

## IL-17 als Link zwischen Psoriasis und Knochenschwund

Psoriasispatienten weisen eine systemische Entzündungsreaktion auf, bei der insbesondere die vermehrte Produktion von IL-17 eine zentrale Rolle spielt. Eine aktuelle Publikation liefert nun die Hinweise dafür, dass IL-17 auch für den bei Psoriasispatienten zu beobachtenden Verlust an Knochenmasse verantwortlich ist. Denn IL-17 hemmt nach den dort beschriebenen Experimenten die Knochenneubildung in Osteoblasten und führt so zu einer negativen Bilanz im Knochenmetabolismus.

Bei Patienten mit Psoriasis bleibt die entzündliche Reaktion nicht allein auf die Haut beschränkt. Die Erkrankung tritt häufig zusammen mit verschiedenen Ausprägungen des metabolischen Syndroms auf und prädisponiert die Betroffenen zu Komorbiditäten wie Adipositas, Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen. Diese Assoziation wird als Hinweis auf eine systemische Komponente der bei Psoriasis zugrunde liegenden Entzündungsvorgänge gesehen. Eine Forschungsgruppe um Erwin Wagner vom spanischen Krebsforschungszentrum (CNIO: Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas) hat nun eine weitere Ausprägung dieser systemischen Entzündung gefunden: Nach aktuellen Untersuchungen kommt es bei Psoriasispatienten auch zu einem Knochenschwund.

«Wir haben entdeckt, dass Psoriasis einen ausgedehnten und progressiven Verlust an Knochengewebe verursacht», erklärte Özge Uluçkan, die Erstautorin der in «Science Translational Medicine» erschienenen Arbeit (1). Dabei handle es sich nicht um einen aktiven Destruktions-

prozess, vielmehr werde im Rahmen des Knochenregenerationszyklus nicht ausreichend Knochen neu gebildet, um die abgebaute Knochenmasse zu ersetzen. Daher nimmt mit der Zeit die Knochenmasse der Patienten ab, bedingt durch eine Hemmung der Osteoblastenfunktion.

### Kommunikation zwischen Haut und Knochen erfolgt über IL-17

Erste Hinweise auf diese Effekte fand die CNIO-Arbeitsgruppe bereits in einer früheren Studie (2). Damals wurde ein Mausmodell erforscht, bei dem das JunB-Gen in Keratinozyten eliminiert wurde. Die so generierten Knock-out-Mäuse litten ebenfalls an Knochenschwund. Bei der Untersuchung der Ursachen fiel auf, dass die Immunzellen in der Haut dieser Mäuse grosse Mengen an Interleukin-17 bildeten. Wenn IL-17 über die Blutbahn das Knochengewebe erreicht, dann hemmt es in den Osteoblasten die Aktivität des Wnt-Signalwegs, der an der Knochenneubildung beteiligt ist. Wurden diese Mäuse mit IL-17-Blockern behandelt, führte dies zu einer Normalisierung der Aktivität des Wnt-Signalwegs und damit auch zur Knochenneubildung.

In einem zweiten Mausmodell wurde gezeigt, dass eine Überexpression von IL-17 in der Haut ebenfalls zum Verlust an Knochenmasse führte – ein weiterer Hinweis für die Bedeutung dieses Interleukins bei der Regulation des Knochenstoffwechsels. In der Folge wurden diese Zusammenhänge beim Menschen untersucht. Die hierfür eingesetzte Methode war die hochauflösende periphere Computertomografie, auch XtremeCT oder

«virtuelle Knochenbiopsie» genannt. Damit wurde nachgewiesen, dass Psoriasispatienten im Vergleich zu Gesunden einen Knochenverlust aufweisen, der mit ihren IL-17A-Spiegeln im Blut korreliert. Diese Beobachtungen sprechen für ein Monitoring der Knochenmasse bei Patienten mit Psoriasis, so die Autoren. Auch die IL-17-Spiegel sollten nach ihrer Einschätzung kontrolliert werden. Die Behandlung mit IL-17-Blockern dürfte demnach auch einen positiven Effekt auf den Knochenmetabolismus haben, vermutet Uluçkan. Darüber hinaus werden derzeit auch Antikörper, die am Wnt-Signalweg ansetzen, zur Osteoporosetherapie entwickelt – auch dieser Ansatz könnte nach den vorliegenden Daten bei dem psoriasisinduzierten Knochenschwund nützlich sein.

### Knochenschwund auch bei anderen autoinflammatorischen Erkrankungen

Diese Erkenntnisse könnten auch für das Management anderer Autoimmunerkrankungen von Bedeutung sein, vermutet Uluçkan. Denn die Dysregulation von IL-17 betreffe nicht nur die Psoriasis, sondern auch andere Erkrankungen – wie die rheumatoide Arthritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen und die Multiple Sklerose. Und auch bei diesen Erkrankungen wurden bereits Störungen im Knochenmetabolismus beschrieben. So sei beispielsweise bei 70 Prozent der Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ein Knochenschwund zu beobachten, berichtete Uluçkan: «Es wäre interessant, zu untersuchen, ob IL-17 für diesen Begleiteffekt verantwortlich ist.» ▲

Adela Žatecky

#### Referenzen:

1. Uluçkan Ö et al.: Chronic skin inflammation leads to bone loss by IL-17-mediated inhibition of Wnt signaling in osteoblasts. *Science Translational Medicine* 2016; 8(330): 330ra37.
2. Meixner A et al.: Epidermal JunB represses G-CSF transcription and affects haematopoiesis and bone formation. *Nat Cell Biol* 2008; 10(8): 1003–1011.



Abbildung: Mikroskopische Aufnahmen von Mausknochen im Vergleich – links der Knochen einer gesunden und rechts der einer Knock-out-Maus, bei der das JunB-Gen in Keratinozyten entfernt wurde (Bild: CNIO).