

Neuer molekularer Mechanismus der Arthrofibrose entdeckt

Herz- und Diabeteszentrum NRW

Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum

Die Forschergruppe um Dr. Doris Hendig und Prof. Dr. Cornelius Knabbe, Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin im Bad Oeynhausener Herz- und Diabeteszentrum NRW, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum, hat in Zusammenarbeit mit Dr. Philipp Traut, langjähriger Chefarzt an der Klinik am Rosengarten, Bad Oeynhausen, sowie drei weiteren Kooperationspartnern neue molekulare Mechanismen der Arthrofibrose unter Beteiligung der humanen Xylosyltransferasen (XT) identifiziert. Die erhöhte zelluläre Aktivität des Isoenzym XT-I korrelierte mit einer vermehrten Aktivierung von Kollagen- und Glattmuskelaktin-sekretierenden Myofibroblasten. Die Ergebnisse der Studie wurden aktuell in "Scientific Reports" veröffentlicht.

Als primäre Arthrofibrose wird die exzessive, intraartikuläre Akkumulation von Molekülen der extrazellulären Matrix nach Verletzungen und chirurgischen Eingriffen definiert. Nach endoprothetischem Kniegelenksersatz tritt sie bei bis zu zehn Prozent der Betroffenen postoperativ auf und führt zu einer teilweise persistierenden und schmerzhaften Bewegungseinschränkung. Als molekulare Ursache wird eine gestörte Wundheilung vermutet. Zurück bleibt eine Narbe aus Bindegewebe, die die Beweglichkeit des Gelenks einschränkt und häufig zu weiteren operativen Eingriffen führt. Auch bei anderen Gewebsschädigungen, sei es durch chronische Überbelastung, toxische oder entzündliche Schädigungen an der Leber, aber auch aufgrund von ischämischen Nekrosen wie bei einem Herzinfarkt mit defekter Geweberegeneration, werden verschiedene molekulare Schalter aktiviert, die die Wundheilung fördern. Bleibt der schädigende Einfluss jedoch bestehen, kommt es zur Ausbildung einer Fibrose. Daher ist es weiterhin von besonderer Bedeutung, das Zusammenspiel der verschiedenen Enzyme und Wachstumsfaktoren der extrazellulären Matrix im Körper besser zu verstehen, um Lösungen für dieses Problem zu finden.

Die XT katalysieren den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der Glykosaminoglykan-Biosynthese und sind maßgeblich am Aufbau der extrazellulären Matrix beteiligt. Die Fibrosierung der Leber oder des Herzgewebes konnte durch die Forschergruppe in vergangenen Studien bereits mit einer verstärkten zellulären Expression sowie einer erhöhten Serum-XT-Aktivität in Verbindung gebracht werden. Ob die XT auch mit der Entstehung von Arthrofibrosen assoziiert sind und demnach als putative therapeutische und diagnostische Targets fungieren könnten, wurde in dieser Studie eruiert. Die Biochemikerin Dr. Isabel Faust, die das Projekt maßgeblich bearbeitete, zeigte, dass in arthrofibrotischen, synovialen Fibroblasten sowohl eine stärkere Basalexpression als auch eine höhere

Gesamtexpression des Myofibroblastenmarkers Glattmuskelaktin vorliegt. Weiterhin wurde die Vermutung bestätigt, dass die Behandlung arthrofibrotischer Fibroblasten mit dem profibrotischen Wachstumsfaktor *Transforming Growth Factor Beta-1* (TGF- β 1) zu einer erhöhten mRNA-Expression und Enzymaktivität der XT-I führt. Die verstärkte Myofibroblasten-Differenzierung ging des Weiteren mit einem Anstieg der Kollagenbiosyntheserate einher. Folglich stellt die XT-I einen zellulären Mediator der Arthrofibrose dar.

Die Bestimmung der Serum-XT-I-Aktivität sowie weiterer Fibrosemarker bei Arthrofibrose-Patienten ergab, dass keine Unterschiede zwischen Arthrofibrose-Patienten und entsprechenden Kontrollen vorlagen. Damit handelt es sich wahrscheinlich bei der Arthrofibrose um einen lokalen Prozess. So erfolgt die Sekretion der XT durch die synovialen Fibroblasten in den Gelenkinnenraum, der durch die semipermeable Synovialmembran von der Blutzirkulation getrennt ist. Somit kommt es zu einer Akkumulation der sekretierten XT in der Synovialflüssigkeit, während keine Änderung der Serum-XT-Aktivität verzeichnet wird. Es sind nun weitere Studien geplant, in denen bei Arthrofibrose-Patienten untersucht werden soll, ob sich die Bestimmung der XT-Enzymaktivität in Synovialflüssigkeit als Biomarker zur frühzeitigen Erkennung einer Arthrofibrose und sich die XT darüber hinaus als neues therapeutisches Ziel eignet.

Publikation:

Faust, I. *et al.* Human xylosyltransferases – mediators of arthrofibrosis? New pathomechanistic insights into arthrofibrotic remodeling after knee replacement therapy. *Sci. Rep.* **5**, 12537; doi: 10.1038/srep12537 (2015).

www.nature.com/articles/srep12537

Kontakt:

Dr. Doris Hendig
Herz- und Diabeteszentrum NRW
Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum
Institut für Laboratoriums- und Transfusionsmedizin
Tel.: +49(0)5731-97-3816

E-Mail: dhendig@hdz-nrw.de



Weitere Informationen:

Herz- und Diabeteszentrum Nordrhein-Westfalen
Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum
Presse- und Öffentlichkeitsarbeit
Anna Reiss (Ltg.)
Georgstr. 11
32545 Bad Oeynhausen
Tel. 05731 / 97 1955
Fax 05731 / 97 2028
E-Mail: info@hdz-nrw.de
www.hdz-nrw.de