




# Schweizer Nationalfonds unterstützt Forschung in der Sklerodermie: Molekulare bildgebende Verfahren für die Früherkennung der Lungenerkrankung bei Patienten mit systemischer Sklerose

**Janine Schniering, Britta Maurer, Oliver Distler**

*Zentrum für Experimentelle Rheumatologie, Klinik für Rheumatologie, UniversitätsSpital Zürich*

Bei der systemischen Sklerose handelt es sich um eine seltene Autoimmunerkrankung, welche durch eine fortschreitende Bindegewebsvermehrung und -verhärtung (Fibrose) gekennzeichnet ist. Da Bindegewebe als wichtiger Strukturbestandteil überall im Körper vorkommt, kann Fibrose prinzipiell in jedem Organ auftreten, wobei die Haut fast immer betroffen ist. Neben der Haut kann auch die Lunge von der Fibrose betroffen sein, was als Lungenfibrose bezeichnet wird. Die interstitielle Lungenerkrankung zählt unbehandelt zu den häufigsten Todesursachen der systemischen Sklerose. Daher ist es wichtig eine Beteiligung der Lunge so früh wie möglich zu erkennen. Zurzeit fehlt es jedoch noch an sensitiven bildgebenden Untersuchungen, die möglichst frühe und eventuell heilbare Stadien der interstitiellen Lungenerkrankung zuverlässig diagnostizieren können.

Aus diesem Grund erforschen wir im Rahmen eines vom Schweizerischen Nationalfonds unterstützten Projektes, ob sich nuklearmedizinische, molekulare bildgebende Verfahren, wie die Single-Photonen-Emission-Tomographie (kurz SPECT) und Positronen-Emissions-Tomographie (kurz PET) für eine mögliche Frühdiagnostik der interstitiellen Lungenerkrankung eignen. Diese bildgebenden Methoden werden heutzutage im Klinikalltag routinemässig in der Krebs-, Herz- und Hirndiagnostik eingesetzt und zeichnen sich durch eine hohe Sensitivität aus. Mittels PET und SPECT können biochemische und zelluläre Prozesse wie Funktion, Durchblutung und Stoffwechsel von Organen mittels radioaktiv markierten Molekülen, sogenannten Radiotracern, in Echtzeit sichtbar gemacht werden.

