

Antientzündliche Arzneistoffe gegen Interleukin-6

Kieler Wissenschaftler analysieren die Wirkungen und Nebenwirkungen unterschiedlicher Neuentwicklungen

Der körpereigene Botenstoff Interleukin-6 ist ein vielversprechender Angriffspunkt zur Behandlung von entzündlichen Erkrankungen, gleichzeitig aber auch wichtig für Infektabwehr und Geweberegeneration. In einer aktuellen Publikation in *Nature Reviews Drug Discovery* geben Kieler Biochemiker des Exzellenzclusters Entzündungsforschung zusammen mit einem Münchner Team einen Überblick über die Rolle des Zytokins für Gesundheit und Krankheit. Dabei analysieren sie die verschiedenen Möglichkeiten, die Signale von Interleukin 6 zu unterdrücken, und welche Konsequenzen das hat.

Das Zytokin Interleukin-6 (IL-6) ist von zentraler Bedeutung für das Entzündungsgeschehen und wurde unter anderem als treibende Kraft für rheumatische Erkrankungen identifiziert. Verschiedene neu entwickelte Arzneistoffe zielen darauf ab, die von diesem Botenstoff ausgehenden Signale zu hemmen. Zwei davon sind bereits für die Rheumatherapie zugelassen: Tocilizumab (seit 2009) und Sarilumab (seit 2017). 16 Therapeutika für verschiedene Anwendungsgebiete sind in der klinischen Erprobung. Die bereits verfügbaren Medikamente sowie einige andere Neuentwicklungen hemmen die Signalweitergabe über den IL-6-Rezeptor in der Zellmembran. „Dieser Signalweg ist auf Zellen beschränkt, die einen IL-6-Rezeptor tragen. Das sind aber nur wenige Zelltypen, vor allem Immunzellen und Leberzellen“, erklärt Professor Stefan Rose-John vom Biochemischen Institut an der Universität Kiel und Mitglied im Vorstand des Exzellenzcluster Entzündungsforschung. „Dieser Ansatz funktioniert und ist für Patientinnen und Patienten eine alternative Behandlungsoption“, ergänzt sein Kollege Dr. Christoph Garbers. Bei Blockade des IL-6-Rezeptors werden allerdings auch physiologische Funktionen des Botenstoffs unterdrückt, etwa die Abwehr von Krankheitserregern und die Regeneration von Gewebe. Eine erhöhte Infektanfälligkeit ist daher eine bekannte Nebenwirkung der Therapie.

Bei einem anderen Ansatzpunkt, der selektiven Blockade des sogenannten Trans-Signalwegs, gebe es dieses Problem nicht. Hierbei bindet IL-6 an den im Blut und im entzündeten Gewebe befindlichen „löslichen“ IL-6-Rezeptor. „In bisherigen Untersuchungen zu Entzündungen von Darm und Gelenken sowie dem Wachstum von Krebszellen hat sich herauskristallisiert, dass die krankmachenden Wirkungen von Interleukin-6 vor allem über diesen Signalweg vermittelt werden“, sagt Rose-John, der diesen zweiten Signalweg vor über 20 Jahren aufgedeckt hat. Bisher gibt es nur einen Wirkstoff, der ausschließlich diesen Trans-Signalweg selektiv und effektiv blockiert: der im Exzellenzcluster entwickelte Arzneistoff Olamkicept (sgp130Fc). Er wird derzeit in Phase II Studien zur Behandlung von Menschen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen klinisch erprobt, nachdem die Unbedenklichkeit der Substanz bereits in Phase I Studien demonstriert worden war. Vorher war in vielen Tiermodellen der therapeutische Nutzen der Substanz nachgewiesen worden. „Das Besondere beim Trans-Signaling ist, dass der Komplex aus IL-6 und dem löslichen Rezeptor auch auf Zellen, die keinen eigenen IL-6-Rezeptor haben, ein Signal auslösen kann“, erklärt der Kieler Biochemiker.

Eine weitere Wirkstoffgruppe, die in die Signalgebung von IL-6 eingreift, sind Hemmstoffe der Januskinasen (JAK-Inhibitoren) wie zum Beispiel Ruxolitinib und Tofacitinib. Ihre günstigen Wirkungen können nicht nur auf die Blockade von IL-6 zurückgeführt werden, sondern auch das

Fehlen anderer Entzündungsbotenstoffe, die durch Hemmung der Kinasen ebenfalls blockiert werden. Aber auch dieser Therapieansatz geht mit einem erhöhten Risiko für Infektionen einher.

Originalpublikation

Christoph Garbers, Sylvia Heink, Thomas Korn, Stefan Rose-John: Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. *Nature Reviews Drug Discovery*. Published: 04 May 2018. doi:10.1038/nrd.2018.45

Der Exzellenzcluster „Inflammation at Interfaces/Entzündungsforschung“ wird seit 2007 durch die Exzellenzinitiative des Bundes und der Länder mit einem Gesamtbudget von 68 Millionen Euro gefördert; derzeit befindet er sich in der zweiten Förderphase. Die rund 300 Clustermitglieder an den insgesamt vier Standorten: Kiel (Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Muthesius Kunsthochschule), Lübeck (Universität zu Lübeck, UKSH), Plön (Max-Planck-Institut für Evolutionsbiologie) und Borstel (Forschungszentrum Borstel – Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften) forschen in einem innovativen, systemischen Ansatz an dem Phänomen Entzündung, das alle Barriereorgane wie Darm, Lunge und Haut befallen kann.