

Journal für

Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen

Pharma-News

Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen

2016; 23 (3), 113-115

Homepage:

[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031108M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Mozartgasse 10

Preis: EUR 10,-

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



iMonitor – Ein modernes Tool für Patientenmonitoring

Ein effektives Patientenmonitoring ist ein wichtiger Aspekt der Arzt-Patienten-Beziehung. Um dieses Monitoring auch zwischen den Arztbesuchen zu ermöglichen, hat Pfizer das innovative Tool „iMonitor“ entwickelt.

iMonitor ist eine benutzerfreundliche, webbasierte Softwareanwendung, die dem Arzt kostenlos für alle Patienten mit rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis oder ankylosierender Spondylitis (Morbus Bechterew) zur Verfügung steht.

Der Arzt wird über den Status der Erkrankung seines Patienten durch Echtzeit-Patientenangaben informiert. Der Patient kann durch iMonitor eine aktive Rolle im Therapiemanagement über-

nehmen, indem er regelmäßig Symptome protokolliert und übermittelt. Während eines Kontrolltermins kann der Krankheitsverlauf anhand dieser Patientenangaben besprochen werden. Mit Hilfe von iMonitor können Patientenangaben einfach dokumentiert und nachverfolgt werden, auch wenn Patienten im Arztgespräch nicht alles mitteilen.

Der Arzt hat die Möglichkeit, verschiedene Patientenfragebögen (Patient Reported Outcomes, PROs) und die Frequenz, in welcher der Patient die PROs ausfüllt, individuell anzupassen. iMonitor benachrichtigt den Arzt, wenn ein gewisser Grenzbereich überschritten oder ein PRO nicht pünktlich vom Patienten ausgefüllt wurde. Bei der Registrierung eines Patienten kann der Arzt

Kriterien für Benachrichtigungen, basierend auf definierten Grenzwerten für die Patientenangaben, spezifisch einstellen und später jederzeit anpassen. Die Registrierung eines neuen Patienten ist einfach und dauert in der Regel 2–3 Minuten.

iMonitor ist ein Tool, das die Kommunikation zwischen Arzt und Patienten zwischen den Arztbesuchen unterstützt. Durch seine hohe Flexibilität kann auch das Zeitmanagement in der Praxis verbessert werden. Für weitere Informationen und die Möglichkeit, Ihren Patienten iMonitor zur Verfügung zu stellen, wenden Sie sich bitte an Ihren Enbrel®-Produktspezialisten.

Weitere Informationen:

*Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien
Tel.: 01/521 15 0
www.pfizermed.at*

PP-ENB-AUT-0058/05.2016

JAK-STAT-Signalwege in entzündlichen Prozessen

Biologische Prozesse beginnen üblicherweise mit einem Stimulus und führen über mehrere Zwischenschritte zur Reaktion, die ihrerseits wieder Stimulus sein kann.

An der Entschlüsselung der komplexen Wege der intrazellulären Signaltransduktion vom Rezeptor über sekundäre und tertiäre Botenstoffe bis zur Transkription und Proteinsynthese wird schon seit Jahrzehnten intensiv geforscht.

Es konnte eine Vielzahl an unterschiedlichen Signalpathways entdeckt werden.

Das Grundprinzip der Signalübertragung aber bleibt meist ähnlich: Intra- oder extrazelluläre Stimuli interagieren mit spezifischen Rezeptoren und eine Signaltransduktionskaskade wird ausgelöst.

Im Fall von membranständigen Rezeptoren sind diese Stimuli unter anderem Zytokine, die zur strukturellen Veränderung des Rezeptors und zur Aktivierung enzymatischer Downstreamprozesse führen. Zentrale Rolle in den Signaltransduktionskaskaden spielen oft Proteinkinasen, die durch Phosphorylierung andere Proteine aktivieren können [1, 2]. Mittlerweile sind viele dieser Signalkaskaden und deren beteiligte Kinasen bekannt.

