



IRR IRF

Institute of Rheumatology Research
Institut für Rheumaforschung
Institut pour la recherche en rhumatologie

RHEUMASEARCH

Fondation pour la recherche en Rhumatologie

JAHRESBERICHT 2018/2019

1.10.2018 - 30.9.2019

Durch Forschung zu besseren Therapien





IRR IRF

Institute of Rheumatology Research
Institut für Rheumaforschung
Institut pour la recherche en rhumatologie

INHALTSVERZEICHNIS

Editorial	1
Warum braucht es mehr Rheumaforschung?	2
Das Institut für Rheumaforschung	2
Die Organisation	3
Unsere Forschung	4
Aktuelle Forschungsprojekte	5
Leistungsbericht der Geschäftsstelle	9
Spenden	11
Danksagung	11

IMPRESSUM

Texte: Cem Gabay, Fabio Martinon, Caroline Ospelt, Gaby Palmer, Céline Lamacchia, Judith Safford
Bildnachweis: Titelfoto: gorodenkoff iStock; Drazen Lovric (S.1), Judith Safford (S. 4) Darren Baker S. 7



EDITORIAL

Sehr geehrte Spenderinnen und Spender, liebe Leserinnen und Leser,

Das IRR Institut für Rheumaforschung hat in den letzten zehn Jahren die Forschung auf dem Gebiet der rheumatischen und entzündlichen Erkrankungen unterstützt, indem es mehr als 12 Millionen Franken für Forschende an verschiedenen schweizerischen Universitäten zur Verfügung stellte. Diese Unterstützung hat zu erheblichen Fortschritten auf dem Gebiet der Rheumatologie geführt.

Nach dem Beschluss seiner Generalversammlung hat das IRR beschlossen, sich mit der Stiftung Rheumasearch zusammenzuschliessen, um die Unterstützung der rheumatologischen Forschung zu stärken. Im Frühjahr 2019 wurde das IRR offiziell in die Stiftung Rheumasearch integriert. Der Jahresbericht beschreibt die Forschungsaktivitäten, die durch die vom IRR in den Jahren 2017 und 2018 erhaltenen Mittel unterstützt werden.

Die Forschungsprojekte des vergangenen Jahres konzentrierten sich auf ein besseres Verständnis der entzündlichen Formen der Arthritis, welche die schwerwiegendsten rheumatologischen Erkrankungen sind. Um mehr über die laufenden Arbeiten zu rheumatoider Arthritis, Spondyloarthritis, Lupus, jugendlicher idiopathischer Arthritis und anderen entzündlichen Erkrankungen zu erfahren, besuchen Sie die folgenden Seiten.

Die jährlichen Konferenzen des IRR werden unter der Schirmherrschaft der Stiftung Rheumasearch fortgesetzt. Im Jahr 2019 fand die Jahreskonferenz am 28. November 2019 in Lausanne statt und bot Gelegenheit zum Austausch zwischen den verschiedenen Forschungsgruppen, um die Zusammenarbeit auf nationaler Ebene zu stärken.

Wir sind zuversichtlich, dass die Integration des IRR in die Rheumasearch Stiftung die Aktivitäten zur Forschungsförderung im Bereich der Rheumatologie verstärken wird.

Im Namen aller meiner Kollegen möchte ich Ihnen für Ihre Unterstützung herzlich danken und Ihnen eine gute Lektüre unseres Geschäftsberichts wünschen.

Professor Cem Gabay, Präsident





WARUM BRAUCHT ES MEHR RHEUMAFORSCHUNG?

Muskuloskelettale Erkrankungen, auch Rheuma genannt, sind Osteoarthritis (Arthrose), rheumatoide Arthritis (Polyarthritis), Morbus Bechterew, Psoriasis-Arthritis, Sklerodermie, Lupus (SLE), Gicht, Fibromyalgie, Osteoporose und etwa 200 andere Krankheiten der Knochen oder Gelenke. Sie sind die bedeutendste Ursache von physischer Behinderung in der Schweiz. Über 2 Millionen Menschen unabhängig von Geschlecht, Alter und Herkunft sind betroffen – und mit der Überalterung der Gesellschaft nehmen diese Krankheiten zu.

Bis heute ist keine einzige Form von Rheuma endgültig heilbar. Die Symptome werden gewöhnlich mit entzündungshemmenden Medikamenten, Schmerzmitteln, Physiotherapie und künstlichem Gelenkersatz behandelt.

Umso mehr erstaunt es, dass Rheuma von der medizinischen Forschung weitgehend vernachlässigt wird. Beispielsweise wird weniger als 1% der Mittel des Schweizerischen Nationalfonds für Biologie und Medizin der Erforschung von Rheumakrankheiten zugeteilt. Keine der führenden Pharmaunternehmen in der Schweiz haben Rheuma als Schwerpunkt, und es gibt wenige Stiftungen in der Schweiz, die Rheumaforschung unterstützen.

Das Institut für Rheumaforschung ist die einzige Organisation in der Schweiz, die gezielt Mittel für die Rheumaforschung sucht. Sie fördert interdisziplinäre Forschung in der Schweiz und will die Grundlagenforschung mit Laboratorien von klinischen Abteilungen verbinden. Dies generiert gegenseitigen Nutzen sowohl für die Forschungszentren an den Schweizer Universitäten als auch für die Ausbildung von Studenten und Nachwuchswissenschaftlern. Unser derzeitiger wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt auf der Erforschung von Entzündungs- und Autoimmunreaktionen, sowie von degenerativen Prozessen, wie sie bei Arthrose auftreten. Aktuelle Projekte untersuchen die Krankheitsursachen, insbesondere die Immunreaktion bei Entzündungen, und erbliche Aspekte, und suchen nach besseren Behandlungen, Vorbeugung und Heilung.

