

Gendefekt im Promoter der endothelialen NO-Synthase als Risikofaktor für Rheumatoide Arthritis

Genetische Risikofaktoren

Für viele Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises ist bekannt, dass sie innerhalb von Familien häufiger auftreten als in der Gesamtbevölkerung. Dies ist auch für die rheumatoide Arthritis (RA) gut belegt. Man nimmt an, dass genetische Faktoren einen Teil des Risikos beitragen, während die Umwelt – im weitesten Sinne und inklusive der individuellen Entwicklung des Immunsystems – den restlichen Teil beisteuert [3]. Seit etwa 10 Jahren wird dem Rauchen von Zigaretten als Umweltfaktor hierbei eine wichtige Rolle beigemessen.

Welches sind nun die genetischen Risikofaktoren? Trotz ausgiebiger Suche sind bisher eigentlich nur 2 Gene mit dieser Eigenschaft allgemein anerkannt. Alle anderen stehen bislang nur unter Verdacht und müssen noch verifiziert werden, z. B. in größeren Patientenzahlen. Der älteste bekannte genetische Risikofaktor ist das so genannte „shared epitope“, ein Strukturmotiv, das sich bei einigen HLA-Klasse-II-Molekülen findet.

Diese werden durch Allele des Gens HLA-DRB1 codiert, und ihre wichtigste Funktion besteht in der Antigenpräsentation. Sie tragen wesentlich zur Entwicklung des Immunsystems und der bei den Patienten beobachteten Autoimmunität bei. Unsere Patienten mit RA tragen zu mehr als 80% ein „shared epitope“, aber auch etwa 40% der Gesunden tun dies.

Das zweite gut untersuchte Gen wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus ent-

deckt und spielt bei mehreren Autoimmunkrankheiten eine Rolle, so auch bei der RA. Es heißt PTPN22 („protein tyrosine phosphatase non-receptor type 22“), und ist als intrazelluläre Phosphatase an der Regulation der Signaltransduktion in T-Lymphozyten beteiligt. Dies ist bei Differenzierung und Toleranzentstehung wichtig, ebenso bei der Aktivierung von T-Zellen und ihrer Inaktivierung. Der Austausch einer Aminosäure innerhalb des PTPN22-Moleküls – Tryptophan (W) in Position 620 an Stelle von Arginin (R); R620 W – führt zu einem defekten Molekül (mit 620 W), das nicht mehr in der Lage ist, seine Partner gut zu binden und seine Funktion auszuüben. Bei RA-Patienten tragen, je nach Population, etwa 20–30% das defekte Allel 620 W, während es bei Gesunden in etwa 10–20% vorkommt (jeweils heterozygote und homozygote Träger summiert).

Rheumatoide Arthritis und koronare Herzerkrankung

Die Lebenserwartung von Patienten mit RA ist vermindert. Häufig berichtete Todesursachen sind kardiovaskuläre Erkrankungen. Mit Ausnahme des Rauchens von Zigaretten sind die traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren bei RA-Patienten nicht häufiger anzutreffen als in der Gesamtbevölkerung. Aus diesen Beobachtungen entwickelte sich die Vorstellung, dass die RA selbst (oder allgemein eine chronische Entzündung) oder ihre Behandlung einen Risikofaktor für die

koronare Herzkrankheit (KHK) darstellen könnte [5].

➤ Vermutlich liegt der koronaren Herzerkrankung ein chronischer entzündlicher Prozess zugrunde

Andererseits wird inzwischen auch angenommen, dass bei der KHK ein chronischer entzündlicher Prozess vorliegt. Es besteht somit die Möglichkeit, dass die RA und die KHK eine gemeinsame Grundlage haben können [4].

Klassische vaskuläre Risikofaktoren induzieren eine endotheliale Dysfunktion, die sich u. a. durch eine erhöhte Expression von proinflammatorischen Genprodukten und erhöhte Permeabilität äußert. Ein derartiges Endothel ist nicht mehr in der Lage, effizient die Aktivierung von Leukozyten zu verhindern und einer Einwanderung in das Gewebe gegenzusteuern. Endotheliale Dysfunktion bedeutet eine Störung der Torwächterfunktion des Endothels, beobachtbar sowohl bei KHK als auch bei RA.

Wie entsteht endotheliale Dysfunktion?

Die normale endotheliale Funktion bedarf einer ausreichenden Versorgung mit Stickoxid (NO), das für eine schnelle vaskuläre Reaktion auf verschiedene Stimuli sorgt und langfristig homöostatisch wirkt, indem es die Expression proinflammatorischer Gene in Endothelzellen, die Pro-

liferation von vaskulären glatten Muskelzellen und die Aktivierung residenter Leukozyten hemmt [1].

Unter physiologischen Bedingungen wird NO in Endothelzellen durch die NO-Synthase 3 (NOS-3) gebildet. Bei vaskulärer Entzündung wird die NOS-3-Expression reduziert. Die wichtigsten Stimuli zum Erhalt der NOS-3-Expression unter diesen Bedingungen sind strömungsbedingte Schubspannung und Interleukin-10 (IL-10).

Die Expression des Enzyms hängt aber auch von genetischen Faktoren ab, darunter der häufige SNP („single nucleotide polymorphism“) -786C/T . Hierbei handelt es sich um den Austausch eines Nukleotids im Promoterbereich des Enzyms. Gibt es in Position -786 ein C anstelle eines T, so entsteht offenbar eine neue Bindungsstelle für ein inhibitorisches Protein, möglicherweise einen Transkriptionsfaktor, der die Induktion des Gens und somit die Synthese des Enzyms blockiert. Infolgedessen werden Personen des Genotyps -786CC nicht durch Schubspannung zur NOS-3-Synthese gebracht [2]. Gleichzeitig wurde gezeigt, dass der Genotyp -786CC mit endothelialer Dysfunktion und früher Entwicklung einer KHK assoziiert ist.

