

Die Hemmung des Interleukin-6 Rezeptors stellt die Kinaseaktivität von CD4⁺ T-Zellen wieder her und fördert die Migration von regulatorischen T-Zellen in rheumatoider Arthritis

Mit einer weltweiten jährlichen Inzidenzrate von etwa 1% führt rheumatoide Arthritis (RA) zu schweren Beeinträchtigungen und vorzeitiger Sterblichkeit. Tierstudien haben die entscheidende Rolle von Th17-Zellen und die Rolle von IL-6 bei ihrer Entwicklung gezeigt. Zusätzlich verbessert die Hemmung des IL-6 Rezeptor Signalweges Autoimmunarthritits in Tiermodellen. Darüber hinaus spielt IL-6 eine Schlüsselrolle bei der Immunaktivierung und Entzündung. Die gezielte Beeinflussung der IL-6 Signalachse durch Hemmung des IL-6 Rezeptors ist daher zu einer überzeugenden Strategie zur Behandlung von RA geworden. Die Behandlung mit dem IL-6 Rezeptor Hemmer Tocilizumab normalisiert Entzündungsmarker und erhöht die IL-6 Sekretion, während die IL-6 mRNA Expression nicht beeinflusst wird. Obwohl sehr viel über IL-6 und seine Rolle bei Entzündungen bekannt ist, weiß man nur wenig über den Einfluss von IL-6 und die Blockade des IL-6-Rezeptors auf die Kinaseaktivität.

Ziel dieser Studie war es, Kinasen und ihre Netzwerke aufzudecken, die eine veränderte Aktivität bei RA zeigen und gleichzeitig potenzielle neue Kandidaten für gezielte Therapieansätze zu identifizieren. Wir zeigen hier als Erste, wie die Behandlung mit dem humanisierten IL-6 Rezeptor-Antikörper nicht nur die Anzahl an regulatorischen T-Zellen normalisiert und Th17-Zellen vermindert, sondern auch die Migration von CD4⁺ T-Zellen von RA Patienten durch Veränderung der Kinaseaktivität fördert. Darüber hinaus identifizierten wir Kinasen (GPSM2, VTNC und PTK6) mit einer signifikant veränderten Kinaseaktivität bei RA Patienten im Vergleich zu gesunden Probanden. Diese Kinasen könnten als neue Kandidaten für gezielte Therapieansätze dienen.

Zusammenfassend liefert diese Studie weitere Beweise dafür, dass die Behandlung mit Tocilizumab nicht nur das Wohlbefinden des Patienten verbessert, sondern auch die Kinaseaktivität von CD4⁺ T-Zellen dramatisch verändert. Die Kinomanalyse zeigt eine spezifische *ex vivo* Kinaseaktivität und die IL-6R Hemmung stellt die spezifische Kinaseaktivität wieder her. Diese Ergebnisse geben auch neue Einblicke in die Migration von CD4⁺ T-Zellen in RA. Zusätzlich fördert die Hemmung des IL-6 Rezeptors die Migration von regulatorischen T-Zellen zu spezifischen Chemokinen bei Patienten mit RA. Schließlich identifiziert die Kinomanalyse neue potenzielle Kandidaten für eine gezielte und fortgeschrittene Therapie der RA.