DAS INSTITUT FÜR RHEUMAFORSCHUNG

Was wir wollen

Unsere Mission ist es, durch Forschung bessere Methoden zur Behandlung von Rheumakrankheiten zu entwickeln.

Unser Ziel ist es, Wege zur Vorbeugung, Behandlung und Heilung von Rheumakrankheiten zu finden, durch:

- Unterstützung kollaborativer Forschung zur Verbesserung der Prävention, Diagnose und Behandlung von Rheumakrankheiten sowie zur Entwicklung von Heilmethoden.
- Stärkung der Schweiz als Standort für Rheumaforschung.
- Ausbildung und Förderung junger Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen, Forscher und Forscherinnen.

Was wir bisher erreicht haben

- Die Finanzierung von zahlreichen Forschungsprojekten an führenden Universitäten der Schweiz, die die Ursachen von rheumatischen Erkrankungen untersuchen und nach besseren Behandlungen suchen.
- Der Aufbau eines schweizerischen Forschungsnetzwerks mit kollaborativen Projekten und Publikationen in führenden Fachzeitschriften (Nature, Blood, Immunity, Arthritis & Rheumatology).
- Die Etablierung internationaler Kooperationen.
- Eine jährliche Konferenz in Lausanne, wo Forscher aus den unterstützten Organisationen ihre Arbeit präsentieren und Ideen austauschen.
- Verstärkte Ausbildung in der Rheumaforschung durch Unterstützung 2012 des Joint Congress der Internationalen Cytokine Gesellschaft und der Internationalen Gesellschaft für Interferon und Cytokine Forschung und 2018 des Europäischen Workshops für Rheumaforschung.
- Eine Initiative zur Wirkstoffentdeckung durch Screening vorhandener zusammengesetzter Bibliotheken für Moleküle, die wichtige Signalwege, die zuvor im pathologischen Prozess von Arthritis identifiziert wurden, hemmen oder aktivieren.



DIE ORGANISATION: VORSTAND

Prof. Cem Gabay: Präsident



Cem Gabay schloss sein Medizinstudium an der Universität Genf ab, Anschliessend spezialisierte er sich auf Medizin und Rheumatologie. Danach absolvierte er eine klinische Ausbildung in Paris und arbeitete von 1995-1999 an der University of Colorado in Denver (USA). 2001 wurde er zum Leiter der Abteilung Rheumatologie der Universität Genf ernannt. Von 2008 bis 2012 war er Präsident der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie. Er erhielt mehrere Auszeichnungen von der Schweizerischen Gesellschaft für Rheumatologie, der European League Against Rheumatism und der International Cytokine Society. Seit 2019 ist er Dekan der medizinischen Fakultät der Universität Genf.

Prof. Nicolas Fasel, Generalsekretär



Nach dem Biologie-Studium an der Universität Freiburg (Schweiz) promovierte Nicolas Fasel am Schweizerischen Institut für experimentelle Krebsforschung. Danach nahm er eine Post-Doc Stelle an der University of California in Los Angeles an und arbeitete dort an der Genregulation der Immunglobuline. Von September 2006 bis Dezember 2016 war er Direktor der Abteilung für Biochemie an der Universität Lausanne. Seit Juli 2015 ist Nicolas Fasel stellvertretender Dekan für Forschung und Innovation der Fakultät für Biologie und Medizin der UNIL.

Prof. Steffen Gay, Vizepräsident



Steffen Gay studierte an der medizinischen Fakultät der Universität Leipzig. Von 1976 bis 1996 arbeitete er am Department of Medicine an der University of Alabama in Birmingham (AL) und war dort von 1984 bis 1996 Professor für Medizin. Seit 1996 ist er Professor für experimentelle Rheumatologie am Universitätsspital Zürich und seit 2016 Berater der Abteilung für Rheumatologie in Zürich. Die Publikationen von Steffen Gay stehen vor allem im Zusammenhang mit molekularen und zellulären Grundlagen von rheumatischen Erkrankungen. Er gehört mit mehr als 18'000 Zitaten und einem h-Index von 72 zu den meistzitierten Wissenschaftlern in der klinischen Medizin (ISI). Er ist Ehrenmitglied der American Association of Physicians (AAP) und der Alpha Omega Honor Medical Society. Im Jahr 2002 wurde er Spinoza Professor an der Universität Amsterdam und 2004 Mitglied der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina. Im Jahr 2008 erhielt er die Kussmaul-Medaille der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und wurde im Jahr 2011 Ehrenmitglied von EULAR und 2015 MASTER des American College of Rheumatology.

WISSENSCHAFTLICHER BEIRAT



Prof. Sir Marc Feldmann

Marc Feldmann FRS ist Professor für zelluläre Immunologie am Kennedy Institut für Rheumatologie an der Oxford University, UK. Seine Forschung mit Ravinder N. Maini führte zur Identifizierung von TNF als therapeutisches Ziel für rheumatoide Arthritis.



Prof. Lars Klareskog

Lars Klareskog ist Professor für Rheumatologie und Direktor des Forschungszentrums für Molekulare Medizin am Karolinska Institute des Universitätsspitals in Stockholm.



UNSERE FORSCHUNG

Unser derzeitiger wissenschaftlicher Schwerpunkt liegt auf der Erforschung von Entzündungs- und Autoimmunreaktionen sowie von degenerativen Prozessen, wie sie bei Arthrose auftreten.

