Forschungszentrum die Faszination und Grundlagen des wissenschaftlichen Arbeitens vermittelten und mit Ihren Ideen und Konzepten translationale klinische Forschungsprojekte entscheidend förderten. Ebenso möchte ich mich bei Prof. Renate Arnold für die langjährige Unterstützung und Kooperation auf dem Gebiet der Stammzelltransplantation bei Autoimmunerkrankungen bedanken, die mich wissenschaftlich vorangetrieben haben.

Ein großes Dankeschön gilt allen aktiven und ehemaligen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Arbeitsgruppe der AG Hiepe, insbesondere Lennard Ostendorf, Qingyu Cheng, Laleh Khodadadi, Adriano Taddeo, Robert Biesen, Bimba Hoyer, Philipp Enghard, Adarajew Waka und Sandra Schneider, die mich bei den vorliegenden Forschungsergebnissen sehr unterstützt haben.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meiner Familie für Ihre Hilfe bedanken. Vor allem bei meinen Eltern, die mich mit viel Liebe, Verständnis und Geduld geformt und gefördert haben und natürlich bei meiner Frau Anja und den Kindern, Konrad und Elisabeth, die mir Kraft und Rückhalt bieten und mir täglich vor Augen führen, was im Leben am Wichtigsten ist.

Erklärung

§ 4 Abs. 3. (k) der HabOMed der Charité Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurde,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift