

Einblicke in die Forschung zur Entwicklung effizienter Therapien gegen Alopecia Areata

Monasterium Laboratory ist eines der weltweit führenden Auftragsforschungsunternehmen im Bereich der Haut- und Haarkrankheiten. Wir hoffen durch unsere Forschung einen Beitrag zur Entwicklung effizienter Therapien gegen Alopecia Areata (AA) leisten zu können, so dass diese Krankheit in (hoffentlich) nicht allzu ferner Zukunft geheilt werden kann. Weil die bisher zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten für die AA leider nur die Symptome lindern, ohne jedoch die Ursachen zu bekämpfen, schützen sie nicht ausreichend vor Rückfällen und zusätzlich treten häufig unerwünschte Nebenwirkungen auf. Deshalb ist es so wichtig, dass wir weiter forschen, und zwar so nah wie möglich an der klinischen Realität. Darum sind wir auf biologische Spenden von Probanden, die von AA betroffen sind, angewiesen.

In diesem kurzen Artikel möchten wir einen kleinen Einblick geben in das, was Ihre Spende in der Forschung bewirken kann und DANKE sagen für Ihren Einsatz.

Zwar ist seit Mitte letzten Jahres der Januskinase (JAK)-Hemmer Baricitinib als erstes Medikament zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer AA zugelassen, jedoch kommt es bei Behandlung mit JAK-Hemmern oft zu Nebenwirkungen. Das kommt daher, dass der sogenannte JAK-STAT Signalweg nicht spezifisch wirkt, sondern in verschiedensten Entzündungsreaktionen des Körpers involviert ist. Wenn dieser Signalweg gehemmt wird, können folglich auch andere (z. B. förderliche) Vorgänge im Körper nicht mehr richtig funktionieren was oft unerwünschte Nebenwirkungen zur Folge hat. Außerdem ist die Rückfallquote nach Absetzen des Medikamentes ebenfalls hoch, weil JAK-Hemmer, wie oben bereits beschrieben, nur die Symptome aber nicht die Ursachen der AA bekämpfen. Trotzdem hat die Entdeckung dieser Klasse von Therapeutika wesentlich dazu beigetragen, das Interesse der pharmazeutischen Industrie und der immunologischen Forschung an AA zu wecken. Dies hat dazu geführt, dass AA schließlich als eine entzündliche Erkrankung und nicht als ein ästhetisches Problem anerkannt wird.

In einem unserer derzeitigen Forschungsprojekte haben wir daher untersucht, wie sich die therapeutische Beeinflussung von bisher weniger erforschten, aber spezifischeren Signalwegen in der AA auf entzündliche Charakteristika des Krankheitsbildes auswirkt.

Obwohl die Ursachen von AA noch weitestgehend ungeklärt sind, ist es von Fachleuten anerkannt, dass sowohl das reduzierte Haarwachstum als auch der vorzeitige Haarverlust auf Entzündungen der Haarwurzel zurück zu führen sind. Eigentlich sind gesunde Haarwurzeln eines der wenigen Organe die der körpereigenen Immunantwort entgehen, ähnlich wie beim Auge oder der Plazenta und dem Fötus im Mutterleib; ein Phänomen das Immunprivileg genannt wird. Bei der AA ist dieses Immunprivileg jedoch gestört, weil Entzündungszellen, überwiegend sogenannte T-Zellen und NK-Zellen, sich aus noch ungeklärter Ursache in und um bestimmte Zonen der Haarwurzeln festsetzen und die Haarwurzel angreifen. Die Zellen produzieren Entzündungsstoffe, allen voran das Zytokin Interferon gamma, welches wiederum die schon vorhandene Entzündung verstärkt. So entsteht ein sich selbst verstärkender entzündlicher Kreislauf mit Haarverlust als Resultat.

