

Zur Pathogenese der Arthrose – eine Momentaufnahme

Obwohl die Arthrose die häufigste Gelenkerkrankung ist, befindet sich die Aufklärung ihrer Pathogenese noch in den Anfängen. Die Arthrose gilt – ebenso wie die Mehrzahl der rheumatischen Erkrankungen – als komplexe Erkrankung, d. h. eine Vielzahl von Genen und Umweltfaktoren müssen zusammenwirken, um sie auszulösen.

Der für die Arthrose charakteristische Verlust an hyalinem Gelenkknorpel bildet sich radiologisch durch eine Gelenkspaltverminderung ab, wird von einer fibrotischen Umwandlung der Synovialmembran, Sklerosierung des subchondralen Knochens sowie der Ausbildung von Osteophyten an den Gelenkrändern begleitet und kann bis zum vollständigen Funktionsverlust des Gelenks führen. Eine Besonderheit des Knorpels besteht darin, dass er aus nur einem Zelltyp besteht, dem Chondrozyten. Auf seine Biologie fokussiert die Arthroseforschung, weil er maßgeblich für den Erhalt der ihn umgebenden extrazellulären Matrix verantwortlich gehalten wird. Die Kenntnis davon, wie die metabolische Funktion des Chondrozyten in Richtung vermehrter Matrixsynthese verschoben werden kann, wäre nicht nur ein Fortschritt für das Verständnis der Pathogenese der Arthrose, sondern könnte auch therapeutische Möglichkeiten aufzeigen. Darüber hinaus verfügt der Chondrozyt im adulten Knorpel über ein nur geringes Regenerationspotenzial, sodass im Falle eines Traumas abgestorbene Zellen und zerstörte Matrix kaum ersetzt werden können. Ebenso kann ein vermehrter Zelltod durch Apoptose zu einem Verlust

an Knorpelmatrix führen, und tatsächlich wurde bei Arthrosepatienten eine erhöhte Apoptoserate gezeigt [1, 2]. Die molekulare Arthroseforschung nutzt die 3 großen „Genomics“, „Transcriptomics“ und „Proteomics“ und ist im Zeitalter der Systembiologie angekommen. Im Folgenden sollen neuere Ansätze, die Erfolg für die Aufklärung der Pathogenese der Arthrose versprechen, zusammengefasst werden.

Genomics

Neben zahlreichen Kandidatengenanalysen [3] sind bisher 5 genomweite Kopplungsanalysen [4, 5, 6, 7, 8] und 2 ebenfalls genomweite SNP-Analysen [9, 10] publiziert worden. Trotz z. T. vergleichbarer Studiendesigns und hunderten von analysierten Geschwisterpaaren sind bisher nur 2 Kandidatengene hervorgebracht worden, *ASPN* (Asporin) und *FRZB* („frizzled-related protein B“), deren Assoziation mit der Knie- bzw. Hüftarthrose bei Frauen in mehreren unabhängigen Studien bestätigt werden konnte [11]. Während *ASPN* als Protein der extrazellulären Matrix vermutlich den Wachstumsfaktor „Transforming growth factor-“ (TGF-) β bindet und damit seine Wirkung beeinflusst, wird *FRZB* als Antagonist der wnt-Signalübertragung mit einer veränderten Embryonalentwicklung und Stabilität von Knochen und Knorpel in Verbindung gebracht [12, 13]. Einerseits ist die geringe Reproduzierbarkeit der Ergebnisse enttäuschend, andererseits verdeutlicht sie die Komplexität der Erkrankung, bei der offensichtlich schon lokale Veränderungen der Umwelt einen anderen Gen-

satz für die Entstehung der Arthrose erfordern.

