



Immer mehr interessante neue Zytokine ...

Zytokine sind körpereigene Eiweiss-Substanzen, die von Zellen des Immunsystems freigesetzt werden und vielfältige Stoffwechselfvorgänge, Entzündungen sowie das Wachstum anderer Zellen beeinflussen. Es handelt sich dabei um eine Art Botenstoffe, die Informationen von einer Zelle an eine andere übermitteln. Während Zytokine unter physiologischen Bedingungen in der Regel nur temporär auf einen entsprechenden Stimulus hin gebildet und anschliessend sehr rasch wieder abgebaut werden, findet sich bei chronischen Gelenkentzündungen, wie der Rheumatoiden Arthritis (RA), einen persistierend erhöhten Spiegel von Zytokinen in den betroffenen Geweben. Die RA ist die häufigste chronisch-inflammatorische Autoimmunerkrankung des Menschen mit einer Prävalenz von ein bis zwei Prozent in der Bevölkerung.

Die Bedeutung der Zytokine in der Pathogenese der RA wurde durch die klinischen Erfolge der TNF-alpha-Blockierung eindrücklich gezeigt. Antikörper, die gegen TNF-alpha gerichtet sind, führen zu einer reduzierten Entzündung in den Gelenken. Derzeitige Therapien, inklusive der TNF-alpha-Blockierung, sind aber insofern nicht zufriedenstellend, da diese zum einen nicht in allen RA-Patienten wirksam sind und zum anderen keine Heilung erzielen, sondern lediglich eine Symptombekämpfung darstellen⁽¹⁾.

Spezielles Augenmerk ist nun auf die synovialen Fibroblasten gerichtet, die als Verursacher der krankheitstypischen Zerstörung der Gelenke gelten, da diese Zellen knorpelabbauende Enzyme, wie zum Beispiel Metalloproteinasen, bilden und die Produktion pro-inflammatorischer Zytokine ankurbeln⁽²⁾. Tatsächlich ist es das aus dem Gleichgewicht geratene Verhältnis von pro- und anti-inflammatorischen Zytokinen, welches schlussendlich zur Gelenkzerstörung beiträgt⁽³⁾. Verschiedene Zytokine sind an diesen Prozessen beteiligt. Basierend auf der zunehmenden Aufklärung der Rolle dieser Zytokine werden immer mehr verheissungsvolle «Targets» für einen therapeutischen Ansatz gefunden, deren Mechanismen nachfolgend kurz erläutert werden.

Interleukin-6

Neben TNF-alpha stellt Interleukin (IL)-6 ein vielversprechendes Zielmolekül in der Behandlung der RA dar. TNF-alpha- oder IL-1-Stimulation von Monozyten, T- und B-Lymphozyten sowie von Fibroblasten führt zur Bildung von IL-6. Das Zytokin hat einen breiten Wirkungsbereich und kann unter anderem die Antikörperproduktion von B-Zellen auslösen sowie T-Zellen, Makrophagen, Fibroblasten und Osteoklasten aktivieren, die anschliessend Metalloproteinasen produzieren und so zur Gelenkzerstörung beitragen⁽¹⁾.

Diese destruktive Wirkung von IL-6 kann durch den Einsatz von *Tocilizumab*, einem monoklonalen Antikörper gegen den IL-6-Rezeptor, vermindert werden⁽⁴⁾. Der Wirkstoff greift in das Zytokin-Kommunikations-Netzwerk ein und

unterbindet den chronischen Entzündungsprozess. *Tocilizumab* bindet spezifisch an die humanen Interleukin-6-Rezeptoren und verhindert so die Bindung von freiem IL-6 an seine Rezeptoren. Kann das Zytokin nicht binden, ist es nicht fähig zu kommunizieren, und demzufolge wird auch kein Aktivierungssignal an die Zielzelle gesendet. Letztere reagiert nicht, und die Reaktionskette ist unterbrochen.

