

Nina Yao
Dr. med.

The role of the JAK-STAT pathway in driving synovial fibroblasts towards immunosuppression versus inflammation and tissue destruction

Fach/Einrichtung: Innere Medizin
Doktorvater: Prof. Dr. med. Hanns-Martin Lorenz

Die rheumatoide Arthritis – eine systemische Autoimmunerkrankung von der etwa 1 % der Weltbevölkerung betroffen ist – manifestiert sich klinisch zunächst mit schleichend beginnenden intraartikulären Schmerzen und entartet im Verlauf zu chronischen Gelenkentzündungen mit Knorpel- sowie Knochendestruktion. Auf der zellulären Ebene ist dabei das Wechselspiel zwischen synovialen Fibroblasten und Immunzellen von bedeutender pathogenetischer Relevanz. Während synoviale Fibroblasten im gesunden Gelenk vornehmlich für die Produktion und Homöostase der extrazellulären Matrix verantwortlich sind, exprimieren sie in der rheumatoiden Arthritis einen deutlich aggressiveren Phänotyp. Dieser präsentiert sich durch eine erhöhte Produktion von Entzündungsmediatoren, einen dysregulierten Glukosestoffwechsel und einer Einschränkung ihrer immunosuppressiven Fähigkeiten. Folglich sollten Therapeutika der rheumatoiden Arthritis nicht nur Immunzellen und Entzündungsmediatoren hemmen, sondern auch phänotypische Veränderungen synovialer Fibroblasten modulieren können. Geläufig verschriebene Biologika, die gegen einzelne Zytokine gerichtet sind, bewerkstelligen nur Ersteres, wohingegen Januskinase-Inhibitoren in der Lage sind mehrere Signalwege gleichzeitig zu beeinflussen und so beide Wirkungen zu erzielen. Die jüngst zugelassenen Januskinase-Inhibitoren haben in großangelegten Studien eine hohe Wirksamkeit bewiesen; nichtsdestotrotz ist das Verständnis der zugrunde liegenden Mechanismen begrenzt und Therapieerfolge noch immer durchwachsen. Diese Arbeit untersucht, auf welche Weise die Januskinase-Inhibitoren Tofacitinib, Baricitinib und Upadacitinib das Wechselspiel zwischen synovialen Fibroblasten und Immunzellen in der rheumatoiden Arthritis beeinflussen können. Darüber hinaus wurde die Wirkung von Januskinase-Inhibitoren auf phänotypische Veränderungen in synovialen Fibroblasten erforscht und alle Ergebnisse wurden mit denen von Biologika verglichen. Das Ziel dieser Dissertation war es ein Verständnis dafür zu schaffen, ob Januskinase-Inhibitoren in der rheumatoiden Arthritis proinflammatorische Prozesse verhindern und gleichzeitig immuno-suppressive Signalwege fördern können.

Im folgenden Abschnitt werden die wichtigsten Ergebnisse zusammengefasst. Alle drei Januskinase-Inhibitoren sowie vereinzelte Biologika verringerten signifikant die Sekretion des entzündungsfördernden Zytokins Interleukin-6 sowie der Matrixmetalloproteinase 3 durch von T_H-Zellen stimulierten synovialen Fibroblasten. Während die Inhibition von Interleukin-6 sich zwischen den verschiedenen Therapeutika ähnlich effektiv präsentierte, konnten bestimmte Biologika eine stärkere Hemmung der Matrixmetalloproteinase 3 erreichen. Bei Fibroblasten, die durch B-Zellen stimuliert wurden, erzielten die Januskinase-Inhibitoren ähnliche Ergebnisse. Interessanterweise

fürte die Kombination von Januskinase-Inhibitoren mit den effektivsten Biologika zu synergistischen Effekten, welche eine zusätzliche Inhibition der Entzündungs-mediators erreichten. Im Gegensatz zu den Biologika, hemmten Januskinase-Inhibitoren außerdem signifikant die Sekretion der entzündungsfördernden Zytokine Interferon γ und Interleukin-17 durch aktivierte T_H-Zellen. Des Weiteren unterdrückten Januskinase-Inhibitoren die verstärkte Sekretion von Interleukin-6 und Matrixmetalloproteinase 3 in chronisch stimulierten synovialen Fibroblasten. Dies erlaubt die Vermutung, dass eine Therapie mit Januskinase-Inhibitoren auch oder sogar vor allem für Patienten mit chronisch progressiver rheumatoider Arthritis geeignet wäre. Die verstärkte Expression glykolytischer Enzyme bestätigte einen zuvor beschriebenen dysregulierten Glukosestoffwechsel in synovialen Fibroblasten der rheumatoiden Arthritis. Dabei senkten Januskinase-Inhibitoren, jedoch nicht die hier eingesetzten Biologika, signifikant die Expression der Schlüsselenzyme Hexokinase 2 und Laktat-dehydrogenase A. In chronisch stimulierten SF konnte die Transkription dieser Enzyme nicht durch Tofacitinib beeinflusst werden. Entsprechend bisherigen Forschungsergebnissen zeigten synoviale Fibroblasten auch in meinen Experimenten eine natürliche Suppression der T_H-Zellproliferation durch die Expression des Moleküls Indolamin-2,3-Dioxygenase. Die Zugabe von Januskinase-Inhibitoren hemmte signifikant die Expression von Indolamin-2,3-Dioxygenase in durch T_H-Zellen stimulierten Fibroblasten und infolgedessen ergab sich eine Reduktion der suppressiven Fähigkeiten synovialer Fibroblasten. Die getesteten Biologika übten weder Einfluss auf die T_H-Zellproliferation noch auf die Suppression dieser durch Fibroblasten aus. Interessanterweise könnte eine chronische Stimulation von synovialen Fibroblasten auch zu einer Stärkung ihrer suppressiven Fähigkeiten führen, da die Expression von Indolamin-2,3-Dioxygenase sich in chronisch stimulierten Fibroblasten deutlich erhöht zeigte und zudem nicht durch Tofacitinib zu hemmen war.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Januskinase-Inhibitoren entgegen der primären Hypothese sowohl die pro-inflammatorischen als auch die immunsuppressiven Signalwege im Wechselspiel zwischen synovialen Fibroblasten und Immunzellen unterdrücken. Die Januskinase Inhibitoren erzielten je nach Mediator an unterschiedlichen Konzentrationen ihre dosis-abhängige Wirkung, was ihre heterogene Effektivität im klinischen Alltag erklären könnte. Auch wenn Januskinase-Inhibitoren einige Vorteile gegenüber herkömmlichen Biologika aufzeigten, könnte durch eine Anpassung der Dosierung und eine Kombination beider Medikamentenklassen der Therapieerfolg optimiert werden. Da Tofacitinib zwar die Überexpression von Entzündungs-mediators, aber nicht die von glykolytischen Enzymen, in chronisch stimulierten Fibroblasten verminderte, ergibt sich eine Notwendigkeit zur weiteren Erforschung von Therapeutika, die die Entwicklung eines aggressiven Phänotyps in synovialen Fibroblasten besser verhindern können. Dennoch haben Januskinase-Inhibitoren ihr Potenzial als überzeugende Option zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis unter Beweis gestellt, in dem sie das reziproke Verhältnis zwischen synovialen Fibroblasten und T_H Zellen in großem Maße beeinflussen konnten. In Zukunft sollte die Forschung um weitere Zellgemeinschaften und neu entwickelte Januskinase-Inhibitoren ergänzt werden, um die hier erforschten Ergebnisse zu vertiefen und die Therapie der rheumatoiden Arthritis weiter zu optimieren