

U. Müller-Ladner  
T. Pap

## Das Immunsystem ist nicht alles

### Pathogenesis of RA: more than just immune cells

Eingegangen: 1. Juli 2005  
Akzeptiert: 28. Juli 2005

Prof. Dr. Ulf Müller-Ladner  
Lehrstuhl für Innere Medizin  
mit Schwerpunkt Rheumatologie  
Justus-Liebig-Universität Gießen  
Abt. für Rheumatologie  
und Klinische Immunologie  
Kerckhoff-Klinik  
Benckestraße 2–8  
61231 Bad Nauheim, Germany

Prof. Dr. Thomas Pap (✉)  
Bereich Molekulare Medizin  
des muskuloskeletalen Systems  
Klinik und Poliklinik  
für Allgemeine Orthopädie  
Universitätsklinikum Münster  
Domagkstraße 3  
48129 Münster, Germany  
Tel.: 02 51 / 8 35 77 98  
Fax: 02 51 / 8 35 74 62  
E-Mail: thomas.pap@uni-muenster.de

■ **Zusammenfassung** Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch entzündliche Systemerkrankung die vorwiegend die Gelenke befällt und zu ihrer fortschreitenden Zerstörung führt. Untersuchungen der vergangenen Jahre haben gezeigt, dass neben Entzündungszellen und ihren Mediatoren residente Fibroblasten der Gelenkinnenhaut eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Erkrankung spielen. Diese Zellen zeigen Merkmale einer stabilen Aktivierung, die auch unabhängig vom Entzündungs geschehen aufrechterhalten wird. Im Gegensatz zu normalen synovialen Fibroblasten oder Fibroblasten bei Osteoarthritis (OA) weisen sie eine deutliche Hochregulierung von Proto-Onkogenen und Transkriptionsfaktoren auf. Diese Veränderungen führen in einem sich zum Teil selbst unterhaltenden Prozess zur Aktivierung von Adhäsionsmolekülen und matrixabbauender Enzyme sowie zu Veränderungen im programmierten Zelltod. Als Konsequenz haften sich die aktivierten Fibroblasten an den Gelenkknorpel bzw. Knochen an und bewirken deren fortschreitende Zerstörung. Ein besseres Verständnis der molekularen Mechanismen, die zur stabilen Aktivierung synovialer Fibroblasten bei RA beitragen ist daher für die Erforschung der Pathogenese

der Erkrankung und die Entwicklung neuer Therapiestrategien von zentraler Bedeutung.

■ **Summary** Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disorder that primarily affects the joints and results in their progressive destruction. Research during past years has shown that in addition to inflammatory cells and their mediators, resident fibroblasts of the synovial membrane play an important role in the pathogenesis of the disease. These cells exhibit features of stable cellular activation that is maintained in the absence of continuous inflammatory stimuli. In contrast to normal synovial fibroblasts or fibroblasts from patients with osteoarthritis, RA synovial fibroblasts show an up-regulation of proto-oncogenes and transcription factors, which in a self-perpetuating manner mediate the expression of adhesion molecules and matrix degrading enzymes, and result in alterations in apoptosis. As a consequence, these activated fibroblasts attach to cartilage and bone and progressively destroy articular structures. A better understanding of the molecular mechanisms that lead to the stable activation of synovial fibroblasts in RA is, therefore, of utmost importance for elucidating

the pathogenesis of RA as well as for the development of novel therapeutic strategies aimed at inhibiting joint destruction.

■ **Schlüsselwörter**

Rheumatoide Arthritis –  
Fibroblasten – Gelenkzerstörung –  
Matrixmetalloproteinasen –  
SCID-Maus-Modell

■ **Key words**

Rheumatoid arthritis – fibroblasts –  
joint destruction – apoptosis –  
matrix metalloproteinases –  
SCID mouse model

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist nicht nur eine der häufigsten, sondern auch eine der folgenschwersten Gelenkerkrankungen. Eines ihrer zentralen Charakteristika ist die progressive, in vielen Fällen zur Invalidität führende Gelenkdestruktion. Diese unterscheidet die RA nicht nur von anderen Arthritiden, sondern bestimmt auch ihren Krankheitsverlauf maßgeblich. Die Gelenkzerstörung resultiert aus der Invasion der entzündeten Gelenkinnenhaut in den artikulären Knorpel bzw. Knochen und ist das Resultat der in enger Wechselwirkung stehenden pathogenetischen Grundphänomene synoviale Hyperplasie, chronische Entzündung und pathologische Immunantwort. Die vorangehenden Artikel haben einen umfassenden Überblick über die Rolle von Immunzellen sowie über Mechanismen der synovialen Entzündungsreaktion bei RA gegeben. In diesem Abschnitt soll daher vorwiegend auf aktuelle Forschungsergebnisse zu den pathogenetischen Grundlagen der Knorpelzerstörung eingegangen werden.