Entzündungswege erkennen

Die Forschung zielt auf ein besseres Verständnis der molekularen Signalwege ab, die bei der Immunantwort in humanen entzündlichen Erkrankungen und Infektionskrankheiten eine Rolle spielen. Konkret wird die Rolle bestimmter Entzündungsmediatoren (Zytokine) untersucht. Es werden auch die Prozesse erforscht, die den Proteingehalt der Zelle regulieren (Autophagie) und mit der Deregulierung der Immunantwort in Autoimmun- und entzündlichen Erkrankungen verbunden sind.

Vererbung verstehen

Die Epigenetik beschreibt stabile Vererbungsmerkmale, die nicht durch Veränderungen der DNA-Sequenz erklärt werden. Das griechische Präfix epi- in Epigenetik bedeutet "ausserhalb" und impliziert Merkmale, die zusätzlich zu den traditionellen genetischen Vererbungsgrundlagen die Expression von Genen stabil regulieren. Dieser neue Forschungszweig sucht nach epigenetischen Mechanismen und Faktoren, die bei der Entwicklung von Krankheiten eine Rolle spielen und therapeutisch genutzt werden können.

Verbesserte Therapeutika und Prävention

Für Patienten ist Forschung nur nützlich, wenn Erkenntnisse aus dem Labor zu ihnen gebracht werden. Translationale Forschung zielt darauf ab, Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung in die medizinische Anwendung zu "übersetzen". Die klinische Forschung geht einen Schritt weiter und arbeitet direkt mit Patienten zusammen. Manche Projekte nutzen das Wissen und die Erfahrungen aus der Grundlagenforschung, um neue Medikamente oder Therapien zu entwickeln, andere verbinden Forschung unter Mitwirkung von Patienten oder Personen, die als krankheitsgefährdet eingestuft werden.



Dr. Tiia Snaka, Universität Lausanne, an der Jahreskonferenz 2018

AKTUELLE FORSCHUNGSPROJEKTE

Auf den folgenden Seiten stellen wir einige der derzeit unterstützten Projekte vor. Die Erkenntnisse aus diesen Forschungsarbeiten werden bessere Therapien und Behandlungsmethoden für Patienten ermöglichen.

Entdeckung neuer Biomarker zur Identifizierung von Individuen in präklinischen Phasen der rheumatoiden Arthritis (RA)

Prof. Axel Finckh, Abteilung für Rheumatologie, Universitätsspitaler Genf (Hauptforscher), in Zusammenarbeit mit allen schweizerischen akademischen rheumatologischen Abteilungen: Unispital Zürich, Unispital Basel, Centre hospitalier universitaire vaudois, Inselspital Bern, Kantonsspital St. Gallen, Hôpital Cantonal Fribourg, Kantonsspital Aarau, Hôpital Neuchâtelois

Die Ursachen, die für die Entstehung der rheumatoiden Arthritis (RA) prädisponieren, sind nur teilweise bekannt. Es ist bekannt, dass dem Beginn der Erkrankung mehrere Schlüsselphasen vorausgehen, die als präklinische Phasen bezeichnet werden: die Exposition gegenüber prädisponierenden Umweltfaktoren, die Entwicklung der systemischen Autoimmunität (d.h. die Entwicklung von Autoantikörpern, die spezifisch mit RA assoziiert sind) und die Entwicklung klinischer Symptome, die zu einer etablierten RA führen können.

Wir haben eine Kohorte von Personen etabliert, die genetisch von der Entwicklung der Krankheit bedroht sind, nämlich Verwandte ersten Grades von Patienten mit RA. Diese Probanden werden in einer Längsschnittstudie überwacht, und eine kleine Anzahl von ihnen hat die Krankheit entwickelt, andere haben klinische Symptome entwickelt, andere haben Anzeichen von Autoimmunität entwickelt, sind aber immer noch asymptomatisch, und die meisten von ihnen sind noch völlig gesund.

Unser Hauptziel ist es, spezifische Biomarker für die präklinischen Stadien der RA, insbesondere der "bevorstehenden RA", durch mehrere Ansätze zu identifizieren:

- Erstmals wurden hochfrequente T-Zell-Klone mit Hochdurchsatz-Sequenzierung im peripheren Blut von Risikopersonen vor dem klinischen Beginn der RA nachgewiesen, insbesondere bei Personen mit undifferenzierter Arthritis oder bei Personen, die die Krankheit nach der Blutentnahme entwickelt haben. Die Überwachung dieser dominanten Klone in einer kürzlich durchgeführten Längsschnittanalyse erlaubte es uns jedoch nicht, sie spezifisch mit der Krankheit und einigen bekannten Risikofaktoren in Verbindung zu bringen.
- Wir sind auch auf der Suche nach neuen Biomarkern im Rahmen eines "Multiomics"-Ansatzes. Obwohl keine einzige genetische Variante die Entwicklung von RA ausreichend vorhersagen kann, gehen wir davon aus, dass eine Kombination verschiedener bekannter und neuartiger genetischer Varianten sowie deren Wechselwirkungen mit spezifischen Umweltfaktoren sehr prädiktiv wäre, um festzustellen, ob eine Person RA entwickeln wird oder nicht. Unsere Forschung zielt darauf ab, die gewonnenen Ergebnisse in einen genomischen Risiko-Score für RA zu integrieren. Eine transkriptomische Analyse wird auch durchgeführt, um Genexpressionssignaturen zu identifizieren, die möglicherweise mit den verschiedenen Phasen der Krankheitsentstehung verbunden sind. Wir hoffen, dass wir Menschen mit "drohender RA" oder Patienten identifizieren können, die die Krankheit innerhalb der nächsten 12 Monate entwickeln werden. Wir sind dabei, die RNA und DNA aus den gesammelten Blutproben zu extrahieren, bevor wir die Analyse auf der Plattform des Genetic and Genomic Institute (iG3) der Universität Genf durchführen.

