

Hin zu einem Verständnis der Rolle des Interleukin-17 bei der systemischen Sklerodermie

Carlo Chizzolini und Aleksandra Zuber von den Universitätsspitälern und der Medizinischen Hochschule in Genf.

Die Schweizerische Vereinigung der Sklerodermie-Betroffenen hat uns grosszügigerweise Mittel aus einem Forschungsfond in der Höhe von 60.000,00 CHF zur Verfügung gestellt, um die Rolle des Interleukins-17 (IL-17) in der systemischen Sklerodermie (ScS) zu untersuchen.

IL-17 ist ein löslicher Entzündungsmediator, der zur Familie der Zytokine gehört. Weltweit haben mehrere Forschungsgruppen – einschliesslich unserer – nachgewiesen, dass die IL-17 produzierenden Zellen bei der ScS erhöht sind. Bei ScS-Betroffenen lässt sich mehr IL-17 in der Haut, in der Lunge und im Blut als bei gesunden Kontrollpersonen finden. Daher stellt sich die Frage, worin die Rolle dieses Zytokins bei der Entstehung der ScS besteht. Diese Frage ist umso bedeutsamer, da Medikamente, die das IL-17 hemmen (neutralisieren) können, seit kurzem auf dem Markt erhältlich sind und bereits zur wirksamen Behandlung von Erkrankungen wie Psoriasis (eine Erkrankung der Haut, aber auch der Gelenke) oder Spondylitis ankylosans (eine Erkrankung der Wirbelsäulengelenke) zum Einsatz kommen. Wenn wir uns also davon überzeugen müssen, dass IL-17 positiv an der Entwicklung der Fibrose oder anderer Aspekte der ScS beteiligt ist, so sollten wir folglich bereit sein, klinische Studien zur Feststellung der Effektivität (oder der Ineffektivität) der IL-17-Inhibitoren bei der ScS durchzuführen.

Fibroblasten sind Zellen, die sich in der Haut befinden und die bei der ScS im Übermass Kollagen produzieren das Biomaterial, das ihr Festigkeit verleiht. Wir haben kürzlich Forschungsarbeiten veröffentlicht, in denen aufgezeigt wird, dass wenn die Fibroblasten in vitro in Gegenwart von IL-17 kultiviert werden, sich ihre Kollagenproduktion verringert, während ihre Produktion von Kollagen abbauenden Enzymen ansteigt. Damit haben wir eine Reaktion beobachtet, die sich als anti-fibrotisch bezeichnen lässt. Allerdings steht dieses Ergebnis im Widerspruch zu dem, was andere Forscher bei der Untersuchung der Wirkung von IL-17 in Sklerodermie-

Mausmodellen festgestellt haben. In jenen Mausmodellen scheint das IL-als Mediator zu fungieren, der die Fibrose begünstigt und somit eine profibrotische Rolle einnimmt.

Man sieht sich also der Notwendigkeit gegenüber, zu überprüfen, ob die in vitro erzielten Resultate unter Verwendung menschlicher Zellen nicht auf Artefakte im Zusammenhang mit den Kulturbedingungen zurückzuführen sind. Zur Beantwortung dieser Frage entwickeln wir gerade ein neuartiges experimentelles System, das darin besteht, die ganze Haut (nicht nur die Fibroblasten) gesunder Spender zu kultivieren und diese mit IL-17 sowie anderen Substanzen zu behandeln, die für ihre Rolle bei der ScS bekannt sind. Anhand der vorläufigen Resultate können wir bestätigen, dass dieses Modell ausreichend sensibel ist, um Veränderungen mehrerer für die Entzündung und Fibrose bedeutender Parameter messen zu können, die durch die injizierten Substanzen induziert werden. Wir untersuchen derzeit die daran beteiligten Mechanismen. Darüber hinaus analysieren wir gerade den Einfluss, den die Keratinozyten (die äusseren Zellen der Haut) auf die Reaktion der Fibroblasten in diesem Modell haben können. Die Zukunft wird zeigen, ob sich aus diesen Bemühungen innovative Therapieansätze für die Sklerodermie ergeben werden.

In nachstehendem Schema sind die verschiedenen experimentellen Ansätze dargestellt, die wir zur Beantwortung der Frage nach der Rolle des IL-17 bei der ScS in Erwägung gezogen haben.