Die Knorpel- und Knochenzerstörung bei RA wird zum einen direkt von Zytokinen im entzündeten Synovium bestimmt. So entwickeln Mäuse, die durch genetische Manipulationen erhöhte Spiegel des Entzündungsfaktors TNF $\alpha$  aufweisen, eine chronisch-destruktive Arthritis. Dies gilt auch für TNF $\alpha$  transgene (hTNF $\alpha$ ) Mäuse [1] sowie für die TTP knockout Maus [2], die wegen Fehlens des TNF $\alpha$ -Regulators TTP über konstitutiv hohe TNF $\alpha$ -Spiegel verfügt. Diese Daten werden durch *in-vitro*-Untersuchungen untermauert, in denen TNF $\alpha$  krankheitsrelevante Signalwege in Synovialzellen induziert, so zum Beispiel die Produktion matrixzerstörender Enzyme [3, 4]. Auch andere Zytokine im RA-Synovium wie Interleukin (IL-)1 [5], IL-15 [6, 7] und IL-17 [8] sind in der Lage, die Gelenkzerstörung zu fördern. Daher stellen Ansätze zur spezifischen Hemmung solcher Entzündungszytokine derzeit eine wichtige neue Therapiestrategie dar.

---

### **Eigenständige Rolle aktivierter Fibroblasten**

Verschiedene experimentelle und klinische Befunde belegen, dass die Mechanismen der Entzündung und die der Gelenkzerstörung trotz wesentlicher Überlappungen keinesfalls identisch sind. Vielmehr wurde

gezeigt, dass die Gelenkzerstörungen auch dann voranschreiten kann, wenn die Entzündung gut kontrolliert ist [9] und dass entscheidende Schritte der Gelenkzerstörung bereits in sehr frühen Stadien der Erkrankung auftreten [10]. In den vergangenen Jahren haben Fortschritte bei den molekularbiologischen Techniken, unter anderem dem viralen und nichtviralen Gentransfer, gemeinsam mit neuen Tiermodellen destruktiver Arthritiden und der Untersuchung früher Krankheitsstadien zu einem tieferen Verständnis der Vorgänge geführt, die an der progressiven Gelenkzerstörung bei RA beteiligt sind. Dabei sind vor allem zwei Prozesse in den Mittelpunkt des Interesses gerückt: die Differenzierung von Osteoklasten aus Gewebsmakrophagen im entzündeten Synovium und die spezifische Rolle synovialer Fibroblasten in der Pathogenese der RA.

Fibroblasten sind als wichtigste ortständige Zellen der Gelenkinnenhaut entscheidend an der Homöostase ihrer Struktur beteiligt. Untersuchungen des vergangenen Jahrzehnts haben wesentlich zu der Erkenntnis beigetragen, dass Fibroblasten in der Pathogenese der RA eine zentrale Rolle spielen, indem sie zu einer Schaltzentrale der synovialen Gewebereaktion werden [11]. Gleichzeitig unterliegen sie spezifischen Aktivierungsprozessen, die zu einem aggressiv-invasiven Verhalten führen [12]. Dabei ist die Reaktion dieser Fibroblasten nicht nur eine temporäre Antwort auf externe Stimuli wie die erwähnten Zytokine. Vielmehr kommt es im Kontext des entzündeten Synoviums zu stabilen Veränderungen in den Fibroblasten, die einen aggressiv-invasiven Phänotyp begründen [12]. Die synovialen Fibroblasten bei RA werden wegen dieser Veränderungen auch „transformiert erscheinende Fibroblasten“, „tumorkomplexe fibroblasts“ oder – wie im Folgenden – aktivierte Fibroblasten genannt.

Die Hypothese, dass aktivierte synoviale Fibroblasten eine zentrale Rolle in der rheumatischen Gelenkzerstörung spielen, geht auf Beobachtungen aus frühen 80er Jahren zurück [13]. Diese Untersuchungen zeigten, dass die Invasion der synovialen Deckzellschicht in den angrenzenden Knorpel nicht an das Vorhandensein prominenter entzündlicher Infiltrate gebunden ist und dass Fibroblasten dieser Deckzellschicht charakteristische morphologische Veränderungen aufweisen. Sie haben ein ausgeprägtes Zytoplasma mit sehr dichtem endoplasmatischen