Ein weiteres Forschungsgebiet ist die Untersuchung von Risikofaktoren für die Entwicklung von RA. So konnten wir demonstrieren, dass weibliche hormonelle Faktoren, insbesondere der plötzliche Abfall des Östrogenspiegels um die Perimenopause, eine Rolle spielen. Wir untersuchen derzeit die Rolle der Verdauungs- und Zahnmikrobiota für das Risiko der Entwicklung präklinischer Stadien der RA.

Das Endziel unserer Untersuchungen wird es sein, Menschen mit einem sehr hohen Risiko für die Entwicklung von RA angemessen zu identifizieren und ihnen anschliessend eine entsprechende präventive medizinische Behandlung anzubieten.



Wir suchen Menschen, die einen direkten Verwandten mit rheumatoider Arthritis haben und an der Teilnahme an dieser wichtigen Screening-Studie interessiert sind. Die Teilnehmer werden von neuen Erkenntnissen und Entwicklungen in der Prävention von RA und Behandlung im Frühstadium profitieren. Für weitere Informationen besuchen Sie die Website: www.arthritis-checkup.ch

Eine Facebook-Seite bietet auch die Möglichkeit, sich anzumelden und die neuesten Nachrichten zu lesen (auf Französisch)

Analyse epigenetischer Veränderungen in der Keimbahn von Patienten mit Spondylitis Ankylosans (Morbus Bechterew)

PD Dr. Dr. med. Caroline Ospelt, Zentrum für Experimentelle Rheumatologie, Klinik für Rheumatologie, Universitätsspital Zürich

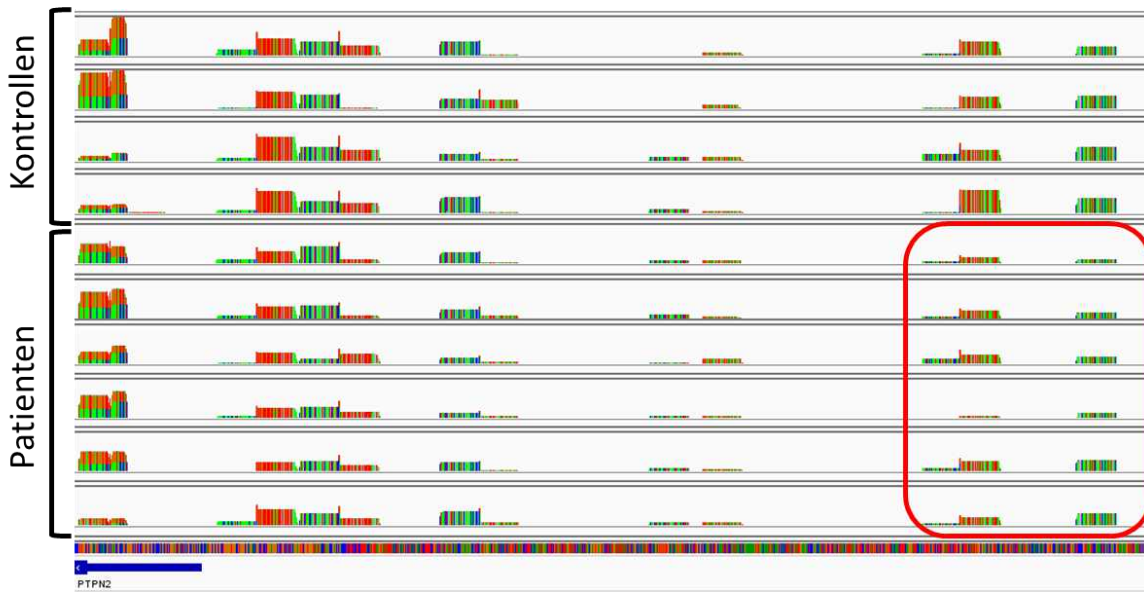
Die ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung des Bewegungsapparates mit einem erheblichen familiären Risiko. Die Ursache der Erkrankungen ist bis jetzt unklar. Das gehäufte familiäre Auftreten rheumatischer Erkrankungen ist nicht vollständig durch genetische Veränderungen zu erklären. Deswegen ist es dringend nötig, andere Mechanismen der Vererblichkeit zu untersuchen. Neueste Studien weisen darauf hin, dass epigenetische Veränderungen, z.B. DNA Methylierung in der Keimbahn (Spermien) die Anfälligkeit der Nachkommen für Erkrankungen verändern kann. Epigenetische Modifikationen der DNA können durch Umwelteinflüsse verändert werden und beeinflussen welche Gene der DNA abgelesen werden. Der Zusammenhang zwischen chronisch-rheumatischen Erkrankungen und epigenetischen Veränderungen in der Keimbahn wurde bisher noch nicht untersucht.

In unserer Studie werden Veränderungen in den Spermien von Patienten mit Spondylitis Ankylosans, ihren Angehörigen und in gesunden Kontrollen verglichen. Damit können Erkenntnisse über die Ursachen rheumatischer Erkrankungen gewonnen werden. Dieses Projekt wird in Zusammenarbeit mit Prof. Adrian Ciurea von der Klinik für Rheumatologie und Prof. Brigitte Leeners von der Klinik für Reproduktions-Endokrinologie des Universitätsspital Zürich durchgeführt.