Mit der Anerkennung von Interleukin- (IL-)1 β , Tumornekrosefaktor- (TNF-) α und Interferon- (IFN-) γ als katabole und TGF- β , „insulin-like growth factor“ (IGF) und „platelet derived growth factor“ (PDGF) als anabole Wachstumsfaktoren, die von den Chondrozyten selbst synthetisiert werden und den Knorpelstoffwechsel regulieren, sind zahlreiche Zytokingen-Polymorphismen auf mögliche Assoziationen mit der Arthrose analysiert worden. Tatsächlich wurde der IL-1-Locus mehrfach – und zwar sowohl in genomweiten als auch in Kandidatengenanalysen – mit der Arthrose assoziiert [14, 15]. Und obwohl diese verschiedenen Beschreibungen kein einheitliches Bild aufzeigen, so deuten sie doch darauf hin, dass eine deregulierte Expression des IL-1 β oder des Rezeptorantagonisten langfristig zu einer Destabilisierung des Knorpelstoffwechsels führt und somit eine Arthrose begünstigt (■ **Abb. 1**; [16]).

Eine insuffiziente Matrixsynthese sowie ein vermehrter Zelltod der Chondrozyten begünstigen die Pathogenese der Arthrose. Im gesunden Knorpel liegen die Chondrozyten eingebettet in der extrazellulären Matrix (■ **Abb. 1, oben links**). Der Chondrozyt selbst ist für den Erhalt der Matrix verantwortlich und reguliert den Auf- und Abbau der Hauptkomponenten Kollagen Typ II und Proteoglykane. Eine vermehrte Sekretion kataboler Zytokine – z. B. IL-1 – unterstützt die Synthese der matrixdegradierenden Stromelysine, Kollagenasen und Gelatinasen und begünstigt