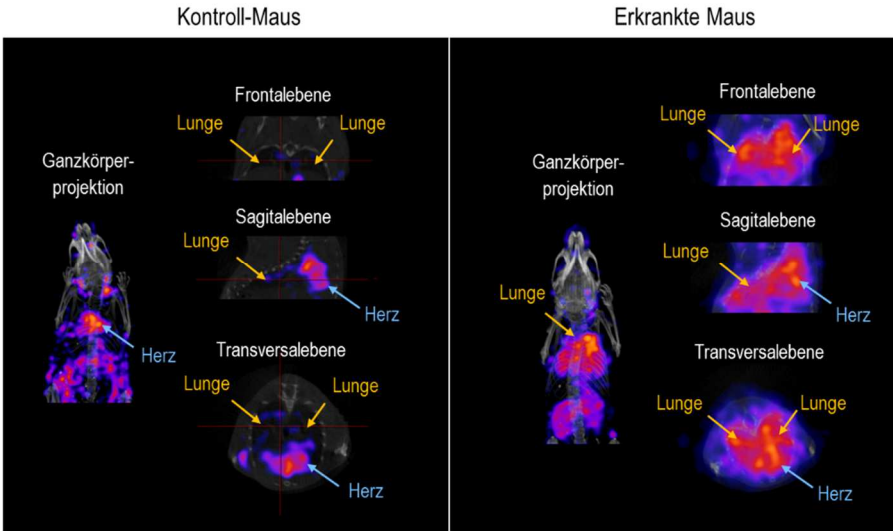


In diesem Forschungsprojekt untersuchen wir verschiedene Radiotracer für die Frühdiagnose der Lungenbeteiligung in Tiermodellen der systemischen Sklerose. Hierzu verwenden wir radioaktiv markierte Moleküle, die zielgerichtet an Schlüsselmoleküle der frühen Erkrankung binden. Zu diesen Schlüsselmolekülen zählen u.a. Zelloberflächenrezeptoren wie Folat-Rezeptor Beta (FR- $\beta$ ) und Zelladhäsionsmoleküle wie das Integrin Alpha(v) Beta(3) (Integrin  $\alpha v\beta 3$ ). Diese Moleküle befinden sich auf Zellen, die im Entstehungsprozess der Fibrose eine wichtige Rolle spielen.

In ersten Studien konnten wir zeigen, dass beide Schlüsselmoleküle vermehrt im Lungengewebe von Patienten mit systemischer Sklerose mit interstitieller Lungenerkrankung und auch in Tiermodellen der systemischen Sklerose vorkommen.

Interessanterweise konnten wir mittels SPECT-Bildgebung mit den beiden radioaktiv markierten Schlüsselmolekülen Entzündung und frühe Fibrose im Tiermodell der Bleomycin-induzierten Lungenfibrose sichtbar machen. Die gesteigerte Aufnahme des jeweiligen Radiotracers in den Lungen der Bleomycin-behandelten Mäuse führte zu einem viel stärkeren Farbsignal im Vergleich mit unbehandelten Kontrolltieren, in denen die Lungen nicht fibrotisch verändert sind (siehe Abbildung 1).

Zusammenfassend konnten wir in ersten Studien zeigen, dass eine frühe Diagnose einer Lungenbeteiligung in Tiermodellen der systemischen Sklerose möglich ist. Durch die nuklearmedizinische, krankheitsspezifische Bildgebung konnten wir entzündliche Anfangsstadien der Lungenbeteiligung im Tiermodell sichtbar machen. Dieses Verfahren könnte in Zukunft auch für die Frühdiagnose der interstitiellen Lungenerkrankung in Patienten mit systemischer Sklerose verwendet werden, sofern damit Anfangsstadien der Lungenerkrankung tatsächlich noch früher als mit der aktuell eingesetzten hochauflösenden Computertomographie entdeckt werden können. Dies wird derzeit weiter untersucht.



**Abbildung 1 Erhöhte Aufnahme des FR- $\beta$  zielgerichteten Radiotracers erkrankten Mäusen mit früher Lungenfibrose versus Kontrollmäusen mit gesundem, nicht veränderten Lungengewebe.** Eine erhöhte Farbintensität in der Bleomycin-behandelten, erkrankten Maus im Vergleich zur Kontrollmaus spiegelt die Entzündung und Fibrose im Lungengewebe wieder.

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

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

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.

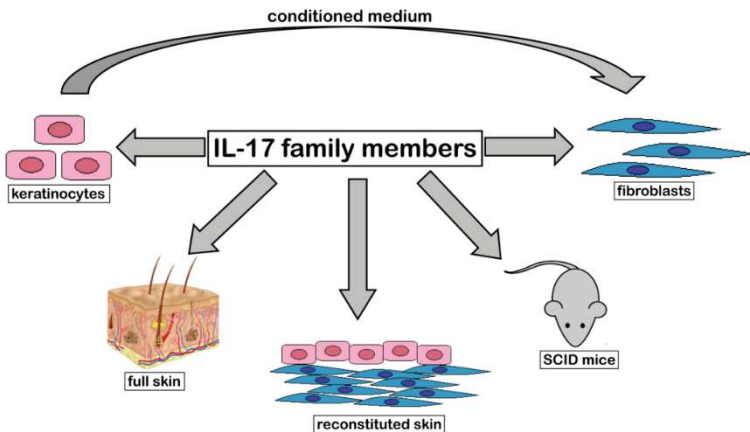
IL-17 ist ein löslicher Entzündungsmediator, der zur Familie der Zytokine gehört. Weltweit haben mehrere Forschungsgruppen – einschliesslich unserer – nachgewiesen, dass die IL-17 produzierenden Zellen bei der ScS erhöht sind. Bei ScS-Betroffenen lässt sich mehr IL-17 in der Haut, in der Lunge und im 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- 17

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.