Bis jetzt konnten wir von 23 Patienten und 6 gesunden Kontrollen DNA aus den Spermien isolieren. DNA Methylierungsprofile wurden von 4 gesunden Kontrollen und 16 Patienten erstellt. Eine erste Analyse zeigt bereits signifikante Veränderungen in der DNA Methylierung in den Spermien von Patienten. Die Gene, die in Patienten signifikant weniger DNA Methylierung aufweisen, sind in die Entwicklung von Knorpel und Wirbelsäule involviert. Dieses Resultat stellt eine eindeutige Verbindung zwischen epigenetischen Veränderungen in den Spermien und den Symptomen der ankylosierenden Spondylitis her, die vor allem die kleinen Gelenke der Wirbelsäule betrifft. Ein weiteres interessantes Resultat zeigt, dass Gene, die auch in gastrointestinalen Tumoren verändert sind, in den Spermien der untersuchten Patienten ein anderes Methylierungsmuster aufweisen. Dies könnte in Zusammenhang mit der hohen Anfälligkeit von Patienten mit ankylosierender Spondylitis für gastrointestinale Entzündungen stehen.

In dieser ersten Analyse haben wir somit schon starke Hinweise gefunden, dass die ankylosierende Spondylitis mit nicht-zufälligen Veränderungen in den Spermien einhergeht. Dieses Resultat unterstützt unsere Hypothese, dass epigenetische Veränderungen in der Keimbahn eine Rolle in der hohen Vererblichkeit der ankylosierenden Spondylitis spielen.

Unsere Studie wird noch mindestens um je 5 weitere gesunde Kontrollen und Patienten ergänzt, sodass wir in der Endanalyse 10 gesunde Kontrollen mit 20 Patientenproben vergleichen können. Des Weiteren werden wir versuchen Väter und Söhne in die Studie einzuschliessen, von denen einer von der Krankheit betroffen ist und einer nicht.



Beispiel einer Genregion mit DNA Methylierungs-Markierungen (rote/grüne Blöcke) in 4 Kontrollen und 6 Patienten. In der hervorgehobenen Region (rotes Viereck) sieht man die verminderte Höhe der Blöcke in den Patientenproben, was ein Verlust der DNA Methylierung in dieser Region bedeutet. Dies könnte einen Einfluss auf die Regulation des nahegelegenen Gens (blauer Balken ganz unten) haben.

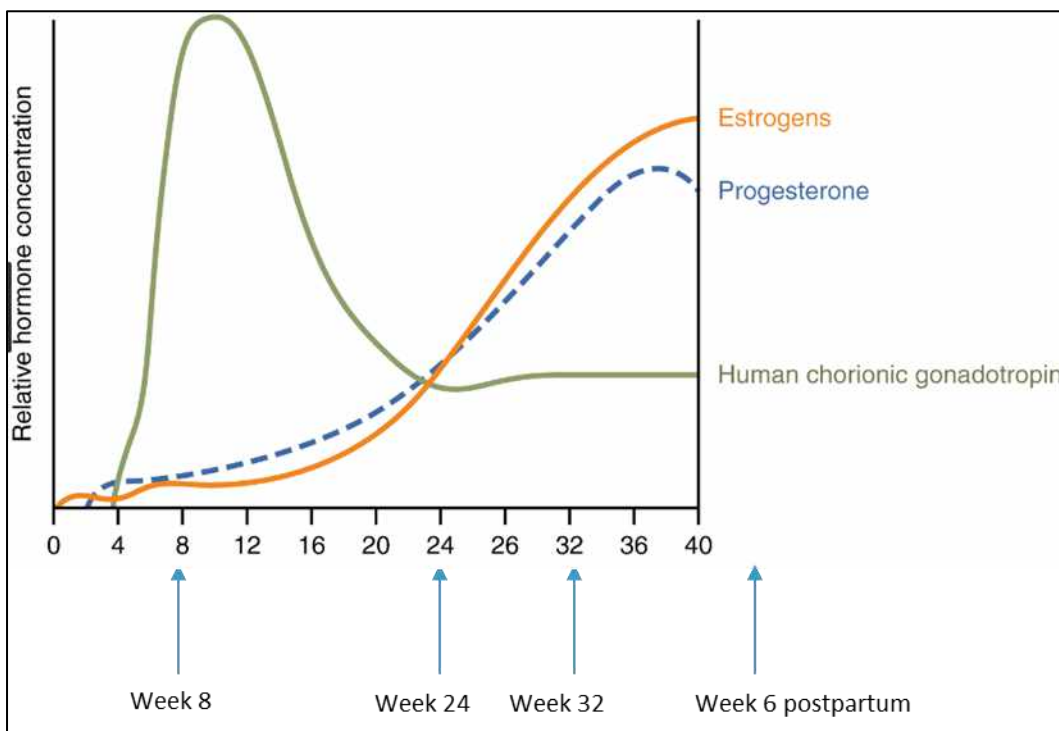


Analyse epigenetischer Veränderungen während der Schwangerschaft in Patientinnen mit rheumatoider Arthritis und systemischem Lupus erythematodes

PD Dr. Dr. med. Caroline Ospelt, Zentrum für Experimentelle Rheumatologie, Klinik für Rheumatologie, Universitätsspital Zürich

Eine Schwangerschaft kann zu grundlegenden Veränderungen im Krankheitsprozess von Patientinnen mit rheumatischen Erkrankungen führen. Während die Symptome der rheumatoiden Arthritis (RA) meist positiv durch die RA beeinflusst werden, kommt es bei Patientinnen mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) häufiger zu krankheitsbedingten Komplikationen während der Schwangerschaft. Die Mechanismen dieser Einflüsse sind bis jetzt nicht geklärt.