Einer dieser intrazellulären Signaltransduktionswege ist der Januskinase- (JAK) Signalweg: Bei Untersuchungen der Zeitabläufe von Reaktionen fiel auf, dass sich bei Behandlung bestimmter Zellen mit einem Zytokin (Typ-1-Interferon) die Genaktivität innerhalb von Minuten änderte – zu schnell, um über bereits bekannte Wege abgelaufen zu sein. Der Versuch, dieses Phänomen zu erklären, führte zur Entdeckung und Beschreibung des JAK-STAT- („Signal Transducer and Activator of Transcription“) Signalweges, der eine schnelle Brücke von der Zelloberfläche zum Zellkern bildet [3–5]. Die Kaskade wird in Bewegung gesetzt, indem ein Zytokin (bzw. auch Wachstumsfaktor) an einen bestimmten membranständigen Rezeptor an der Zelloberfläche bindet, der selbst

über keine Enzymaktivität verfügt, aber mit Tyrosinkinasen aus der Gruppe der JAKs assoziiert ist [6]. Durch die Bindung des Liganden und Dimerisierung des Rezeptors werden die JAKs aktiv, phosphorylieren sich gegenseitig, um ihre Aktivität zu erhöhen, und phosphorylieren anschließend den Rezeptor. Die so aktivierten JAKs phosphorylieren und aktivieren ihrerseits einen oder mehrere Transkriptionsfaktoren aus der Gruppe der STAT (Signaltransduktoren und Aktivatoren der Transkription). Diese bilden daraufhin Dimere, die in den Zellkern eindringen, dort an eine bestimmte DNA-Sequenz binden und dadurch die Transkription starten.

Bei den JAK-STAT-Reaktionen handelt es sich um zentrale Prozesse mit vielfältigen Funktionen. Sie sind an der Entwicklung des Organismus ebenso wie an der Aufrechterhaltung der Homöostase mitbeteiligt. Diese Vielfalt an Funktionen legt nahe, dass sie auch in zahlreiche pathologische Prozesse involviert sind. Hier handelt es sich, neben Hinweisen auf Krebsentstehung und Stoffwechselerkrankungen, in erster Linie um immunologische und inflammatorische Erkrankungen, wie zum Beispiel der rheumatoiden Arthritis (RA) [7, 8].

Vier verschiedene JAK-Moleküle – JAK1, JAK2, JAK3 und Tyk2 – und sieben STAT-Moleküle wurden (bisher) entdeckt. Eine große Zahl an Wachstumsfaktoren und Zytokinen verwendet diese intrazellulären Brücken in unterschiedlichen Kombinationen.

JAK-1, zum Beispiel, ist wichtig für die Antwort auf Interferone und gp130-Zytokine (wie die IL-6-Familie), und daher für proinflammatorische Immunantworten. JAK-2 wiederum ist unter anderem essenziell für Hämatopoetine. JAK-3 spielt eine Rolle bei der autokrinen Aktivierung von T-Zellen, die Wirkungen der IL-2-Schiene und von IL-4 [8].

Aber damit nicht genug – in allen dynamischen, immunologischen Vorgängen ist ein komplexes Netzwerk aus Zellen und deren Produkten aktiv, wobei meist mehrere intrazelluläre Transduk-

tionswege beteiligt sind, die sich auch wechselseitig beeinflussen können. Bei der RA sind dies neben dem JAK-STAT-System unter anderem auch der NF- κ B-Pfad und die T-Zell-Rezeptor-Signalwege [9]. Dieser Vielfalt im molekularen Bereich entspricht eine große Zahl potenzieller Angriffspunkte, die erleichtert es aber nicht unbedingt, selektive Interventionsstrategien zu entwickeln.