**Elena Pachera, Doktorandin**  
**Prof. Dr. med. Oliver Distler, Leiter Forschungsgruppe**


## **Projektbeschreibung**

### **Unterstützung der Schweizerischen Vereinigung der Sklerodermie-Betroffenen**

Ziel des Doktorats von Frau Elena Pachera ist die Identifizierung neuer Gene, welche uns erlauben, effektive therapeutische Strategien für die Systemische Sklerose zu entwickeln. Insbesondere untersucht sie dabei eine bestimmte Klasse von Molekülen, sogenannte „long noncoding RNAs (nicht-kodierende RNAs)“ (lncRNAs). Hierbei handelt es sich um Regulatoren der Genexpression. Bei Erkrankungen, wie auch der Sklerodermie, erfolgen Änderungen in der Genexpression, welche letztendlich die Zellaktivität beeinträchtigen und zu Krankheitszeichen und -symptomen führen. Zu verstehen, wie diese Regulatoren arbeiten, ist somit äusserst wichtig, um das Fortschreiten der Erkrankung in Zukunft weiter hemmen zu können oder vielleicht sogar eine Therapie dagegen zu finden.

Im Rahmen ihres Doktorats identifizierten wir bereits ein spezifisches lncRNA, genannt H19X, welches an der Fibroseentwicklung bei Sklerodermie beteiligt ist. Nun wollen wir herausfinden, welches die molekularen Ziele von H19X sind und somit, welche Gene direkt von dieser lncRNA reguliert werden. Dafür möchten wir in unserem Labor eine neue, wegbereitende Technik, die so genannte ATAC-seq, einführen. ATAC-seq wird zur Analyse, welche Gene in einem bestimmten Moment oder einer bestimmten Situation, wie z.B. bei einer Krankheit, ein- resp. ausgeschaltet sind, genutzt. Sie ist somit eine wirksame Methode, um einen Überblick zu erhalten, was auf molekularer Basis innerhalb der Zellen bei spezifischen Konditionen geschieht. Mit dieser Technik würde es uns zum Beispiel möglich sein, die Gene zu erkennen, die durch die Aktivierung von H19X bei systemischer Sklerose beeinflusst werden.

Das Labor von Howard Chang an der “School of Medicine“ an der Universität von Stanford ist das weltweit führende Labor in der lncRNA-Forschung. Sie haben diverse Techniken, inkl. der ATAC-seq, etabliert, um lncRNA-Funktionen bei gesunden und erkrankten Zellen zu studieren.



Der Aufenthalt von Frau Pachera in Stanford wird ihr nicht nur ermöglichen die praktische Anwendung der ATAC-seq zu lernen, sondern insbesondere auch das Management der daraus gewonnenen Daten. Eine der Stärken dieser Technik ist es nämlich, dass mittels eines relativ einfachen und unkomplizierten Verfahrens eine enorme Anzahl von Daten gewonnen werden können. Dies führt jedoch auch dazu, dass die Handhabung der Daten sehr komplex ist und ein spezifisches Fachwissen in Bioinformatik verlangt, das zurzeit einzig im Labor von Howard Chang verfügbar ist.

Da die ATAC-seq darüber hinaus eine vielseitige Technik mit diversen Anwendungsmöglichkeiten in der Grundlagenforschung ist, wird die Etablierung in unserem Labor die Erforschung der systemischen Sklerose bei uns zusätzlich vorantreiben.

Ihre finanzielle Unterstützung werden wir vorwiegend für die Deckung des Aufenthaltes (Wohnkosten, Reisekosten, Universitätskosten...) von Frau Elena Pachera verwenden.

