

Gezielte Wirkstoffsuche in Arthritis: Einzel-Zell-Analyse von Gelenksbiopsien therapieresistenter Patienten mit rheumatoider Arthritis

Project details

Research Leader	Dr. med. Mojca Frank-Bertoncelj, PhD, Zentrum für Experimentelle Rheumatologie, Klinik für Rheumatologie, Universitätsspital Zürich
Participating Institutes	Klinik für Rheumatologie, Universitätsspital Zürich
Relevant conditions	Chronisch-entzündliche Arthritis, insbesondere Patienten mit rheumatoider Arthritis, die schlecht respektive gar nicht auf gegenwärtige Therapien ansprechen
Project duration	2 Jahre
Total project cost	300'000.- (150'000.- pro Jahr)

What are the aims of this research?

Das Ziel dieses Projektes ist es die Zellen und Signalwege im Gelenk zu identifizieren, die für das schlechte Therapie-Ansprechen einer Untergruppe von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) verantwortlich sind. Zu diesem Zweck wollen wir die genaue molekulare und zelluläre Zusammensetzung von Gelenksbiopsien von Patienten analysieren, die gut, schlecht oder gar nicht auf anti-entzündliche Therapien ansprechen. Mithilfe von Einzel-Zell-Analysen können wir die Genexpression und die spezifischen Eigenschaften (Phänotyp) jeder einzelnen Zelle der Gelenksinnenhaut analysieren. Die Phänotypisierung und Gen-Expressions-Analyse jeder einzelnen der Tausenden von verschiedenen Zellen der Gelenksinnenhaut ermöglicht es, die Komplexität der verschiedenen Zellpopulationen sichtbar zu machen, neue zelluläre Subtypen zu identifizieren und selten vorkommende Zellen, die mit anderen Analysen nicht nachweisbar sind zu entdecken. Wir können somit Zelltypen, Moleküle und Signalwege identifizieren, die vor allem bei Patienten, die schlecht oder gar nicht auf Therapien ansprechen vorkommen. Diese können als neue therapeutische Ziele für Therapien für behandlungsresistente RA genutzt werden. Es ist zu erwarten, dass es zumindest gegen manche dieser neuen Therapieziele bereits Medikamente gibt, die für andere Erkrankungen, z.B. Tumoren eingesetzt werden und die auch in RA Patienten wirksam sein könnten. Das Potential einer therapeutischen Beeinflussung der neu-identifizierten Moleküle oder Signalwege wird mit Experimenten in den relevanten Zelltypen und in vollständigen Biopsien der Gelenksinnenhaut von therapieresistenten RA Patienten evaluiert.

Why is this research important?

Patienten mit RA, die schlecht oder gar nicht auf Therapien ansprechen, leiden an fortschreitender Gelenkentzündung mit Zerstörung der Gelenke und systemischen Manifestationen der Erkrankung, die mit erheblicher Einschränkung der Lebensqualität und früher Sterblichkeit verbunden sind. Die Gelenksinnenhaut ist primär betroffen bei RA. Welche Zelltypen und Signalwege in diesem Gewebe, den Therapieresistenzen zugrunde liegen, ist bis jetzt jedoch noch nicht geklärt. Die neuesten Entwicklungen in der Analyse einzelner Zellen ist ausgezeichnet dafür geeignet komplexe Mechanismen in Geweben zu analysieren und neue Therapieansätze zu finden, um therapieresistente RA Patienten zu behandeln und Langzeitfolgen zu verhindern.

How will the findings benefit patients?

Unser Ziel ist es RA in einer frühen Phase der Erkrankung aufzuhalten und die Prognose für Patienten zu verbessern, die bis jetzt nicht ausreichend von der Behandlung profitieren konnten. Mit der Erkenntnis welche Zelltypen, Moleküle und Signalwege dem unterschiedlichen Ansprechen auf Therapien in RA Patienten zugrunde liegen, können wir neue therapeutische Ansätze entwickeln, um bei therapieresistenten Patienten die Entwicklung der RA zu hemmen. Zusätzlich könnten diese zellulären und molekularen Signaturen auch klinisch genutzt werden, um ein Therapieansprechen voraus zu sagen. Somit würden individuelle, auf jeden einzelnen Patienten zugeschnittene Therapieschemata möglich.