In Zusammenarbeit mit Prof. Maurizio Cutolo von der Universität Genua sammeln wir Blut von gesunden Schwangeren, und nicht schwangeren Frauen sowie von nicht schwangeren und schwangeren Frauen mit RA und SLE. Blutproben werden an 3 Zeitpunkten der Schwangerschaft (Woche 8, 24, 32) sowie 6 Wochen nach der Geburt genommen. Bei den Patientinnen wird an diesen Zeitpunkten auch eine gründliche klinische Beurteilung der Krankheitsaktivität vorgenommen.



Verlauf der Konzentrationen verschiedener wichtiger Hormone während der Schwangerschaft. Eingezeichnet sind die Zeitpunkte an denen Blutproben gesammelt werden.

In den Blutproben werden verschiedene Entzündungsparameter und Hormone (z.B. Progesteron, Prolactin) gemessen. Hormone können einen grossen Einfluss auf epigenetische Mechanismen haben. Epigenetische Modifikationen des Genoms, wie zum Beispiel DNA Methylierung verändern die DNA Sequenz nicht, wie etwa Mutationen dies tun, aber sie bestimmen, ob ein Gen in einer Zelle exprimiert oder stillgelegt wird. Des Weiteren beeinflussen kleine, nicht-kodierende RNA Moleküle (microRNA) die Proteinexpression einer Zelle nachhaltig. Wir messen daher microRNA Moleküle im Blut und DNA Methylierung in isolierten B Zellen der Probandinnen. B Zellen sind für die Bildung der Autoantikörper verantwortlich, die in RA und SLE gebildet werden.

Die Daten der vorliegenden Studie werden zum Verständnis der krankheitsbeeinflussenden Vorgänge während der Schwangerschaft beitragen. Daraus können Schlüsse darüber gezogen werden, warum sich bei RA Patientinnen das Krankheitsbild während dieser Zeit verbessert, was eventuell für alle RA Patienten therapeutisch genutzt werden könnte. Bei SLE Patientinnen könnten die Ergebnisse Aufschluss darüber geben, warum es zu Komplikationen kommt, was dann wiederum zu einer besseren Risikoprognose und Prävention der Verschlechterung führen würde.

Wir haben mit der Sammlung der Proben begonnen und hoffen, dass wir nächstes Jahr mit den ersten Analysen beginnen können.

Neue Ansätze zur Behandlung von entzündlicher Arthritis: Biologie des neuen Zytokins IL-38, das zur Interleukin-1-Familie gehört

PD Dr. Gaby Palmer, Medizinische Fakultät, Universität Genf und Universitätsspital Genf

Zytokine sind kleine Proteine, die als Botenstoffe dienen, um Informationen zwischen den Zellen in unserem Körper, insbesondere im Immunsystem, weiterzugeben. Einige Zytokine fördern die Entzündung (proinflammatorisch), während andere sie einschränken (antiinflammatorisch). Damit das Immunsystem richtig funktioniert, ist es wichtig, ein gutes Gleichgewicht zwischen pro- und antiinflammatorischen Zytokinen zu halten. Tatsächlich kann ein Überschuss an entzündungsfördernden Signalen zur Entstehung von Autoimmunerkrankungen wie rheumatoide Arthritis oder Psoriasis führen.

Ziel dieses Projekts ist es, die Biologie des Zytokins IL-38 zu untersuchen. Dieses Molekül wird von Zellen in unserer Haut, den Keratinozyten, auf natürliche Weise produziert, aber seine Rolle bei der Kontrolle der Immunantwort ist noch unbekannt. Unsere Arbeitshypothese ist, dass IL-38 als natürlicher Entzündungshemmer wirkt und therapeutische Eigenschaften bei chronisch entzündlichen Erkrankungen haben kann. In diesem Projekt möchten wir unsere Kenntnisse über die Produktion, die Wirkungsweise und die entzündungshemmenden Eigenschaften von IL-38 erweitern.

Im vergangenen Jahr haben wir verschiedene Werkzeuge entwickelt, darunter gentechnisch veränderte Keratinozyten und ein 3D-Kultursystem, mit dem wir eine Epidermis *in vitro* aus menschlichen Keratinozyten rekonstruieren können. Diese experimentellen Modelle ermöglichen es uns, IL-38 und seine Wechselwirkungen mit Partnerproteinen zu visualisieren und seine Auswirkungen auf Zellwachstum, Überleben und Funktion zu untersuchen. Unsere ersten Ergebnisse deuten darauf hin, dass IL-38 insbesondere an der Peripherie von Keratinozyten zu finden ist, wo es mit einem Protein namens Destrin interagiert, das an der Kontrolle der Zellform und -bewegung beteiligt ist.

Die für dieses Projekt geplanten Experimente werden uns wichtige Grundlagen über die Funktion und Wirkungsweise von IL-38 liefern. Wir hoffen, dass ein besseres Verständnis der Biologie dieses Zytokins zur Entwicklung neuer therapeutischer Strategien führen wird, um Patienten zu helfen, die nicht oder nur teilweise auf die derzeit verfügbaren Behandlungen ansprechen.



Abbildung 1: Das Vorhandensein von Filaggrin (in Braun), einem Schlüsselprotein in der Hornhauthülle, in der oberen Schicht einer in vitro rekonstituierten menschlichen Epidermis deutet auf eine gute Keratinozytenreifung hin.