Unter *Tocilizumab* konnte eine signifikante Verbesserung der klinischen Symptome im Vergleich zu Placebo und *Methotrexat* festgestellt werden⁽⁴⁾. Die häufigsten unerwünschten Nebenwirkungen waren Durchfall und Infektionen, die allerdings auch bei den Kontrollgruppen auftraten⁽⁵⁾. Somit lässt sich die Blockade von IL-6 durch *Tocilizumab* als ein vielversprechendes neues Therapeutikum bezeichnen.

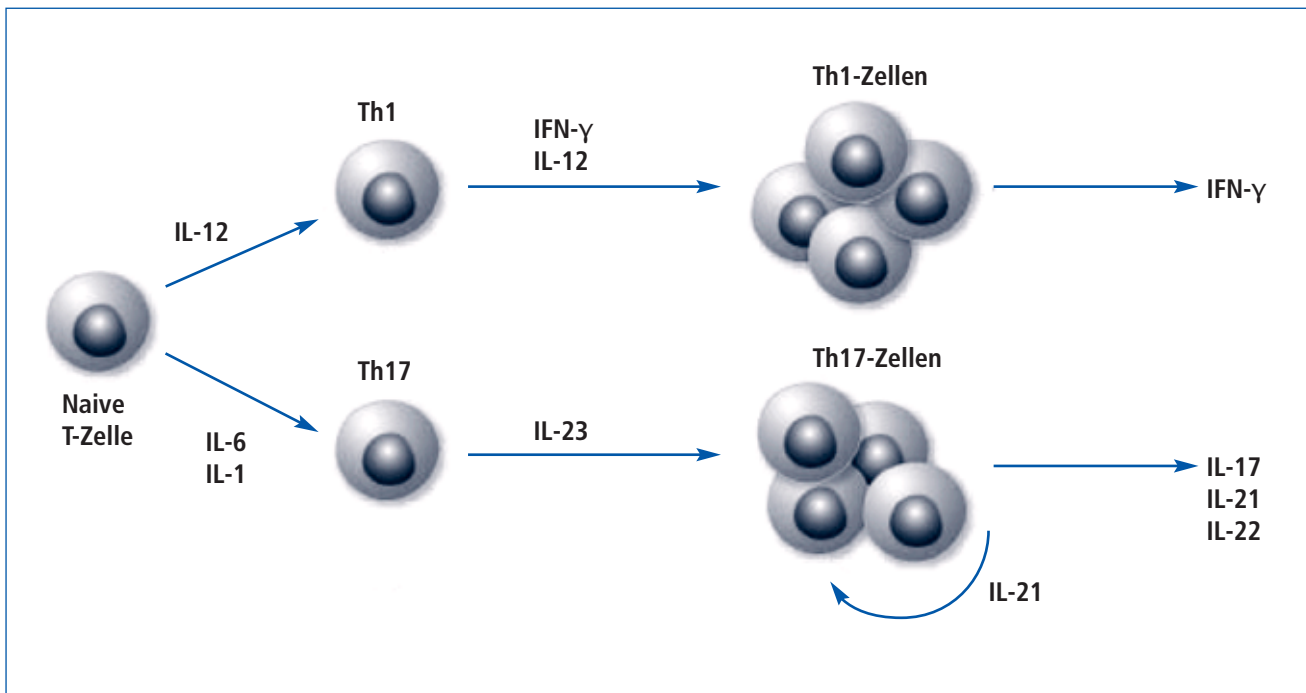
Damit nicht genug: Zunehmende Kenntnisse in der Pathogenese der Rheumatoiden Arthritis lassen neben IL-6 und TNF-alpha weitere Zytokine als interessante Ziele therapeutischer Massnahmen erscheinen.

