

Kristalline Harnsäureablagerungen in den Sehnen bei Gicht

Originalpublikation

Channa et al (2014) Interactions between tenocytes and monosodium urate monohydrate crystals: implications for tendon involvement in gout. *Ann Rheum Dis*, epub

Die Pathophysiologie der Gicht konzentriert sich bisher hauptsächlich auf Gelenke und die angrenzenden Knochen, dies insbesondere hinsichtlich Synovitis und ossärer Destruktionen im Sinne von Tophi. Histologisch-molekularbiologisch spielt sich hierbei vieles über die Interleukin-1-induzierte Aktivierung des Inflammasoms mit nachfolgender massiver Produktion des proinflammatorischen Zytokins Interleukin 1 ab. Dual-Energy-CT-Aufnahmen zeigen aber auch Kristallablagerungen in verschiedenen Kompar-

Die Beiträge stammen aus dem Handbuch Rheumatologie 2015 und entsprechen den Seminarunterlagen des 10. Rheuma Update 2015 der med update GmbH.

Z Rheumatol 2015 · 74:486–487
DOI 10.1007/s00393-015-1635-9
© Springer-Verlag
Berlin Heidelberg 2015

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. U. Müller-Ladner
Justus-Liebig Uni Gießen
Kerckhoff-Klinik GmbH, Abt. für
Rheumatologie und Klinische Immunologie
Benekestr. 2-8
61231 Bad Nauheim
u.mueller-ladner@kerckhoff-klinik.de

timenten außerhalb der reinen Gelenkstrukturen, unter anderem den Sehnen.

In der hier vorgestellten Arbeit zeigen sich nicht nur histologisch dichte Kristallablagerungen bei Gicht-Tendopathien sondern auch eine deutliche konzentrationsabhängige Zytotoxizität von Harnsäurekristallen auf Tenozyten, was die häufigen Tendopathien bei der Gicht auch auf mikroskopischer und zellulärer Ebene gut erklärt. Daneben stimulieren die Harnsäurekristalle in diesen Zellen sowohl matrixumbauende Enzyme als auch die Kollagenproduktion, was auf einen relevanten Einfluss bei dem häufig klinisch zu beobachtenden peritendinösen Gewebsumbau hinweist.

Kommentar

Auch wenn die bildliche Darstellung der Pathophysiologie durch die vielen Forschungsergebnisse immer etwas „busy“ aussieht, so lassen sich doch im direkten Vergleich stets auch bei

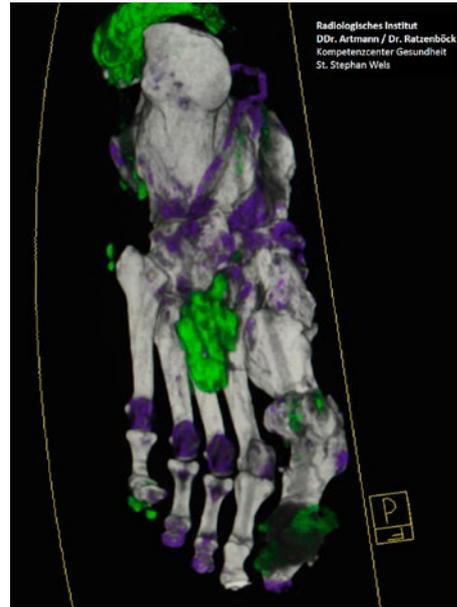


Abb. ▲ Uratablagerungen im Fußgelenk

© Radiologisches Institut DDr. Artmann/Dr. Ratzenböck, Kompetenzzentrum Gesundheit St. Stephan, Wels

verwandten Krankheitsbildern hierdurch einzelne Spezifika herausarbeiten. Diese können dann auch entweder therapeutische Effekte von Medikamenten erklären oder neue Ideen dafür bieten. Hierzu gehört auch die Entwicklung von präventiven

Strategien, sei es durch Messung von prädiktiven Markern wie ACPA oder der Aufklärung des Effekts auslösender Noxen, vor allem von Nikotingenuss. Daneben lohnt sich immer die Untersuchung von „Nischen“ in den betroffenen Organen.