-786C/T SNP und die Rheumatoide Arthritis

IL-10 ist ein wichtiges antiinflammatorisches Zytokin bei der RA. Interessanterweise ist IL-10 nur bei Endothelzellen des Genotyps -786TT , nicht aber bei -786CC , in der Lage, die Expression von NOS-3 zu erhöhen. -786CC -Endothel ist diesbezüglich also gegenüber IL-10 unempfindlich [4]. Wie zu erwarten, wirkt sich diese Unempfindlichkeit auch auf nachfolgende Funktionen aus: So sind -786CC -Endothelzellen durch IL-10 nicht dazu zu bringen, eine zuvor induzierte Expression proinflammatorischer Zytokine abzustellen (in unserem Beispiel das über CD154 induzierte IL-12). Dies wirkt sich auch auf die Regulation des Immunsystems aus [4].

Spielt es für die Entstehung einer RA eine Rolle, welcher Genotyp des Promoters der NOS-3 an der Position -786 vorliegt? Wir untersuchten insgesamt 596 Patienten mit RA und 1160 Kontrollen und fanden, dass das Allel -786C bei den Patienten sig-

nifikant häufiger vorkam (0,422 gegenüber 0,363; $p=0,0007$). Der homozygote Genotyp -786CC fand sich ebenfalls signifikant häufiger bei den Patienten als bei den Kontrollen (19,1 vs. 12,1%; $p<0,0001$). Somit kann man den Gendefekt im Promoter der endothelialen NO-Synthase als Risikofaktor für RA ansehen [4].

Fazit für die Praxis

Endotheliale Dysfunktion kann bei Personen mit unterschiedlichen Risiken auftreten. Hierzu zählen klassische Risikofaktoren wie z. B. Rauchen oder Dyslipidämie, aber auch genetische Ursachen. Zu den letzteren kann das Vorliegen des homozygoten Genotyps -786CC im Promoter der endothelialen NO-Synthase gezählt werden. Personen mit einem genetischen Risikofaktor für endotheliale Dysfunktion tragen auch ein erhöhtes Risiko für daraus resultierende Erkrankungen wie KHK und RA.

Korrespondenzadresse

Dr. rer. nat. I. Melchers

Klinische Forschergruppe für Rheumatologie, Zentrale Klinische Forschung Breisacher Str. 66, 79106 Freiburg inga.melchers@uniklinik-freiburg.de

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

Literatur

1. Cattaruzza M, Slodowski W, Stojakovic M et al. (2003) Interleukin-10 induction of nitric-oxide synthase expression attenuates CD40-mediated interleukin-12 synthesis in human endothelial cells. *J Biol Chem* 278: 37874–37880
2. Cattaruzza M, Guzik TJ, Slodowski W et al. (2004) Shear stress insensitivity of endothelial nitric oxide synthase expression as a genetic risk factor for coronary heart disease. *Circ Res* 95: 841–847
3. Klareskog L, Padyukov L, Rönnelid J, Alfredsson L (2006) Genes, environment and immunity in the development of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Immunol* 18: 650–655
4. Melchers I, Blaschke S, Hecker M, Cattaruzza M (2006) The -786C/T single-nucleotide polymorphism in the promoter of the gene for endothelial nitric oxide synthase: insensitivity to physiological stimuli as a risk factor for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54: 3144–3151
5. Seidel W, Hecker M, Wagner U, Häntzschel H (2006) Rheumatoide Arthritis und kardiovaskuläre Komplikationen. *Z Rheumatol* 65: 482–486

Zusammenfassung · Abstract

Z Rheumatol 2007 · 66:326–327
DOI 10.1007/s00393-007-0178-0
© Springer Medizin Verlag 2007

I. Melchers · M. Cattaruzza Gendefekt im Promoter der endothelialen NO- Synthase als Risikofaktor für Rheumatoide Arthritis

Zusammenfassung

Als Risiken für die Entwicklung einer rheumatoiden Arthritis (RA) sind sowohl umweltbedingte als auch genetische Faktoren anzusehen. Die RA, als chronische Entzündung, gilt darüber hinaus selbst als Risikofaktor für die koronare Herzkrankung (KHK), da sie – oder ihre Behandlung – eine endotheliale Dysfunktion verursachen kann. Ein Polymorphismus im Promoter der endothelialen NO-Synthase (-786C/T) führt bei -786CC -homozygoten Personen ebenfalls zu endothelialer Dysfunktion. Dieser Gendefekt ist vermehrt bei Patienten mit RA anzutreffen und daher als genetischer Risikofaktor für RA anzusehen.

Schlüsselwörter

Rheumatoide Arthritis · Endotheliale Dysfunktion · Regulation des Immunsystems · Genetik · Koronare Herzkrankung

A gene defect in the promoter of the endothelial NO synthase as a risk factor for rheumatoid arthritis

Abstract

The risk to develop rheumatoid arthritis (RA) includes environmental as well as genetic factors. Moreover, RA, being an inflammatory disease, is itself considered to be a risk factor for coronary artery disease, as it – or its treatment – may lead to endothelial dysfunction. Likewise, a single nucleotide polymorphism in the promoter of the endothelial NO synthase (-786C/T) leads to endothelial dysfunction in -786CC homozygous individuals. This genetic defect occurs in significantly higher frequencies in patients with RA, and therefore must be regarded as a genetic risk factor for RA.

Keywords

Rheumatoid arthritis · Endothelial dysfunction · Regulation of the immune system · Genetics · Coronary artery disease