Interleukin-12

IL-12 wird von einer Vielzahl von Immunzellen produziert, unter anderem von Monozyten, Makrophagen, Dendritischen Zellen, Neutrophilen und B-Lymphozyten. Es gilt als Hauptstimulator der IFN-gamma-Produktion, letztere ein wichtiger Faktor für die Aktivierung von Makrophagen. Das Zytokin löst die Entstehung einer T-Helfer-Zelle (T_H)-1-Immunantwort aus⁽⁶⁾ (Figur 1).

Die Rolle von IL-12 in der RA ist bis dato unklar: In einem Arthritis-Mausmodell reduzieren neutralisierende Antikörper den Schweregrad der Autoimmunerkrankung. Werden die Tiere jedoch fortwährend mit diesen Antikörpern behandelt, verschlimmert sich die Krankheit⁽⁷⁾. Interleukin-12 wird daher eine regulatorische Rolle in der Rheumatoiden Arthritis zugeschrieben: als pro-inflammatorisches Zytokin zu Beginn der Krankheit mit der Fähigkeit, anti-inflammatorische Effekte im späteren Stadium der RA auszulösen.





Figur 1: Interleukine (IL) und ihre Effekte auf das Überleben und die Proliferation von humanen T-Helfer-Zellen (Th). Fitch E, Harper E, Skorcheva I, Kurtz SE, Blauvelt A: Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep* 9:461–467, 2007.

In IL-12 wurde lange Zeit enormes Potential als therapeutisches Target in der RA-Behandlung gesehen. Der jetzige Fokus liegt aber auf IL-23.

Erste klinische Erfolge mit humanen, IL-23 neutralisierenden Antikörpern konnten bereits in Psoriasis- und Morbus-Crohn-Patienten erzielt werden und lassen entsprechende Experimente in RA-Patienten vielversprechend aussehen.

Interleukin-23

Erst kürzlich wurde ein von Antigen präsentierenden Zellen (APC) produziertes Zytokin entdeckt, das die Entwicklung einer T_H17 -Zellantwort fördert. Dieses sogenannte Interleukin-23 besteht aus den beiden Untereinheiten p19 und p40, letztere auch ein Bestandteil von IL-12⁽⁸⁾. Antikörper, welche die Effekte von IL-12 hemmen sollten, waren gegen die gemeinsame p40-Untereinheit gerichtet. Die Tierversuchsergebnisse müssen folglich neu interpretiert werden, da die eingesetzten Antikörper nicht zwischen IL-12 und dem später entdeckten IL-23 unterscheiden konnten.

Erste Beobachtungen sprechen für eine entscheidende Rolle von IL-23 in der Entwicklung der Rheumatoiden Arthritis: Sowohl Mäuse ohne IL-23 (sogenannte Knock-out-Mäuse) als auch Mäuse, denen die p40-Untereinheit fehlt, entwickelten eine signifikant schwächere Krankheit im Vergleich zu ihren Wildtypstämmen. Im Gegensatz dazu litten Mäuse ohne IL-12 an einer erschwerten Arthritis⁽⁹⁾.

Interleukin-17

Ein Meilenstein im Verständnis des Mechanismus von Autoimmunerkrankungen war die Beschreibung einer neuen T-Zell-Subpopulation, der T_H17 -Zellen (Figur 1). Diese sind charakterisiert durch die Produktion von Interleukin-17⁽¹⁰⁾. Die Neutralisation von IL-17 zeigte zum einen eine deutliche Minderung der Krankheitsschwere in Mausmodellen mit ausgebildeter Arthritis, zum anderen präventive Effekte in vakkinierten Mäusen, bei welchen die Krankheit nicht mehr ausgelöst werden konnte. In diesen Tierstudien konnte außerdem eine signifikant verminderte Zerstörung von Knochen- und Knorpelstrukturen festgestellt werden. Tatsächlich hat IL-17 einen direkten Einfluss auf den Proteoglycan-Abbau und dadurch auf die progressive Zerstörung der Gelenke⁽¹¹⁾. Aufgrund dessen wird vermutet, dass IL-17 eine wichtige Rolle in der Verbindung von Entzündungs- mit destruktiven pathophysiologischen Prozessen spielt.



