

5. Zusammenfassung

Ein Hauptmerkmal der Osteoarthrose und der rheumatoiden Arthritis ist die Zerstörung des Knorpelgewebes. Knorpelgewebe besteht aus einer kleinen Anzahl von Chondrozyten ($2 \times 10^5/\text{mm}^3$), die in einer extrazellulären Matrix aus Kollagen und Proteoglykanen eingebettet sind. Im gesunden Knorpelgewebe eines Erwachsenen sorgen die Chondrozyten für ein Gleichgewicht zwischen der Synthese der Komponenten der Extrazellulären Matrix und deren Degradation. Jede Störung dieses Gleichgewichts beeinflusst das Knorpelgewebe in der Wahrnehmung seiner Funktionen erheblich.

Die Hauptrolle im Mechanismus des Knorpelabbaus spielen die chondrozytären Matrixmetalloproteinasen (MMP). Die MMP liegen im Knorpelgewebe in latenter Form vor und müssen aktiviert werden bevor sie in der Lage sind die Knorpelmatrix anzugreifen. Während die in vitro Aktivierung latenter MMP gut untersucht ist, ist über die in vivo stattfindende Aktivierung nur wenig bekannt.

Daß für die Aktivierung der latenten chondrozytären MMP das Plasminogenaktivierungssystem von Bedeutung ist, konnten wir in unseren ersten Versuchen zeigen. Diese Ergebnisse sind inzwischen in vielen anderen Arbeiten bestätigt worden (4,10,22,44,50). Es ist bekannt, das Chondrozyten in der Lage sind uPA, tPA, uPAR, PAI-1 und latente MMP zu bilden. Damit stehen dem Chondrozyten nahezu alle Komponenten des Aktivierungssystems zur Verfügung. Unklar war jedoch weiterhin, ob sie auch in der Lage sind Plasminogen zu synthetisieren.

Daß Plasminogen im Gelenkknorpel vorliegt konnte Treadwell(83) bereits 1991 nachweisen. In unseren ersten Versuchen mit Chondrozytenkulturen konnten wir zeigen, daß es erst nach Zugabe von Plasminogen zu einer fast vollständigen Zerstörung des Kollagens kam. Davon ausgehend, das Plasminogen nicht von den Chondrozyten synthetisiert wird, lag die Vermutung nahe, daß es aus der Synovialflüssigkeit stammt und in den Knorpel hineindiffundiert. Die Diffusibilität eines Proteins in die Knorpelmatrix hängt wesentlich von seiner Ladung ab. Der pI des Plasminogens den wir in unserer nächsten Versuchsreihe bestimmten ergab Werte von 7,2-8,5. Wir gehen daher davon aus, das zumindest die Plasminogenfraktionen mit dem höheren pI in der Lage sind, in den Knorpel zu diffundieren und somit für den Aktivierungsprozeß zur Verfügung stehen.

Die anschließend durchgeführten Diffusionsversuche mit radioaktiv markiertem Plasminogen bestätigen diese Vermutung. So konnte mit Hilfe der Autoradiographie in allen angefertigten Schnitten der Patellae der Nachweis von markiertem Plasminogen in den oberflächlichen Knorpelschichten erbracht werden. Daß wir Plasminogen nicht nur intrazellulär, sondern auch extrazellulär nachweisen konnten, unterstreicht seine Rolle beim Abbau der Knorpelmatrix.

Um zu einer abschließenden Aussage zukommen erfolgte der Versuch die Plasminogen-mRNA in den Chondrozyten mit molekularbiologische Methoden nachzuweisen. Dabei konnten wir in unseren Untersuchungen zeigen, daß Chondrozyten, ob stimuliert oder unstimuliert, nicht in der Lage sind, Plasminogen zu synthetisieren. Lediglich Chondrozyten in einzelnen Proben mit stark arthrotisch verändertem Knorpelgewebe zeigen eine gering ausgeprägte Expression von Plasminogen.

Die Aktivierung der latenten Metalloproteinasen im Gelenkknorpel könnte daher wie folgt ablaufen: Zytokine induzieren die Produktion von u-PA und t-PA und latenter MMP durch die Chondrozyten(127,128). u-PA bindet an spezifische Rezeptoren an der Oberfläche der Chondrozyten(67,69). Auch Plasminogen, welches aus der Synovialflüssigkeit in den Knorpel diffundiert, wird an der Zelloberfläche gebunden(60).

Freies Plasminogen wird auch durch rezeptorgebundenen Plasmin aktiviert, wenn auch mit einer geringeren Effizienz. Durch u-PA könnte der wesentliche Anteil des gebundenen Plasminogen zu Plasmin aktiviert werden. Plasmin wiederum aktiviert die latenten MMP, so z. B. Kollagenase und Stromelysin. Diese binden an ihre bevorzugten Substrate und bewirken auf diesem Wege die Degeneration der extrazellulären Matrix.