

Frühe Mechanismen der Rheumaentstehung

Von systemischen Autoimmunreaktionen zur Gelenkzerstörung

Die rheumatoide Arthritis (RA) nimmt ausserhalb der Gelenke ihren Anfang. Eine bislang unbeantwortete Schlüsselfrage in der Pathophysiologie der RA lautet: Wie greifen solche systemischen Autoimmunprozesse auf die Gelenke über? Ein am EULAR-Kongress vorgestelltes Review fasst neue Ergebnisse zusammen.

Die rheumatoide Arthritis ist eine chronisch entzündliche Erkrankung, deren unterschiedliche Ausprägungen auf komplexe Interaktionen zwischen genetischen Faktoren und Umwelteinflüssen zurückgeht. In einer Reihe von Studien konnte bislang gezeigt werden, dass Rheumafaktoren und Antikörper gegen citrullinierte Proteine (ACPA) schon Jahre vor den entzündlichen Prozessen beziehungsweise vor den Aktivitäten der Immunzellen erscheinen. Offensichtlich nimmt die Entzündung im Körper irgendwo ausserhalb der Gelenke ihren Anfang. Das können zum Beispiel lokal entzündete Schleimhäute, insbesondere der Lunge, des Mundraums oder des Gastrointestinaltrakts, sein, so die Studienautorin Anca I. Catrina aus Stockholm (S) in einem am Satellitensymposium der Firma BMS am EULAR-Kongress in Amsterdam von Leonard Calabrese aus Cleveland (Ohio/USA) vorgestellten Review (1). Ein Rätsel bleibt jedoch: Wie tragen diese initialen systemischen Autoimmunprozesse letztlich zur Arthritis, zur Knochenerosion und zu den Gelenkschmerzen bei?

Aktivierung von Osteoklasten

Bei manchen ACPA-positiven Patienten sind Knochenverlust und andere Zeichen der Knochenzerstörung sogar bei Abwesenheit von Gelenkentzündungen festzustellen. Dies deutet auf einen möglichen Effekt bestimmter ACPA auf die Knochen hin. Dass dies über eine spezifische Bindung an die Osteoklasten (deren Hauptaufgabe bekanntlich die Resorption von Knochengewebe ist) geschehen könnte, offenbarten im Jahr 2012 publizierte Experimente an Mäusen: Nachdem man den Tieren ACPA von RA-Patienten injiziert hatte, zeigten sie sowohl eine Aktivierung der Osteoklasten als auch Anzeichen von Knochenverlust. Heute weiss man, dass Osteoklasten respektive Vorläuferosteoklasten (aber keine anderen Zellen im Gelenkspalt) während ihrer Reifung citrullinierte Proteine auf ihrer Oberfläche exprimieren. Die Citrullinierung von Proteinen ist ein natürlicherweise im Körper ablaufender Prozess. Sie erfolgt durch die Desaminierung der Aminosäure Arginin zur Aminosäure Citrullin. Dadurch verändern sich die dreidimensionale Struktur und die antigene Eigenschaft des Proteins. Dies erlaubt es den ACPA, auf der Osteoklastenoberfläche zu binden, was wiederum die Osteoklastenreifung stimuliert und die Freisetzung von IL-8 zur

Folge hat. Während die Konzentration von IL-8 ansteigt, zeigen In-vitro-Versuche, dass nach der Stimulation von menschlichen Osteoklasten die Produktion anderer Zytokine wie TNF, IL-6 und IL-1 in diesem frühen Stadium niedrig bleibt. Damit spiele IL-8 «etwas unerwartet» eine wichtige Rolle sowohl bei der normalen als auch bei der ACPA-induzierten Osteoklastendifferenzierung, so Catrina.

ACPA und IL-8-Induktion

Für Patienten mit ACPA-positiver RA beginnt die Erkrankung in der Regel mit Gelenkschmerzen. So ist der Nachweis von Autoantikörpern in Verbindung mit Schmerzen hoch prädiktiv für die Entwicklung einer RA. In gesunden Mäusen lösen ACPA-Injektionen ein typisches Schmerzverhalten auf bestimmte thermische und mechanische Reize aus. Im Gegensatz dazu verursachen andere Antikörper – unabhängig davon, ob sie von ACPA-positiven oder ACPA-negativen Patienten stammen – keine solchen Schmerzreaktionen bei den Tieren. Bemerkenswerterweise binden ACPA trotz ihrer schmerzinduzierenden Wirkung in vitro nicht an periphere sensible Neurone, das heisst, es findet keine direkte neuronale Stimulierung statt.

Die Wissenschaftler um Catrina meinen nun, dass die schmerzauslösende Kapazität von ACPA in der Fähigkeit liege, die IL-8-Sekretion zu induzieren, die dann ihrerseits über Chemokinrezeptoren (CXCR) 1 und 2 die sensiblen Neuronen aktiviere. Tatsächlich löst in Mausversuchen die Injektion von CXCR-1 eine ähnliche Arthralgie aus wie die Injektion von ACPA.

Mögliche Zielstrukturen für die Therapie

Obwohl die ACPA-induzierte Osteoklastenaktivierung und die nachfolgende Freisetzung von IL-8 eine Erklärung für einen gewissen Knochenverlust und Gelenkschmerz darstelle, sei dieser Mechanismus sicher nicht ausreichend, um die chronische synoviale Entzündung bei RA-Patienten zu begründen, meinen Catrina und ihre Kollegen. So verursacht erst ein zusätzlicher inflammatorischer Stimulus Veränderungen und Läsionen (second hit) im Gelenkspalt. Bleibt diese nächste pathologische Stufe unbehandelt, kann es zu den bekannten chronischen Gelenkentzündungen und zu Zerstörungen von Knochenstrukturen kommen.

Diese frühen ACPA-abhängigen immunologischen Prozesse, die der Entwicklung einer RA vorausgehen, haben nicht nur eine Bedeutung für die Früherkennung der Erkrankung, sondern sie könnten auch ein potenzielles therapeutisches Target sein. So sprechen Patienten mit Antikörpern gegen zyklische citrullinierte Peptide (CCP) beispielsweise auf eine initiale Behandlung mit dem T-Zell-Hemmer Abatacept (Orencia®) deutlich besser an und weisen höhere Remissionsraten auf als anti-CCP-negative Patienten (2). ▲

Klaus Duffner

Referenzen:

1. Catrina A et al.: Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2017; 13(2): 79–86.
2. Harrold LR et al.: Effect of Anticitrullinated Protein Antibody Status on Response to Abatacept or Antitumor Necrosis Factor- α Therapy in Patients with Rheumatoid Arthritis: A US National Observational Study. *J Rheumatol* 2018; 45(1): 32–39.

Quelle: Satellitensymposium « Modulating the wayward T cell: the new horizon in autoimmunity and cancer» (Sponsor: Bristol-Myers Squibb) beim Jahreskongress der European League Against Rheumatism (EULAR), 14. Juni 2018, Amsterdam.