Ausblick

Dass Zytokine validierte Ansatzpunkte zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis darstellen, ist wohl unbestritten. Neben den oben diskutierten Zytokinen machen bereits weitere Interleukine auf sich aufmerksam: IL-32 als auch IL-33 konnten im Synovium von RA-Patienten im Vergleich zu Osteoarthritis-Patienten vermehrt nachgewiesen werden^(12,13). Interessanterweise scheint IL-33 ein Auslöser einer T_H2-Zellantwort zu sein – obwohl die RA eine T_H1-getriebene Krankheit ist. Vielversprechende Resultate liefern Versuche mit IL-35: Das Zytokin inhibierte die Differenzierung von T_H17-Zellen *in vitro* und konnte eine ausgelöste Arthritis im RA-Mausmodell reduzieren⁽¹⁴⁾.

Dank der Aufklärung der Wirkungsweisen einer immer größer werdenden Anzahl Zytokine können neue, vielversprechende Angriffspunkte zur Behandlung der RA überprüft werden, die in näherer Zukunft vielleicht sogar zur Heilung der Rheumatoiden Arthritis führen werden.

Literatur

- 1 Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P: New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 370(9602):1861-1874, 2007.
- 2 Ospelt C, Gay S: The role of resident synovial cells in destructive arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 22(2):239-252, 2008.
- 3 Stanczyk J, Ospelt C, Gay S: Is there a future for small molecule drugs in the treatment of rheumatic diseases? *Curr Opin Rheumatol* 20(3):257-262, 2008.
- 4 Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J: Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann Rheum Dis* 2008.
- 5 Park JY, Pillinger MH: Interleukin-6 in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 65, S4-S10, 2007.
- 6 Morita Y, Yamamura M, Nishida K, Harada S, Okamoto H, Inoue H, Ohmoto Y, Modlin RL, Makino H: Expression of interleukin-12 in synovial tissue from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 41(2):306-314, 1998.
- 7 Brennan FM, McInnes IB: Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 118(11):3537-3545, 2008.
- 8 Brentano F, Ospelt C, Stanczyk J, Gay RE, Gay S, Kyburz D: Abundant expression of the IL-23 subunit p19, but low levels of bioactive IL-23 in the rheumatoid synovium. *Ann Rheum Dis* 2008.
- 9 Murphy CA, Langrish CL, Chen Y, Blumenschein W, McClanahan T, Kastelein RA, Sedgwick JD, Cua DJ: Divergent pro- and antiinflammatory roles for IL-23 and IL-12 in joint autoimmune inflammation. *J Exp Med* 198(12):1951-1957, 2003.
- 10 Kolls JK, Lindén A: Interleukin-17 family members and inflammation. *Immunity* 21(4):467-476, 2004.
- 11 Koshy PJ, Henderson N, Logan C, Life PF, T.E. Cawston TE, Rowan AD: Interleukin 17 induces cartilage collagen breakdown: novel synergistic effects in combination with proinflammatory cytokines. *Ann Rheum Dis* 61(8):704-713, 2002.
- 12 Barksby HE, Lea SR, Preshaw PM, Taylor JJ: The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clin Exp Immunol* 149(2):217-225, 2007.
- 13 Dinarello CA, Kim SH: IL-32, a novel cytokine with a possible role in disease. *Ann Rheum Dis* 65 Suppl 3: iii61-64, 2006.
- 14 Niedbala W, Wei XQ, Cai B, Hueber AJ, Leung BP, McInnes IB, Liew FJ: IL-35 is a novel cytokine with therapeutic effects against collagen-induced arthritis through the expansion of regulatory T cells and suppression of Th17 cells. *Eur J Immunol* 37(11): 3021-3029, 2007.