Ein entzündlicher Prozess folgt meist einem initialen Stimulus, durch den es zur Freisetzung früher, verzögerter und zuletzt später Mediatoren kommt. Ein Gemisch an Zytokinen ist an den einzelnen Phasen der Entzündung beteiligt. Freilich darf nicht außer Acht gelassen werden, dass das derzeit bekannte schematische Bild der Inflammaprozesse und der Transduktionspfade der Momentaufnahme eines Wasserfalles entspricht. *In vivo* findet sich wahrscheinlich immer ein buntes Bild unterschiedlicher Phasen und Zustände gleichzeitig [10, 11].

Als Protagonisten sind spezielle Zellen, Zytokine und Signalmoleküle an der Entwicklung und Aufrechterhaltung der chronischen Prozesse beteiligt [12]. Unterschiedliche Interventionsversuche mit unterschiedlicher Qualität der Immunsuppression sind daher möglich – zum einen gegen spezifische Zellen gerichtete Strategien mit Beeinflussung bestimmter Zytokine und Signalfade, zum anderen Eingriffe in die Signalwege selbst. Für letzteren Weg stehen wieder zwei gesonderte Ansätze zur Verfügung. Der eine bedeutet, so hoch wie möglich selektiv einen der frühen Mediatoren zu inhibieren und damit die Kaskade zu blockieren. Dies ist der bisher hauptsächlich beschrittene Weg (Anti-TNF-, -IL-1-, -IL-6-Therapie). Die Alternative dazu wäre, sämtliche Phasen durch Beeinflussung der allgemeinen Signalwege zu erfassen, was den theoretischen Vorteil hätte, multiple Zytokine, die die Entzündung in allen Stadien antreiben, gleichzeitig inhibieren zu können. Wie weit im Rahmen dieses Konzepts noch weitere Spezifität anzustreben ist bzw. wie breit oder eng die Intervention angelegt sein soll, ist noch Gegenstand weiterer basiswissenschaftlicher und klinischer Untersuchungen.

Autor: Dr. Karl H. Fenzl

Literatur:

1. Mavers M, Ruderman EM, Perlman H. Intracellular signal pathways: potential for therapies. *Curr Rheumatol Rep* 2009; 11: 378–85.
2. Murphy K. Basic concepts in immunology. In: Janeway's Immunobiology. 7th ed. Garland, New York, 2008; 1–38.
3. Decker T, Lew DJ, Cheng YS, et al. Interactions of α - and γ -interferon in the transcriptional regulation of the gene encoding a guanylate-binding protein. *EMBO J* 1989; 8: 2009–14.
4. Decker T, Lew DJ, Mirkovitch J, et al. Cytoplasmic activation of GAF, an INF- γ -regulated DNA-binding factor. *EMBO J* 1991; 10: 927–32.
5. Darnell JE, Kerr IM, Stark GR. Jak-STAT pathways and transcriptional activation in response to INFs and other extracellular signaling proteins. *Science* 1994; 264: 1415–21.
6. Leonard WJ. Cytokines and immunodeficiency diseases. *Nature Rev Immunology* 2001; 1: 200–8.
7. O'Shea JJ, Plenge R. JAKs and STATs I immunoregulation and immune-mediated disease. *Immunity* 2012; 36: 542–50.
8. O'Sullivan LA, Liongue C, Lewis R, et al. Cytokine receptor signaling through the Jak-Stat-Socs pathway in disease. *Mol Immunol* 2007; 44: 2497–506.
9. Messemaker TC, Huizinga TW, Kurreeman F. Immunogenetics of rheumatoid arthritis: Understanding functional implications. *J Autoimmun* 2015; 64: 74–81.
10. O'Shea JJ, Holland SM, Staudt LM. JAKs and STATs in immunity, immunodeficiency, and cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 161–70.
11. Tanaka Y. Recent progress and perspective in JAK inhibitors for rheumatoid arthritis: from bench to bedside. *J Biochem* 2015; 158: 173–9.
12. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, et al. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. *Lancet* 2007; 370: 1861–74.

Weitere Informationen:

Pfizer Corporation Austria GmbH, Wien
Tel.: 01/521 15 0
www.pfizermed.at

PP-XELAUT-0021/08.2016

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)