Regulierung von Inflammasomen bei systemischer juveniler chronischer Arthritis: vom Labor ans Krankenbett

Dr. med. Katerina Theodoropoulou und Professor Fabio Martinon, Department of Biochemistry, Université de Lausanne (UNIL) und Unité Romande d'immuno-rhumatologie pédiatrique, Consultation de Lausanne, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV)

Systemische juvenile idiopathische Arthritis (SoJIA) ist eine autoinflammatorische Kinderkrankheit, die eine Invalidität nach sich ziehen kann. Wie für viele systemische autoinflammatorische Erkrankungen fehlen auch für SoJIA spezifische diagnostische Marker und Treatment-to-Target-Strategien. SoJIA kann schwere Komplikationen und eine Langzeitbehinderung bei Kindern zur Folge haben. Es besteht also ein ungedeckter Bedarf an Verbesserungen der diagnostischen und therapeutischen Strategien für diese Patienten. Daher ist es notwendig die immunologischen Mechanismen, die zur Autoinflammation führen, besser zu verstehen. Die meisten Forschungen auf diesem Gebiet werden jedoch an Mäusen durchgeführt, die keine direkte Verbindung zur menschlichen Krankheit haben. Die meisten menschlichen Regulationsmechanismen der Entzündung unterscheiden sich signifikant von Tiermodellen. Daher kann der Einsatz von Mäusen für diese Art von Forschung irreführend sein und die Umsetzung der Ergebnisse in klinische Anwendungen einschränken.

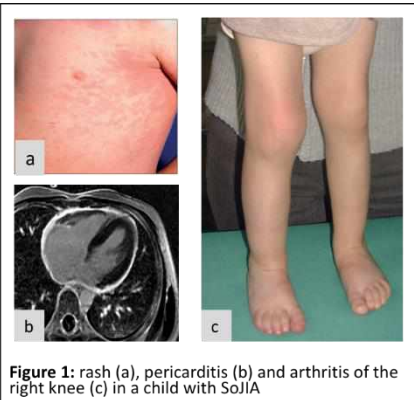


Figure 1: rash (a), pericarditis (b) and arthritis of the right knee (c) in a child with SoJIA

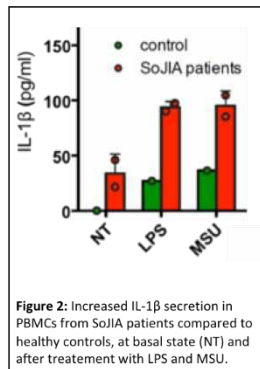


Figure 2: Increased IL-1 β secretion in PBMCs from SoJIA patients compared to healthy controls, at basal state (NT) and after treatment with LPS and MSU.

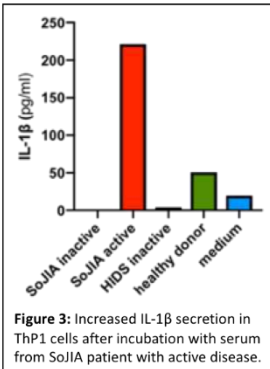


Figure 3: Increased IL-1 β secretion in ThP1 cells after incubation with serum from SoJIA patient with active disease.

In diesem Stadium des Projekts haben wir ein robustes Zellmodell auf Basis einer menschlichen Zelllinie entwickelt, um Entzündungsmechanismen beim Menschen zu untersuchen. Wir konnten das Potenzial dieses Modells demonstrieren, um Signalwege zu untersuchen, die an einer automatischen Entzündung beteiligt sind. Darüber hinaus wurden

diese Zellen für verschiedene Komponenten und Regulatoren der Entzündung gentechnisch verändert, was die Wirkung jedes Gens bei der Aktivierung des Entzündungsgeschehens belegt. Parallel dazu entwickelten wir neue molekulare Methoden zur Identifizierung potenzieller Entzündungsregulatoren wie NEK7, SGT1, HSP90 und identifizierten neue NLRP3-Spleißvarianten, die eine wichtige Rolle bei der Pathogenese von SoJIA und anderen systemischen autoinflammatorischen Erkrankungen spielen könnten.

In dieser Projektphase haben wir begonnen, an den folgenden Zielen zu arbeiten:

- 1) Identifizierung einer menschlichen Laborzelllinie, die für die Aktivierung von Entzündungskrankheiten geeignet ist und genetisch modifizierbar ist.
- 2) Untersuchung der menschlichen Regulationsmechanismen, die an einer Autoinflammation beteiligt sind.
- 3) Patientenprobenahme und Pilotversuche.

In unseren bisherigen Arbeiten haben wir verschiedene humane monozytische Zelllinien untersucht und bestätigt, dass U937 für die Aktivierung von Inflammasomen kompetent ist, interessante Regulationsmechanismen aufweist und genetisch modifizierbar ist. Wir konnten ASC, NLRP3, NEK7, SGT1, HSP90 und CARD8 Gen-Knockout U937 Zellen generieren. Derzeit arbeiten wir an der genetischen Stilllegung weiterer Gene, die an der Inflammasom-Aktivierung und Regulierung beteiligt sind.

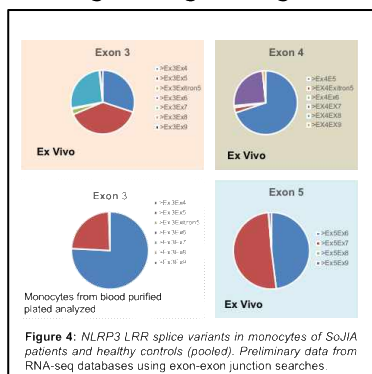


Figure 4: NLRP3 LRR splice variants in monocytes of SoJIA patients and healthy controls (pooled). Preliminary data from RNA-seq databases using exon-exon junction searches.

