

Hadrian Marius Platzer

Dr. med.

## **Zusammenhang zwischen inflammatorischer Infiltration und enzymatischer Knorpeldegeneration bei Osteoarthrose**

Fach/Einrichtung: Orthopädie

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Babak Moradi

Osteoarthrose ist ein sehr heterogenes Erkrankungsbild mit bislang ungeklärter Ätiologie. Entgegen der Annahme, dass die Ursache der Osteoarthrose allein durch einen Verschleißprozess („wear and tear“) erklärt werden kann, zeigt sich mit zunehmender Evidenz, dass die inflammatorischen Prozesse in der Synovialmembran ursächlich für die Progression der Knorpeldestruktion sind. Die inflammatorischen Prozesse scheinen in Form eines circulus vitiosus zu einer Knorpeldestruktion zu führen, wobei hierbei die pathophysiologischen Mechanismen noch weitgehend unerforscht sind. Eine Entschlüsselung der inflammatorischen Prozesse bei Osteoarthrose, eine Erkrankung mit enormer gesellschaftlicher und sozioökonomischer Relevanz, birgt die Chance, eine kausale Therapiestrategie zu entwickeln.

Das Ziel dieser Arbeit war es, den Zusammenhang zwischen der synovialen Infiltration von Immunzellen und der enzymatischen Knorpeldegeneration durch Metalloproteinasen bei Osteoarthrose in vitro zu untersuchen. Insbesondere sollte hierbei die mögliche Beteiligung der synovialen T-Zellen erforscht werden.

In der Synovialmembran von Patienten mit fortgeschrittener Osteoarthrose wurden mittels durchflusszytometrischer Analyse unter allen lebenden synovialen Zellen im Mittel  $9,63\% \pm 5,85\%$  Leukozyten,  $5,74\% \pm 3,65\%$  Makrophagen und  $2,02\% \pm 2,08\%$  T-Zellen bestimmt. Unter den T-Zellen dominierte der prozentuale Anteil der  $CD4^+$  T-Zellen gegenüber dem der  $CD8^+$  T-Zellen. In dieser Arbeit wurden neben Leukozyten und Makrophagen erstmals T-Zellen nachweislich erfolgreich depletiert. Im Vergleich zu den Kulturüberständen der nativen Synovial-Assays wurden in den Kulturüberständen der Leukozyten-, Makrophagen- und T-Zell-Depletions-Assays signifikant bis sehr signifikant geringere Enzymkonzentrationen von MMP-1, MMP-3, MMP-9 und eine tendenzielle Reduktion der ADAMTS-5-Konzentration bestimmt. In den Kulturüberständen der Makrophagen-Depletions-Assays wurden hierbei signifikant geringere Enzymkonzentrationen als in den Kulturüberständen der T-Zellen-

Depletions-Assays nachgewiesen. Von MMP-13, ADAMTS-4 und ADAMTS-7 wurden sehr geringe bis keine Enzymkonzentrationen in den Kulturüberständen der verschiedenen Synovial-Assays bestimmt. In den Überständen der direkten Chondrozyten Co-Kulturen mit der an CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup>CD127<sup>dim/-</sup> Zellen angereicherten Zellpopulation (Kultur ohne Treg) und mit der an CD4<sup>+</sup>CD127<sup>dim/-</sup> Zellen angereicherten Zellpopulation (Kultur mit Treg) wurden von MMP-1, MMP-9 und ADAMTS-5 signifikant bis sehr signifikant größere Enzymkonzentrationen als in den Überständen der Chondrozyten-Monokulturen und der direkten Chondrozyten Co-Kulturen mit Treg nachgewiesen. Weiter wurde unter allen gemessenen Metalloproteinasen sowohl in den Kulturüberständen der nativen Synovial-Assays als auch in den Kulturüberständen der Chondrozyten-Monokulturen – bezüglich der Enzymkonzentration – MMP-3 als die dominierende Metalloproteinase ausgemacht.

Synoviale Leukozyten scheinen maßgeblich für die Produktion der Metalloproteinasen in der Synovialmembran bei Osteoarthritis verantwortlich zu sein. Hierbei wurde erstmals gezeigt, dass neben Makrophagen T-Zellen die Induktion von Metalloproteinasen in der Synovialmembran zu beeinflussen scheinen. Die Ergebnisse unterstreichen hierbei die Bedeutung von Makrophagen und T-Zellen im Inflammationsprozess bei Osteoarthritis. Obwohl in dieser Arbeit nicht der Mechanismus der Enzyminduktion untersucht wurde, könnten die Ergebnisse unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur auf eine mögliche Interaktion zwischen T-Zellen und Makrophagen hindeuten. Weiter deuten die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit darauf hin, dass Immunzellen in Präsenz von Chondrozyten die Produktion von Metalloproteinasen induzieren, ein inflammatorisches Milieu schaffen und so bei Osteoarthritis eine Knorpeldestruktion induzieren könnten. Treg scheinen die Produktion von Metalloproteinasen durch Chondrozyten zumindest nicht allein zu hemmen. Weiter deuten die Ergebnisse dieser Arbeit darauf hin, dass MMP-3 eine zentrale Rolle in der enzymatischen Knorpeldegeneration bei Osteoarthritis spielen könnte.

Die Ergebnisse dieser Arbeit bekräftigen die Hypothese, dass entzündliche Infiltrate der Synovialmembran bei Osteoarthritis durch die Induktion von chondrodestruktiv wirkenden Metalloproteinasen eine Knorpeldestruktion induzieren und diese somit ursächlich für das Erscheinungsbild der Osteoarthritis sind. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen den Schluss nahe, dass neben Makrophagen T-Zellen eine zentrale Bedeutung in der Pathophysiologie der Osteoarthritis beigemessen werden sollte. Weiter deuten sie darauf hin, dass T-Zellen, Makrophagen und die Mechanismen, wie diese Zellen möglicherweise miteinander

interagieren, geeignete Angriffspunkte einer kausalen Therapie bei Osteoarthrose darstellen könnten. Weitere Studien sind erforderlich, basierend auf den Ergebnissen dieser Arbeit, die inflammatorischen Prozesse bei Osteoarthrose weiter zu entschlüsseln und hierbei insbesondere die pathophysiologische Bedeutung der T-Zellen und Makrophagen und deren möglichen Interaktion vertiefend zu untersuchen.