Wir danken Ihnen herzlichst für die finanzielle Unterstützung dieses Projektes.

Frau Elena Pachera hat das Projekt erfolgreich abgeschlossen.



## Patienteninformationsabend Sklerodermie 21.11.2016 im USZ

Wie immer gab es mehrere interessante Themen. Durchblutungsstörungen und die möglichen Therapien.

Sehr interessant und leider von den Betroffenen viel zu wenig beachtet, ist die Prophylaxe, die Warnzeichen und die Pflege von Wunden. Frau Silvia Fux, Pflegeexpertein hat uns über wichtige Aspekte aufgeklärt.

Wunden kommen im Verlauf einer Sklerodermie Erkrankung etwa bei 50% der Betroffenen vor. Sie haben Auswirkungen auf den Alltag, das Berufsleben sowie auf die mentale Komponente.

Durch Gefäßveränderungen oder Ablagerungen von Kalzium unter der Haut können Wunden entstehen. Es ist sehr wichtig, dass Wunden frühzeitig erkannt und richtig reagiert wird. Häufig treten die Wunden an den Fingerkuppen oder an den Fingergelenken auf. Mit einer professionellen Wundpflege wird die Heilung gefördert und eine Ausdehnung verhindert.


Neben dem Raynaud-Syndrom, kann eine mangelnde Durchblutungsstörung (Ischämie) der Fingerarterien auftreten. Als Folge stirbt das umliegende Gewebe ab (Nekrose). Eine rasche und fachgerechte Behandlung ist hier wichtig.

Folgende Massnahmen tragen zur Vorbeugung von Wunden bei:

- Haut vor Kälte, Nässe und Verletzungen schützen
- Auf das Rauchen verzichten (Nikotin verengt die Gefässe und führt während Stunden zu einer Minderdurchblutung des Gewebes)
- Hände vor warmen Wasser schützen (trocknet die Haut aus)

Es ist aber auch wichtig bei der Reinigung der Haut folgende Hinweise zu beachten:

- Verwendung einer rückfettenden Händedesinfektion oder Schutzhandschuhe

- 
- Waschen der Hände nur bei sichtbarer Verschmutzung mit lauwarmem Wasser
  - Verwendung von Seife oder Duschgel mit einem pH-Wert von 5.5.
  - Handtücher und Frotteewäsche regelmässig mindestens alle zwei Tage wechseln
  - Wäsche bei mindestens 60 Grad C waschen

Falls Sie eine Wunde feststellen, verhalten Sie sich wie folgt:

- Zeigen Sie die Wunde einer Fachperson z.B. einer Rheumatologin oder Rheumatologen oder einer Wundspezialistin oder Wundspezialisten
- Wunde unbehandelt lassen (keine Salbe, kein Wasser)
- Wunde mit einer sauberen Kompresse trocken abdecken, bis eine Fachperson die Wunde beurteilt hat

Infektionen kommen bei 50% der Wunden vor. Es ist deshalb wichtig, dass Sie bei den folgenden Anzeichen einer Infektion eine Fachperson aufsuchen:

- Neu auftretende oder zunehmende Schmerzen
- Druckempfindlichkeit des umgebenden Gewebes
- Rötung und Schwellung der Wundumgebung
- Ausfluss von Wundflüssigkeit oder Eiter
- Pulsierende Schmerzen
- Unangenehmer Geruch

Wunden brauchen eine situationsbezogene Behandlung durch den Arzt oder Ärztin und das Wundexpertenteam. Auf Wunsch können Betroffene oder auch Angehörige zur selbständigen Wundpflege angeleitet werden.

Eine kontinuierliche Wundversorgung unter regelmässiger Kontrolle durch das Fachpersonal ist dabei empfehlenswert.  
In dringenden Fällen Tel. 044 255 29 95.