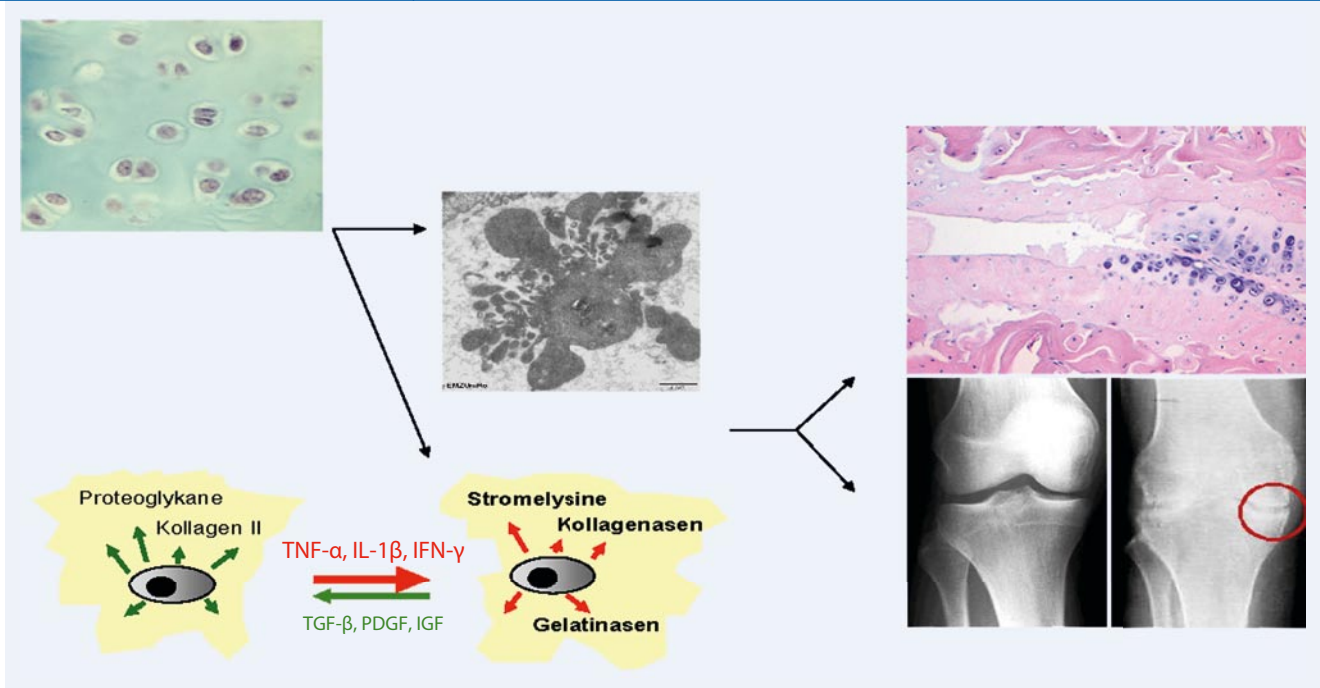


Abb. 1 ▲ Pathogenese der Arthrose

tigt somit den Knorpelverlust (▣ Abb. 1, unten links). Ein Nettoverlust von Chondrozyten – z. B. durch Apoptose – begünstigt aufgrund des geringen Regenerationspotenzials der Chondrozyten indirekt den Verlust an Matrix (▣ Abb. 1, Mitte). Folgen sind der Abbau des hyalinen Gelenkknorpels (▣ Abb. 1, rechts oben ein Beispiel aus der STR/ort-Maus) und eine Gelenkspaltverringerng (▣ Abb. 1, rechts unten die radiologische Aufnahme einer Koxarthrose im Vergleich zu einer gesunden Kontrolle).

Zusammenfassend scheint für die Genetik der generalisierten Arthrose, die mit steigender Frequenz im fortgeschrittenen Alter auftritt, das Gleiche zu gelten wie für die Klinik: Es gibt keine einheitliche Krankheitsform. Dort, wo sich genetische Assoziationen herauskristallisieren, scheinen sie mit bestimmten Gelenken verknüpft – Knie vs. Hüfte vs. Hand – oder geschlechtsspezifisch [11]. Mutationen in den offensichtlichen Kandidatengenen, die für Strukturkomponenten der Knorpelmatrix wie Kollagene und Proteoglykane kodieren, konnten meist nur mit seltenen, familiären Formen der Arthrose assoziiert werden [17].

Transcriptomics

Selbst der einfache Teil der Transkriptomanalysen, die Identifizierung von im Knorpel differenziell exprimierten Genen, ist bei der Arthrose kompliziert, weil geeignetes Kontrollmaterial rar ist. Bisher wurde beim Gelenkersatz anfallender arthrotischer Knorpel meist mit dem Knorpel von Arthrose-freien Leichenspendern verglichen. Da letzterer erst zwischen 24 und 48 Stunden post mortem entnommen wird, sind die sehr empfindlichen mRNA-Moleküle wahrscheinlich bereits vom Abbau beschädigt. Hier wird als erste Annäherung auf Tiermodelle zurückgegriffen, bei denen zu jedem Zeitpunkt der Erkrankung Knorpel entnommen und mit gesundem Gewebe verglichen werden kann. In einem induzierbaren Rattenmodell wurden so die beiden Metalloproteasen MMP13 und Adamts5, die bereits früher mit der humanen Arthrose in Verbindung gebracht worden sind, als differenziell exprimiert identifiziert [18, 19]. *In-vitro*-Experimente sind hier eher kritisch zu betrachten, da die jeweiligen Kulturbedingungen die Genexpression beeinflussen [20].

Interessant werden die Transkriptomanalysen, wenn aus den verändert exprimierten Genen krankheitsspezifisch veränderte Stoffwechselwege abgeleitet wer-

den. Im Modell der STR/ort-Maus wurde kürzlich ein inverses Verhältnis von Matrixumbau und Fettstoffwechsel im Verlauf der Pathogenese der Arthrose beschrieben [21].

— Eine weitere wichtige Nutzung von Transkriptomdaten besteht darin, mit der Arthrose assoziierte regulatorische Genpolymorphismen zu identifizieren.

Zu diesem Zweck wurden bei der Arthrose differenziell exprimierte Gene auf Polymorphismen in den regulatorischen Genabschnitten untersucht und diese Polymorphismen anschließend auf ihre Krankheitsassoziation analysiert. So konnte z. B. *RHOB*, das für eine GTPase kodiert und bei Überexpression in einer Chondrozytenzelllinie Apoptose auslöst, als Arthrose-assoziiertes Gen beschrieben werden (▣ Abb. 1; [22], [23]). Somit könnte die Beobachtung der vermehrten Apoptose im arthrotischen Knorpel auf molekularer Ebene durch die Überexpression von *RHOB* bei Arthrosepatienten erklärt werden.