Damit die Entzündungszellen jedoch Interferon gamma produzieren können, müssen sie zuerst aktiviert werden. Hierfür sind körpereigene Botenstoffe, unter anderem Interleukin-12, verantwortlich. Durch die Bindung von Interleukin-12 an den zugehörigen Rezeptor auf den Entzündungszellen bekommen diese Zellen Signale vermittelt die zur Zellaktivierung führen. Und genau hier setzt unsere Forschung an, denn wir haben einen neuartigen Wirkstoff getestet, welcher die IL-12 Rezeptor Signalweiterleitung hemmt und somit die IL-12 abhängige Aktivierung von Entzündungszellen beeinflusst.

Unser erstes Ziel war es zu untersuchen, ob Interleukin-12 in der Entstehung und dem Verlauf von Entzündungen der Haarwurzel überhaupt eine Rolle spielt. Um diese Frage zu klären, haben wir Haarwurzeln aus Proben von "gesunden", nicht von Haarverlust betroffenen, Probanden isoliert und anschließend mit Interleukin-12 behandelt. Interessanterweise hat dies dazu geführt, dass die ehemals gesunden Haarwurzeln starke entzündliche Reaktionen gezeigt haben (den oben beschriebenen Zusammenbruch des Immunprivileges). Wenn die Haarwurzeln zuvor jedoch mit dem

zu testenden Wirkstoff behandelt wurden, blieb das Immunprivileg unversehrt. Hierdurch konnten wir zeigen, dass Interleukin-12 für die Entstehung von entzündlichen Schlüsselmerkmalen der AA (z. B. der Zusammenbruch des Immunprivilegs) unabdingbar ist und dass die Hemmung der Interleukin-12 Rezeptor Signalweiterleitung ein hohes Potential hat Entzündungen der Haarwurzel zu reduzieren.

In einem nächsten Schritt haben wir untersucht, ob Interleukin-12 tatsächlich auch in der Entstehung von Entzündungen in der AA eine Rolle spielt. Hierfür haben wir zuerst analysiert ob in Haarwurzeln, die von AA betroffen sind, Zellen vorhanden sind die Interleukin-12 Rezeptoren aufweisen, da lediglich diese durch Interleukin-12 aktiviert werden können. Interessanterweise haben wir entdeckt, dass in betroffenen Haarwurzeln nicht nur Zellen mit dem Interleukin-12 Rezeptor vorhanden sind, sondern dass ihre Anzahl stark erhöht ist im Vergleich zu "gesunden" Haarwurzeln. Diese Ergebnisse zeigen, dass der Interleukin-12 Signalweg in AA aktiv ist und die Manipulation daher einen vielversprechenden therapeutischen Ansatz darstellt.

Nachdem die Anwesenheit von Entzündungszellen, die auf Interleukin-12 reagieren können, geklärt war, wollten wir deren Rolle in der Entstehung und dem Verlauf von AA erforschen. Hierfür haben wir Biopsien von betroffenen und nicht betroffenen Kopfhautstellen mit dem zu testenden Wirkstoff behandelt. Spannenderweise hat dies in Haarwurzeln betroffener Kopfhautbiopsien dazu geführt, dass die Expression von Entzündungsmarkern und die Anzahl von Entzündungszellen reduziert und die Anzahl der Haarwurzeln die sich in der Wachstumsphase des Haarzyklus befinden, erhöht wurde.

Zusammenfassend deuten unsere Daten darauf hin, dass der Interleukin-12 Signalweg in der Entstehung der AA eine Schlüsselrolle spielt und dass die Blockade von diesem das Krankheitsbild der AA positiv beeinflusst. So könnte der getestete Wirkstoff potenziell entweder therapeutisch, bei schon betroffenen Stellen, eingesetzt werden und die Haarwurzeln in die Wachstumsphase drängen oder prophylaktisch zur Verhinderung von Rückfällen. Unsere sehr vielversprechenden Daten sind bisher jedoch nur präklinisch getestet und müssen noch in klinischen Studien verifiziert

werden. Wir sind aber optimistisch, dass wir mit unseren Ergebnissen einen weiteren Schritt geleistet haben für die Entwicklung von Therapien gegen die Folgen der AA.