

Rolle von IL-4/IL-13 bei der Entstehung von Hautfibrosen untersucht

Nguyen JK et al. The IL-4/IL-13 axis in skin fibrosis and scarring: mechanistic concepts and therapeutic targets. Arch Dermatol Res 2019; doi:10.1007/s00403-019-01972-3

In den entwickelten Ländern sind pro Jahr mehr als 100 Millionen Menschen von Fibrosen der Haut betroffen, diese stellen ein signifikantes globales Gesundheitsproblem dar. Es besteht Bedarf an effektiven Therapien, die bspw. Vernarbungen verhindern können. J. K. Nguyen et al. haben nun den aktuellen Stand der Forschung zur Rolle der Interleukine-4 und -13 (IL-4/IL-13) im Rahmen der Entwicklung von Hautfibrosen zusammengefasst.

Die Autoren führten eine Literaturrecherche durch, um geeignete Artikel zu diesem Themenfeld zu finden. Im Zusammenhang mit Hautfibrosen kommt es zu einer exzessiven Proliferation von Fibroblasten und zu einer verstärkten Einlagerung von Kollagen in die extrazelluläre Matrix. Bei den Zytokinen handelt es sich um Signalmoleküle des Immunsystems. Diese sind bspw. beteiligt an Entzündungsreaktionen, am Zellwachstum und an Gewebereparaturen. Es konnte eine Assoziation hergestellt werden zwischen den Zytokinen IL-4 sowie IL-13 und der Entwicklung von fibroproliferativen Erkrankungen. IL-4 und IL-13 gehören zu den Th2-Zytokinen, sie lösen eine starke humorale Immunantwort aus und sind gegen extrazelluläre Parasiten gerichtet. Im Fall einer Überaktivierung solcher Zytokine kann es zu Allergien und Fibrose kommen.

Hierbei spielt der IL-4R α /STAT6-Signalweg eine Rolle: IL-4 und IL-13 binden zunächst an Oberflächenrezeptoren von Zellen. Es kommt zu einer Aktivierung der zytoplasmatischen Domäne von IL-4R α sowie von JAK1. In der Folge bilden die Signalmoleküle STAT6 Homodimere, die in den Kern gelangen, wo sie IL-4/IL-13-Zielgene aktivieren. Dies löst wiederum eine Synthese von Kollagen und eine Einlagerung in die extrazelluläre

Matrix aus. Zudem werden die Fibroblasten-Proliferation und die TGF- β -Produktion stimuliert. Bei TGF- β handelt es sich um ein potentes profibrotisches Zytokin, dem eine entscheidende Rolle bei der Formierung der extrazellulären Matrix sowie beim Gewebeumbau zukommt. Es konnte gezeigt werden, dass bei nahezu allen fibrotischen Erkrankungen eine Überexpression von TGF- β vorliegt. Das Produktionsniveau korreliert hier mit der Progression der Fibrose. IL-4 und IL-13 sind ursächlich für die Stimulierung von TGF- β verantwortlich. TGF- β wiederum triggert den sog. SMAD-Signalweg und in der Folge fibroseassoziierte Gene (z. B. α -SMA-, Kollagen- und Fibronektinegene).

Durch ein verbessertes Verständnis der Wirkungsweise von Zytokinen konnten inzwischen Behandlungen entwickelt werden, die den Krankheitsverlauf verändern oder zumindest verlangsamen. Der voll humanisierte monoklonale Antikörper Dupilumab ist gegen IL-4R α und somit gegen die „IL-4/IL-13-Achse“ gerichtet. Er ist zugelassen für die Behandlung von atopischer Dermatitis und Asthma. Die biologischen Agenzien SAR156597 und QBX258 befinden sich derzeit in der klinischen Entwicklung, sie binden und neutralisieren sowohl IL-4 als auch IL-13.

FAZIT

Die aktuelle Studienlage macht deutlich, dass es sich bei IL-4 und IL-13 um wichtige Mediatoren für die Entwicklung von Hautfibrosen handelt. Durch eine weitere Aufklärung der „IL-4/IL-13-Achse“ gelingt es möglicherweise, neue therapeutische Targets zur Behandlung von fibrotischen Hauterkrankungen zu identifizieren, so die Autoren.

Dr. Frank Lichert, Weilburg