Prof. Distler hat uns über die Expansion der Forschung in Schlieren und am Balgrist informiert und da gibt es positive Ansätze in diversen Richtungen. (Siehe weitere Artikel über Forschung in dieser Ausgabe).

Alle Regionalleiterinnen waren am Info Abend in Zürich anwesend.



Marianne Urfer Widmer, Joëlle Messer, Giovanna Altorfer, Elisabeth Rohner, Gertrud Wiesmann

# Adressen für Rechtsberatung



Auf der Konferenz « Lücken und Tücken im Versicherungsrecht » am 23. September, die von der Schweizerischen Bechterew-Vereinigung in Zürich veranstaltet wurde, erhielten die Teilnehmer nützliche und sehr interessante Informationen.

Hier einige Adressen, die Ihnen bei Problemen und/oder Fragen helfen können, die sich möglicherweise bei Ihren Verwaltungsangelegenheiten und Behördengängen ergeben.

IV-Stellen der Schweiz	<a href="http://www.ahv-iv.ch">www.ahv-iv.ch</a>
Kantonale Rheumaligen und Rheumaligen (ZH, BS, BL, SG, GR)	<a href="http://www.rheumaliga.ch">www.rheumaliga.ch</a>
Hilfe bei Rechtsfragen	<a href="http://www.proinfirmis.ch">www.proinfirmis.ch</a>
Behinderung, Rechtsberatung, Rechtsgrundlagen (Bern, Lausanne und Zürich)	<a href="http://www.inclusion-handicap.ch">www.inclusion-handicap.ch</a>
Schweizerische Vereinigung Morbus Berchterew	<a href="http://www.bechterew.ch">www.bechterew.ch</a>



Ein grosses Dankeschön an die Schweizerische Bechterew-Vereinigung dafür, dass sie diesen Informationsabend organisiert hat.

# Wichtige Daten – Regionalgruppen

## den Regionalgruppen organisierte Treffen

- **Aargau** 22. März 2017
- **Basel** noch nicht festgelegt
- **Luzern** 25. März 2017  
7. Oktober 2017

Informationen und Anmeldung bei Frau Giovanna Altorfer  
Tel. 062 777 22 34

- **Bern** 23. März 2017  
31. August 2017  
23. November 2017

Informationen und Anmeldung bei Frau Joëlle Messmer  
Tel. 034 461 02 23

- **Romandie** noch nicht festgelegt

Informationen und Anmeldung bei Frau Nadine Paciotti  
Tel. 024 472 32 64

- **Thurgau** 5. Mai 2017

Informationen und Anmeldung bei Frau Gertrud Wiesmann  
Tel. 052 720 13 20

- **Zürich** 7. April 2017  
3. November 2017

Informationen und Anmeldung bei Frau Elisabeth Rohner  
Tel. 044 825 47 45



- **Graubünden** noch nicht festgelegt

Informationen und Anmeldung bei Frau Marianne Urfer Widmer  
Tel. 076 218 17 16

# Patiententage

- **Zürich 19. Juni 2017 – Am Abend**

Prof. Distler organisiert einen Patienten-Informationsabend zur Hautfibrose an der Universität Zürich.

***Hauptthema: Hautfibrose***

Weitere Informationen bei Elisabeth Rohner unter 044 825 47 45

---

- **Bern 24. Oktober 2017**

Prof. Villiger organisiert einen Patiententag im Inselspital Bern.

Informationen bei Frau Joëlle Messmer unter 034 461 02 23  
oder direkt auf: [www.rheumabern.ch](http://www.rheumabern.ch)

# Generalversammlung ASS

Die nächste Generalversammlung der Vereinigung findet am

- **Samstag, dem 20. Mai 2017, im Kanton Luzern statt**



Weitere Informationen erhalten Sie im kommenden Frühjahr.

Sollten Sie mit dem Zug anreisen, **planen Sie bitte den Kauf einer Tageskarte an Ihrem Wohnort ein.**

## Nützliche Artikel

Der Winter naht.

