

Aman Geldyyev

Dr. med.

Hoher Expressionslevel von knochendegradierenden Proteinen als möglicher Faktor bei osteolytischen Veränderungen des Knochengewebes in pigmentierter villonodulärer Synovialitis

Geboren am 12.04.1971 in Aschgabat / Turkmenistan

Staatsexamen am 27.06.1994 an dem Turkmenischen staatlichen medizinischen Institut

Promotionsfach: Pathologie

Doktormutter: Frau Prof. Dr. med. I. Berger

Pigmentierte villonoduläre Synovialitis (PVNS) stellt eine Neoplasie mit einem aggressiven destruierenden lokalen Wachstum dar. Bemerkenswert ist ein ausgeprägter Osteotropismus des Tumors, welcher zu einer Knochendestruktion schon am Anfang der Erkrankung führen kann. Das lokal destruierende Wachstum und die äusserst seltene Metastasierung sind für PVNS als einen Tumor typisch. Die lokale PVNS-Progression ist nur durch eine zelluläre Invasion und Degradation der extrazellulären Matrix möglich. Diese Prozesse erfordern die Koordination von verschiedenen zellulären Interaktionen, wie Zelladhäsion, Migration und proteolytische Reaktion. Dabei spielen Proteine der zellulären Invasion und Proteine des Osteotropismus eine zentrale Rolle.

Ziel der Doktorarbeit war es, eine komparative Analyse der Gen- und Proteinexpression von knochendegradierenden Proteinen bei PVNS im Vergleich zu der rheumatoiden Arthritis und Osteoarthrose sowie dem normalen synovialen Gewebe darzustellen. Eine Aktivierung der Expression dieser Proteine kann eine Erklärung zu dem lokal äusserst aggressiven PVNS-Verhalten und ausgeprägten Osteotropismus der Läsion bieten.

Methodik: Die Proteinexpression von Receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL), Osteoprotegerin (OPG), Osteopontin (OPN), Bone Sialoprotein (BSP), Parathyroid hormon related peptid (PTHrP) und Osteocalcin (OC) wurden mittels immunhistochemischer Analysen von Tissue Mikroarrays: 48 PVNS-Fälle, je 20 Fälle mit der proliferativ aktiven und nicht aktiven Phase rheumatoider Arthritis, sowie Osteoarthrose und 5 Fälle mit dem normalen Synovialgewebe bestimmt. Es wurde zusätzlich eine

Genexpressionsanalyse mittels Anwendung von komplementärer Mikroarray DNA (cDNA) bei diesen Gewebeproben ausser dem normalen synovialen Gewebe durchgeführt.

Ergebnisse: Alle PVNS-Fälle zeigten im Vergleich zu der proliferativ nicht aktiven Form rheumatoider Arthritis und Osteoarthrose sowie zum normalen synovialen Gewebe eine statistisch signifikant höhere Expression von RANKL, OPN und BSP sowie eine statistisch signifikant höhere RANKL/OPG-Expressionsratio. Diese Proteinüberexpression und RANKL/OPG-Ratio waren in den PVNS-Fällen im Vergleich zu der aktiven Form rheumatoider Arthritis zwar höher, aber statistisch nicht signifikant. Die entsprechende Genexpression war statistisch signifikant höher für SPP1 (Osteopontin, BSP). Die Gen- und Proteinexpression von OPG waren in den PVNS-Fällen im Vergleich zu den anderen Erkrankungen niedrig und statistisch signifikant nicht unterschiedlich. Die Gen- und Proteinexpression von PTHrP waren in den PVNS-Fällen und anderen Erkrankungen sehr niedrig und unterschieden sich voneinander nicht. Die Proteinexpression von Osteocalcin war statistisch signifikant höher in den PVNS-Fällen im Vergleich zu der nicht aktiven Form rheumatoider Arthritis und Osteoarthrose sowie zum normalen synovialen Gewebe. Entsprechend statistisch signifikant höher war auch die Genexpression für BGLAP (Osteocalcin). Osteocalcin ist ein wichtiges Protein des Knochenaufbaus, dessen Überexpression als eine mögliche kompensatorische Reaktion auf die Osteolysen bei PVNS angesehen werden kann. Fehlende morphologische Zeichen einer Knochenregeneration weisen jedoch darauf hin, dass trotz einer erhöhten Produktion von Osteocalcin keine Knochensynthese aktiviert werden kann.

Die Expression der untersuchten Proteine war in allen PVNS-Zellen unterschiedlich: maximal - in den synovialen stromalen (mononukleären) Zellen und Riesenzellen und minimal - in den Entzündungsinfiltratzellen, Schaumzellen und pigmentspeichernden Makrophagen. Die Untersuchungsergebnisse waren in allen PVNS-Fällen unabhängig von Grösse, histologischem Typ der Läsion, Form des Tumors, Tumorrezidiv oder Alter des Patienten nicht unterschiedlich.

Folgerung: Die hohe Expression von RANKL, OPN und BSP sowie Osteolysen sind typische morphologische Zeichen pigmentierter villonodulärer Synovialitis, unabhängig vom histologischen Typ, Stadium oder der Form des Tumors. Die Expression von RANKL, OPN und BSP war statistisch signifikant höher bei PVNS im Vergleich zu der nicht aktiven Form rheumatoider Arthritis und Osteoarthrose sowie zum normalen synovialen Gewebe. Die Expression von knochendegradierenden Proteinen war maximal in den synovialen stromalen (mononukleären) Zellen und minimal in den Entzündungsinfiltratzellen, was auf eine

führende Rolle der synovialen stromalen (mononukleären) Zellen bei RANKL-, OPN- und BSP-vermittelter Knochendegradation hindeutet. PVNS und die proliferativ aktive Phase rheumatoider Arthritis zeigten eine vergleichbare Aktivierung der knochendegradierenden Pathomechanismen, was eine destruierende lokale Progression von den beiden Erkrankungen erklären kann. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen lassen vermuten, dass PVNS analog zur rheumatoiden Arthritis auf Behandlung mit spezifischen Inhibitoren von RANKL, OPN und BSP ansprechen kann.