

## Verbundprojekt

# Klinik und Pathophysiologie von Osteophytenformationen und Ankylose

Georg Schett, Erlangen

Ein interdisziplinäres Verbundprojekt mit Titel „A Network on Clinics and Pathophysiology of Osteophytes and Ankylosis (ANCYLOSS)“ unter Leitung von Prof. Dr. Georg Schett hat sich zum Ziel gesetzt, neue Erkenntnisse über den Mechanismus der Osteophytenbildung zu gewinnen. Das vom Bundesministerium für Forschung und Bildung (BMBF) geförderte Projekt umfasst sechs Teilprojekte, die unterschiedliche molekulare Faktoren erforschen, die für die Entstehung von Osteophyten eine wesentliche Rolle spielen.

Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises befallen vor allem den Bewegungsapparat und dabei insbesondere die Gelenke. Arthritis sowie Arthrose sind Erkrankungen der Gelenke, die sich in Schmerzen, Schwellungen und Steifigkeit äußern. Gleichzeitig kommt es im Rahmen dieser chronischen Gelenkerkrankungen auch zu strukturellen Veränderungen des Knochens und Knorpels, die wesentlich zu funktionellen Behinderungen der Patienten beitragen und bis zum völligen Funktionsverlust fortschreiten können. Der derzeitige Forschungsstand begrenzt sich bisher auf die Hauptmerkmale rheumatischer Erkrankungen wie Entzündung, Gelenkschmerzen und funktionelle Einschränkungen und richtet sich aus Mangel an einem interdisziplinären Ansatz allenfalls an verschiedene Unter Aspekte dieses Phänomens. In jüngster Vergangenheit konnten erste mechanische Einblicke in die molekulare Regulation der Osteophytenbildung gewonnen werden. Osteophyten, auch Knochensporne genannt, sind knöcherne Anbauten an den Rändern der Knochen. An sich verursachen diese keine Schmerzen, wobei der Druck, der auf nebenliegende Knochen, Nerven oder Sehnen ausgeübt wird, Schmerzen hervorrufen kann. ANCYLOSS zielt darauf ab, neue Erkenntnisse über die beteiligten Mechanismen der Knochenspornbildung zu gewinnen.

Normalerweise halten sich Knochenaufbau durch Osteoblasten und Knochenabbau vermittelt durch Osteoklasten im menschlichen Körper die Waage. Während des Entzündungsprozesses kann dieses Gleichgewicht jedoch gestört werden und es dominiert der Knochenabbau. Durch die Bildung von Osteophyten versucht der Körper diesem Abbau entgegenzuwirken. Bei Erkrankungen wie Osteoarthritis, Psoriasisarthritis

oder ankylosierender Spondylitis (Morbus Bechterew) kommt es jedoch zu einer überschießenden Reaktion mit unkontrollierter Knochenspornbildung. Hierdurch wird der Bewegungsradius der betroffenen Gelenke zunehmend eingengt und es kann sogar zu einer Fusion der Gelenke führen.

### Stand der modernen Forschung

Mit Hilfe der modernen, immunologischen Forschung wurde bereits ein Teil der molekularen Mechanismen der Bildung von Osteophyten besser verstanden. Anhand von Tiermodellen konnten erste Ansätze der molekularen Zusammenhänge aufgedeckt werden, die an der Knochenschädigung beteiligt sind. Der entzündungsfördernde Botenstoff TNF- $\alpha$  stimuliert die Osteoklasten, die den Knochenabbau beziehungsweise die Knochenschädigung verursachen. Beim gesunden Menschen steuert dieser Botenstoff die Bildung neuer Abwehrzellen und fördert das Entstehen von Entzündungen als natürliche Abwehrreaktion des Körpers; bei ankylosierender Spondylitis oder Osteoarthritis bewirkt er eine zu starke Abwehrreaktion. Des Weiteren wird durch diesen Botenstoff die Bildung eines Proteins

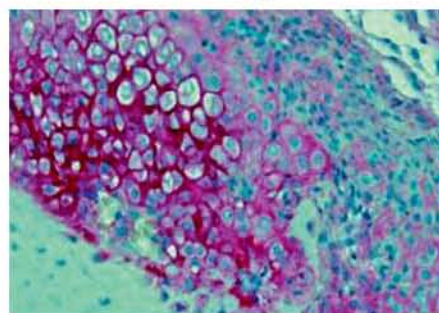


Abb. 1: Collagen X immunhistochemische Osteophytenstruktur von arthritischen Mäusepfoten (induziert mit Injektion K/BxN Mäuse-Serum) Magnification 200x. Quelle: ANCYLOSS



Prof. Dr. Georg Schett

namens Dickkopf-1 angeregt. Dickkopf-1 ist ein regulatorisches Molekül, welches den Knochenaufbau hemmt und damit die Reparaturvorgänge im Gelenk verhindert (Diarra et al. Nat Med. 2007 Feb; 13(2):156-63.). Im Verbundprojekt konnte bereits gezeigt werden, dass niedrige Spiegel von Dickkopf-1 im Blut die Bildung von Knochenspornen fördern, und dass Eiweiße wie Dickkopf-1, aber auch Sklerostin, ein anderer Hemmer der Knochenneubildung, als Marker für Verkürzungen dienen können.

### Forschungsansätze des Verbunds

Im Jahr 2010 bewilligte das Bundesministerium für Forschung und Bildung (BMBF) das interdisziplinäre Verbundprojekt ANCYLOSS für die ersten drei Jahre, um weitere Mechanismen der Bildung von Knochenspornen aufzudecken, und daraus neue Strategien und Konzepte der Patientenversorgung zu entwickeln.

Innerhalb der Projekte wird ein Fokus auf die Schlüsselemente der Knochenbildung wie den Wnt-Proteinen und dem Fettgewebe als Verbindungswege zwischen Adipositas und Knochenneubildung gelegt. Hierbei besteht die Absicht, die Erkenntnisse aus der Laborforschung zunehmend in die klinische Forschung einfließen zu lassen. Diese Umsetzung erfolgt auf verschiedenen Wegen: Beispiele für eine solche wissenschaftliche Anschlussfähigkeit sind zum einen genetische Studien zusammen mit einem Biomarker Projekt, um das Risiko von Knochenspornwachstum und Gelenkstrukturen besser zu definieren. Zum anderen wird die Diagnostik und Prognose von Osteophytenbildung durch hochauflösende Bildgebung verbessert, so dass mikroanatomische Strukturen, die anfällig für die Bildung von Knochenspornen sind, besser definiert werden können.

### KORRESPONDENZADRESSE

Prof. Dr. Georg Schett  
Universitätsklinikum Erlangen  
Medizinische Klinik 3  
Rheumatologie & Immunologie  
Krankenhausstraße 12, 1054 Erlangen  
sandra.jeleazcov@uk-erlangen.de