Denken Sie daran, Ihre Hände vor der Kälte zu schützen. Wir bieten Ihnen einen kleinen, praktischen Gegenstand an, den **HotRox**. Es ist ein wiederaufladbarer Handwärmer.



Verkaufspreis 20.- Fr pro Stück und 10.- Fr. Versandkosten.  
**Bestellung bei unserem Sekretariat.**

---

**Thermogloves** sind Heizhandschuhe mit Akku. Alle nützlichen Informationen finden Sie direkt bei jenem Unternehmen, der sie verkauft. Denken Sie bei der Bestellung daran, den Grossverteiler zu bitten, die deutsche Mehrwertsteuer nicht zu berechnen. Bei der Verzollung durch die Post wird Ihnen die schweizerische Mehrwertsteuer berechnet.



**Bestellung beim Grossverteiler**

€ 129. -

www.thermogloves.eu  
office@thermogloves.eu

Tel. +49 89 201 900 916

## Öffner-Set manuell



Ob Getränkeflaschen, Milchpackungen oder Gurkengläser: Das manuelle Öffner-Set umfasst bewährte gelenkschonende Lösungen, mit denen sich festsitzende Schraubverschlüsse von 2,5 bis 9 cm Durchmesser ohne Anstrengung öffnen lassen.

Obendrein packen wir eine Antirutschmatte in dieses Set: ein nützliches Geschenk in attraktiver Verpackung.

## Bestellung bei der Rheumaliga Schweiz

**Artikelnummer: 7005**  
**CHF 49.-**

Rheumaliga Schweiz  
Josefstrasse 92  
8005 Zürich

Telefon 044 487 40 00  
Fax 044 487 40 19

info@rheumaliga.ch  
www.rheumaliga-shop.de



**Rheumaliga Schweiz**  
Bewusst bewegt



## Patient und Arzt: Wenn zwei sich verstehen



Wenn unter Rheumabetroffenen das Thema «Ärzte» aufkommt, kann fast jeder von guten wie schlechten Erfahrungen berichten. Dabei zeigen Studien, dass eine gute partnerschaftliche Beziehung von Patient und Arzt den Heilungserfolg positiv fördert.

Die vorliegende Broschüre gibt Ihnen ganz konkrete Tipps, wie Sie mit Ihrem Arzt kommunizieren und was Sie für den Arztbesuch beachten können.

### Bestellung bei der Rheumaliga Schweiz

**Artikelnummer: d309**  
**CHF 0.-**

Rheumaliga Schweiz  
Josefstrasse 92  
8005 Zürich

Telefon 044 487 40 00  
Fax 044 487 40 19

[info@rheumaliga.ch](mailto:info@rheumaliga.ch)  
[www.rheumaliga-shop.de](http://www.rheumaliga-shop.de)



**Rheumaliga Schweiz**  
Bewusst bewegt



*Elisabeth, Giovanna, Joëlle, Marianne, Nadine und Pierre-Alain*



## Regionalgruppen

Aargau-Solothurn	Giovanna Altorfer	062 777 22 34
Basel	Giovanna Altorfer	062 777 22 34
Bern	Joëlle Messmer	034 461 02 23
Graubünden	Marianne Urfer Widmer	076 218 17 16
Luzern-Zentralschweiz	Giovanna Altorfer	062 777 22 34
Romandie	Nadine Paciotti	024 472 32 64
Tessin	Maria Balenovic	076 574 09 92
Thurgau	Gertrud Wiesmann	052 720 13 20
Zürich	Elisabeth Rohner	044 825 47 45



## Adresse

sclerodermie.ch  
3000 Bern

[www.sclerodermie.ch](http://www.sclerodermie.ch) - [info@sclerodermie.ch](mailto:info@sclerodermie.ch)

Postkonto 12-864923-6 CHF

FR 024 472 32 64  
DE 077 406 09 58  
IT 062 777 22 34