Knochenfenster mit Gefäßkanälen

Originalpublikation

Binks DA, et al (2015) Role of vascular channels as a novel mechanism for subchondral bone damage at cruciate ligament entheses in osteoarthritis and inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 74:196–203

Bei Anatomie und Pathohistologie der rheumatoiden Arthritis und der Osteoarthritis/Arthrose scheinen einige Nischen wie der synovio- und perienthesiale

Komplex auch weiterhin Überraschungen bereit zu halten, zumal hier häufig Knochenerosionen und Knochenmarködem in der Bildgebung zu finden sind. Interessanterweise zeigte sich bei der Untersuchung der murinen als auch der humanen Untersuchung dieser Region, dass bisher nicht beachtete Knochenfenster bestehen, die Gefäßkanäle beinhalten, über die offensichtlich die „Versorgung“ der benachbarten Entzündungs-

regionen stattfindet – begleitet von entsprechenden subchondralen Knochenläsionen und Mikrozysten. Möglicherweise sind diese Kanäle auch die Eintrittspforte für Entzündungszellen sowie knochenabbauende Zellen. Noch nicht geklärt ist, ob diese anatomischen Strukturen bei der rheumatoiden Arthritis und der Osteoarthritis die gleiche Funktion besitzen.

Osteoarthritis: Lassen Alarmine auf die Progression schließen?

Originalpublikation

Schelbergen et al (2014) Alarmins S100A8/S100A9 aggravate osteophyte formation in experimental osteoarthritis and predict osteophyte progression in early human symptomatic osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*, epub

Eine weitere interessante Verbindung konnte zwischen dem angeborenen Immunsystem, Makrophagen und der Osteoarthritis/Arthrose (OA) hergestellt werden. Die Alarmine S100A8 und S100A9 aus aktivierten Makrophagen spielen hierbei im angeborenen Immunsystem eine entscheidende Rolle. S100A8 und S100A9 können nicht nur bei der RA sondern auch der OA in substantiellen Konzentrationen nachgewiesen werden und induzieren bei letzterer einen katabolen Status in Chondrozyten durch Hochregulation von pro-

inflammatorischen Zytokinen und den Matrixmetalloproteinasen (MMP)-1, MMP-3, MMP-9 und MMP-13 via den entsprechenden Rezeptor TLR4. Vice versa zeigen S100A9-defiziente Mäuse eine deutlich geringere OA-Gelenkdestruktion. Dies war vor allem durch eine deutlich geringere Osteophytenbildung bedingt, wobei vor allem die entzündlichen Areale hierdurch geschützt wurden. Interessanterweise steigerte S100A8 die Aktivierung von MMP in Chondrozytennestern und trug so zum Matrix-Remodeling und zur Osteophytenbildung bei. Im Vergleich mit klinischen Daten zeigte sich außerdem, dass die Patienten mit stärkerer Osteophytenprogression über mehrere Jahre auch höhere Spiegel an S100A8 und S100A9 im Serum aufwiesen. Dieser Effekt war unabhängig von den „normalen“ Entzündungsparametern C-reaktives Protein,

Blutsenkung, aber auch COMP-Spiegeln. Neben der rein pathophysiologischen Erkenntnis könnte somit die Messung von S100A8 und S100A9 evtl. auch die Progression der humanen OA vorhersagen.

Kommentar

Vor allem auf dem Gebiet der Pathophysiologie der Wachstumsfaktoren im Kontext von rheumatischen Erkrankungen zeigen sich derzeit einige basiswissenschaftliche Fortschritte. Hierzu gehören die Antagonisierung der Wachstumsfaktoren des Monozyten-Makrophagen-Systems und der Morphogene. Daneben können einigen bisher in der Pathophysiologie unterrepräsentierten Signalmolekülen wie IL-22 und verschiedene Effektoren des angeborenen Immunsystems neue Funktionen auch bei „wenig inflammatorischen“ Erkrankungen wie der OA zugeordnet werden.