Proteomics

Für die Proteomanalyse des Knorpels sind die Grundlagen – eine Methode zur Auf-

reinigung und Vorbereitung von Matrixproteinen für die 2D-Gelelektrophorese – gelegt [24]. Allerdings gilt es auch hier, geeignetes Kontrollmaterial zu wählen, und wahrscheinlich werden Tiermodelle eine prominente Rolle dabei spielen, Arthrose-spezifisch differenziell exprimierte Proteine zu identifizieren.

Fazit für die Praxis

Während die Arthrose früher als logische Konsequenz des Altern galt, ist sie heute als das Ergebnis aktiver Krankheitsprozesse anerkannt. Dabei werden eine insuffiziente Matrixsynthese und/oder ein vermehrter Zelltod der Chondrozyten als der Pathogenese der Arthrose zugrunde liegende Mechanismen diskutiert, wobei Trauma, Über- und Fehlbelastungen des Gelenks als umweltbedingte Auslöser – auch in Kombination mit veränderten Mechanorezeptoren – infrage kommen (Abb. 1; [25]). Die Aufklärung der genetischen Ursachen und die daraus ableitbaren Rückschlüsse auf die Ätiologie werden auch in absehbarer Zukunft spannend bleiben.

Korrespondenzadresse

PD Dr. rer. nat. B. Müller-Hilke
Institut für Immunologie der Medizinischen Fakultät, Universität Rostock
Schillingallee 70, 18055 Rostock
brigitte.mueller-hilke@med.uni-rostock.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- Blanco FJ, Guitian R, Vazquez-Martul E et al. (1998) Osteoarthritis chondrocytes die by apoptosis. A possible pathway for osteoarthritis pathology. *Arthritis Rheum* 41: 284–289
- Thomas CM, Fuller CJ, Whittles CE, Sharif M (2007) Chondrocyte death by apoptosis is associated with cartilage matrix degradation. *Osteoarthritis Cartilage* 15: 27–34 [Epub 2006 Jul 21]
- Ryder JJ, Garrison K, Song F et al. (2007) Genetic associations in peripheral joint osteoarthritis and spinal degenerative disease: a systematic review. *Ann Rheum Dis* [Epub 2007 Aug 24]
- Chapman K, Mustafa Z, Irvén C et al. (1999) Osteoarthritis-susceptibility locus on chromosome 11q, detected by linkage. *Am J Hum Genet* 65: 167–174
- Greig C, Spreckley K, Aspinwall R et al. (2006) Linkage to nodal osteoarthritis: quantitative and qualitative analyses of data from a whole-genome screen identify trait-dependent susceptibility loci. *Ann Rheum Dis* 65: 1131–1138
- Hunter DJ, Demissie S, Cupples LA et al. (2004) A genome scan for joint-specific hand osteoarthritis susceptibility: The Framingham Study. *Arthritis Rheum* 50: 2489–2496
- Leppavuori J, Kujala U, Kinnunen J et al. (1999) Genome scan for predisposing loci for distal interphalangeal joint osteoarthritis: evidence for a locus on 2q. *Am J Hum Genet* 65: 1060–1067
- Stefansson SE, Jonsson H, Ingvarsson T et al. (2003) Genomewide scan for hand osteoarthritis: a novel mutation in matrilin-3. *Am J Hum Genet* 72: 1448–1459
- Mototani H, Mabuchi A, Saito S et al. (2005) A functional single nucleotide polymorphism in the core promoter region of CALM1 is associated with hip osteoarthritis in Japanese. *Hum Mol Genet* 14: 1009–1017
- Spector TD, Reneland RH, Mah S et al. (2006) Association between a variation in LRCH1 and knee osteoarthritis: a genome-wide single-nucleotide polymorphism association study using DNA pooling. *Arthritis Rheum* 54: 524–532
- Valdes AM, Loughlin J, Oene MV et al. (2007) Sex and ethnic differences in the association of ASPN, CALM1, COL2A1, COMP, and FRZB with genetic susceptibility to osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 56: 137–146
- Kizawa H, Kou I, Iida A et al. (2005) An aspartic acid repeat polymorphism in asporin inhibits chondrogenesis and increases susceptibility to osteoarthritis. *Nat Genet* 37: 138–144