Parallel dazu identifizierten wir neue NLRP3-Spleißvarianten in Laborzelllinien sowie in primären Monozyten von SoJIA-Patienten und gesunden Spendern. Mit diesen Spleißvarianten konnten wir NLRP3 Knock-Out-U937-Zellen rekonstruieren und ein Protokoll aufstellen für die Untersuchung ihrer Funktion bei der Entzündungsaktivierung. Vorläufige Daten deuten auf eine wichtige Rolle dieser Varianten bei der Aktivierung und Regulation von Entzündungskrankheiten hin, mit potenziellen Auswirkungen auf systemische autoinflammatorische Erkrankungen. Darüber hinaus haben wir mithilfe von Echtzeit-PCR, molekulare Methoden entwickelt, um potenzielle Entzündungsregulatoren zu identifizieren, wie die menschlichen Proteine, POPs und COPs.

Schließlich wurden Pilotversuche an Patienten und gesunden Kontrollen durchgeführt. Diese Daten zeigen eine Rolle von Inflammasomen bei der SoJIA-Krankheit und das Vorhandensein eines potenziell aktivierenden Faktors im Serum von aktiven SoJIA-Patienten. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Arbeiten auf diesem Gebiet und werden als solide Grundlage für unsere laufenden funktionellen Studien dienen.

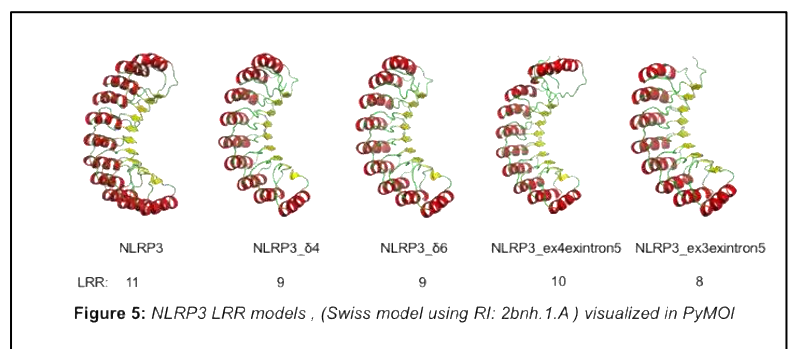


Figure 5: NLRP3 LRR models, (Swiss model using RI: 2bnh.1.A) visualized in PyMOL



LEISTUNGSBERICHT DER GESCHÄFTSSTELLE

Mittelbeschaffung und Öffentlichkeitsarbeit

Nach dem Beschluss der Generalversammlung das Institut für Rheumaforschung mit der Stiftung Rheumasearch zu fusionieren, lag der Schwerpunkt der Aktivitäten auf der operativen Umsetzung dieser Entscheidung. Dennoch könnte das laufende Projekt unter Dr. Gaby Palmer, das die Rolle des Zytokins IL-38 untersucht, für 3 Jahre vollständig finanziert werden. Ein neues Projekt an der Universität Zürich, das sich mit den Auswirkungen der Schwangerschaft bei Frauen mit Lupus und rheumatoider Arthritis beschäftigt, erhielt eine Erstfinanzierung und konnte beginnen.

Finanzen

Die Projektfinanzierungen im Jahre 2018/19 lagen unter dem Niveau des letzten Jahres. Es wurde ein Projekt von der Universität Zürich neu finanziert.

	2018/19	2017/18
Bankguthaben	89'217	Fr. 320'729
Ausgaben für Projekte	370'860	Fr. 642'122
Spenden (ohne Direktzahlung an Uni ZH CHF 167'563)	229'923	Fr. 389'013
Administration und Mittelbeschaffung	94'300	Fr. 112'892

Der Jahresabschluss und der Revisionsbericht sind auf Anfrage erhältlich: info@irr-research.org

SPENDEN

Rheumasearch (ehemaliges Institut für Rheumaforschung) ist eine steuerbefreite Wohltätigkeitsorganisation gemäss Art. 33 § 1 Bundesgesetz über die direkte Bundessteuer / DBG; SR 642.11. Spenden können von den Steuern abgezogen werden.

Unsere Kontenangaben für Spenden
IBAN: CH470024024036634001Q bei der UBS, Genf
Konteninhaber : Stiftung Rheumasearch, Genève

DANKSAGUNG

Folgende Organisationen haben das Institut für Rheumaforschung mit Spenden unterstützt: die Gebauer Stiftung, die Elisabetta et Jacques Tabord-Francetti Stiftung, Mäxi-Foundation, die Fondation Jean et Linette Warnery, die Spendenstiftung Bank Vontobel, die Maiores Stiftung, die Hirzel Stiftung und die Medicor Stiftung. Zudem erhielt die Stiftung grosszügige Beiträge von Organisationen, die nicht genannt werden möchten, sowie Spenden von Privatpersonen.

Ohne diese Spenden wäre unsere Arbeit nicht möglich. Wir danken allen Gönnerinnen und Gönnern ganz herzlich für ihr wertvolles Engagement!

KONTAKT

Prof. Dr. Cem Gabay, Präsident
Tel. +41 22-372 35 00
E-mail : Cem.Gabay@hcuge.ch

Fontanet & Schöni & Eckert
Notaires
Case Postale 3222
57, rue du Rhône
CH- 1211 Genève 3 Rive