Anti-IL6 Impfung hemmt SSc

Originalpublikation

Desallais et al (2014) Targeting IL-6 by both passive or active immunization strategies prevents bleomycin-induced skin fibrosis. *Arthritis Res Ther* 16:R157

Obwohl SSc als primär fibrotische Erkrankung gilt, lassen sich doch in Frühstadien zahlreiche proinflammatorische Zytokine wie IL6 in den betroffenen Geweben nachweisen. Vice versa zeigen erste Ergebnisse aus klinischen Studien, dass eine IL-6-Hemmung einige Facetten der SSc positiv beeinflussen kann.

Die Idee einer „körpereigenen Gegenregulation“ einer IL-6-Überproduktion durch passive Applikation oder besser noch aktive Synthese von Anti-IL6-Antikörpern durch eine Impfung wurde ja schon in vergleichbarer Weise für TNF im RA-Tiermodell durchgeführt. Das Bleomycin-induzierte und das „tight-skin-1 Tiermodell“ der SSc wurden jetzt dazu verwendet, diesen Ansatz für die SSc zu untersuchen. Neben der „passiven“ Immunisierung mit dem kliniknahen monoklonalen Anti-IL6-Rezeptorantikörper MR16-1 konnte auch für die

„aktive“ Immunisierung mit dem hochantigenen KLH (keyhole limpet antigen) in Kombination mit mIS200 (Peptidregion in Interaktionszone von IL-6 mit IL-6-Rezeptor) eine signifikante Hemmung der Fibrose erzielt werden.

Kommentar

Die Vielfalt der Regulatoren von rheumatischen Erkrankungen beinhalten immer wieder überraschende Erkenntnisse. Dies betrifft sowohl die genetische, epigenetische, molekulare, zelluläre und sogar die histologische Ebene.

► Gene und Medikamente

Obwohl es inzwischen möglich ist, zu jeder Zeit die Gen- und Proteinexpression in jeder Zelle und jedem Krankheitsgeschehen zu bestimmen, übersteigt die Rechnerkapazität die vorhandenen Daten um ein Vielfaches – dennoch lassen sich bei Einsatz der verfügbaren biostatistischen Techniken interessante Erkenntnisse errechnen. In der hier vorliegenden Arbeit wurde eine genomweite Metaanalyse bei mehr als 100.000 Patienten in Europa und Asien einschließlich ca. 30.000 RA und ca. 75.000 Kontrollen durchgeführt. Hierfür wurden 10 Millionen Single-Nukleotide Polymorphisms (SNPs) untersucht. Hierbei wurden insgesamt 42 neue Risikogenorte entdeckt, dazuhin ca. 100 zusätzliche neue Risikoloci. Das Interessanteste und Überraschendste war aber das Ergebnis, dass bestimmten RA-SNPs nicht nur konkrete pathophysiologisch bekannte Gene und Effektormoleküle wie TNF, CD86, JAK zuzuordnen sind sondern auch die entsprechenden Medikamente. Umgekehrt konnten auch RNA SNPs bisher für andere Erkrankungen verwendete Medikamente neu zugeordnet werden, so dass sich hieraus tatsächlich durch die verwendete Biostatistik innovative Konzepte ergeben können. Beispiele sind Palbociclib (bisher verwendet für Mammakarzinome und Mantelzellymphom), Capridin-beta (bisher verwendet für fortgeschrittene solide Tumoren und Psoriasis) sowie Flavopiridol und Alvocidib (bisher eingesetzt zur Therapie von CLL, Lymphomen und hepatozellulären Karzinomen).

Okada et al (2014)
Nature 506:376-381

► Veranstaltungshinweis



Wiesbaden, 26.-27.02.2016
Rheuma Update 2016
11. Rheumatologie-Update-Seminar

Unter der Schirmherrschaft der DGIM und der Rheumaakademie
www.rheuma-update.com