- Loughlin J, Dowling B, Chapman K et al. (2004) Functional variants within the secreted frizzled-related protein 3 gene are associated with hip osteoarthritis in females. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 9757–9762
- Moos V, Rudwaleit M, Herzog V et al. (2000) Association of genotypes affecting the expression of interleukin-1beta or interleukin-1 receptor antagonist with osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 43: 2417–2422
- Moxley G, Han J, Stern AG, Riley BP (2007) Potential influence of IL1B haplotype and IL1A-IL1B-IL1RN extended haplotype on hand osteoarthritis risk. *Osteoarthritis Cartilage*
- Muller B (2002) Cytokine imbalance in non-immunological chronic disease. *Cytokine* 18: 334–339
- Reginato AM, Olsen BR (2002) The role of structural genes in the pathogenesis of osteoarthritic disorders. *Arthritis Res* 4: 337–345
- Appleton CT, Pitelka V, Henry J, Beier F (2007) Global analyses of gene expression in early experimental osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 56: 1854–1868
- Kevorkian L, Young DA, Darrah C et al. (2004) Expression profiling of metalloproteinases and their inhibitors in cartilage. *Arthritis Rheum* 50: 131–141
- Niethard M, Schneider U, Wallich R (2007) [Differential behaviour of human adult arthrotic chondrocytes under 2D- and 3D-cultivation set-ups in a collagen I gel]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 145: 102–107
- Watters JW, Cheng C, Pickarski M et al. (2007) Inverse relationship between matrix remodeling and lipid metabolism during osteoarthritis progression in the STR/ORT mouse. *Arthritis Rheum* 56: 2999–3009
- Mahr S, Burmester GR, Hilke D et al. (2006) Cis- and trans-acting gene regulation is associated with osteoarthritis. *Am J Hum Genet* 78: 793–803
- Mahr S, Jonas L, Lorenz P, Müller-Hilke B. Over-expression of RHOB induces apoptosis in the chondrocyte-like cell line SW1353. (submitted)
- Vincourt JB, Lionneton F, Kratassiouk G et al. (2006) Establishment of a reliable method for direct proteome characterization of human articular cartilage. *Mol Cell Proteomics* 5: 1984–1995
- Yang X, Vezeridis PS, Nicholas B et al. (2006) Differential expression of type X collagen in a mechanically active 3-D chondrocyte culture system: a quantitative study. *J Orthop Surg* 1: 15

Z Rheumatol 2007 · 66:703–705
DOI 10.1007/s00393-007-0235-8
© Springer Medizin Verlag 2007

B. Müller-Hilke

Zur Pathogenese der Arthrose – eine Momentaufnahme

Zusammenfassung

Die Arthrose gehört zu den degenerativen Gelenkerkrankungen, deren Pathogenese noch weitgehend ungeklärt ist. Durch das Zusammenspiel von Genom- und Transkriptomanalysen und Methoden der Systembiologie kristallisiert sich die Arthrose als das Ergebnis aktiver Krankheitsprozesse heraus, bei dem ein zu Gunsten des Knorpelabbaus gestörter Stoffwechsel und ein vermehrter Zelltod der Chondrozyten von zentraler Bedeutung zu sein scheinen.

Schlüsselwörter

Arthrose · Genom · Transkriptom · Proteom Apoptose

Pathogenesis of osteoarthritis – a snapshot

Abstract

Osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disease of as yet unknown pathology. Combining genome and transcriptome analyses with methods from systems biology helped to identify OA as the result of active disease processes. Here, chondrocytes are of central importance as they seem to undergo increased apoptosis and to shift their metabolism towards cartilage degradation.

Keywords

Osteoarthritis · Genome · Transcriptome · Proteome · Apoptosis