

Positiver Einfluss einer niedrig dosierten Strahlentherapie auf den Knochenmetabolismus im experimentellen Modell einer entzündlichen Arthritis

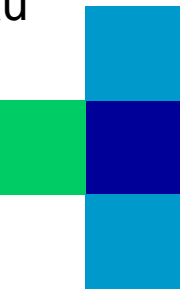


Lisa Deloch, Dr. rer. Nat.

Strahlenimmunbiologie
Head: Prof. Dr. U.S. Gaipl

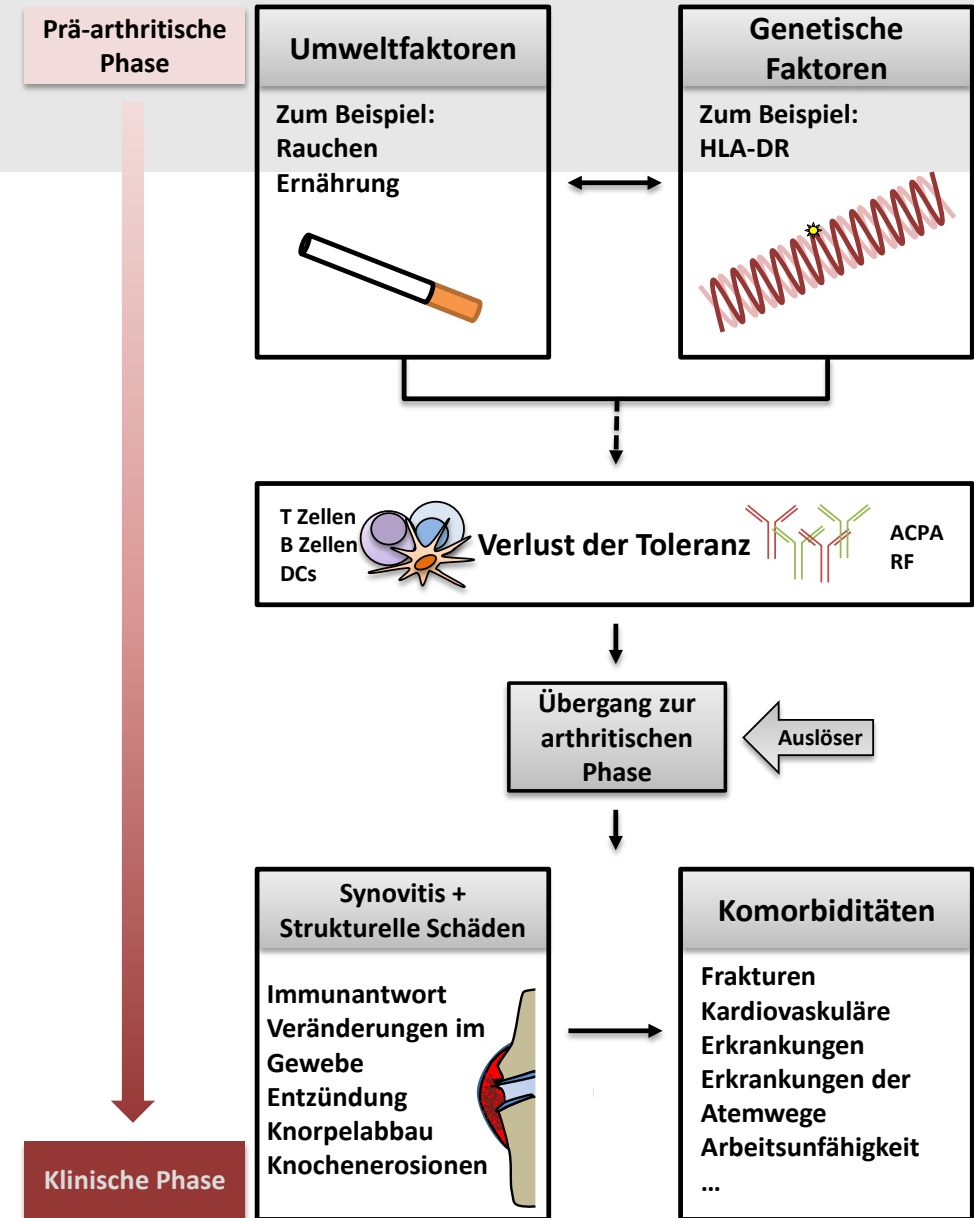
Strahlenklinik
Head: Prof. Dr. R. Fietkau

**Universitätsklinikum
Erlangen**

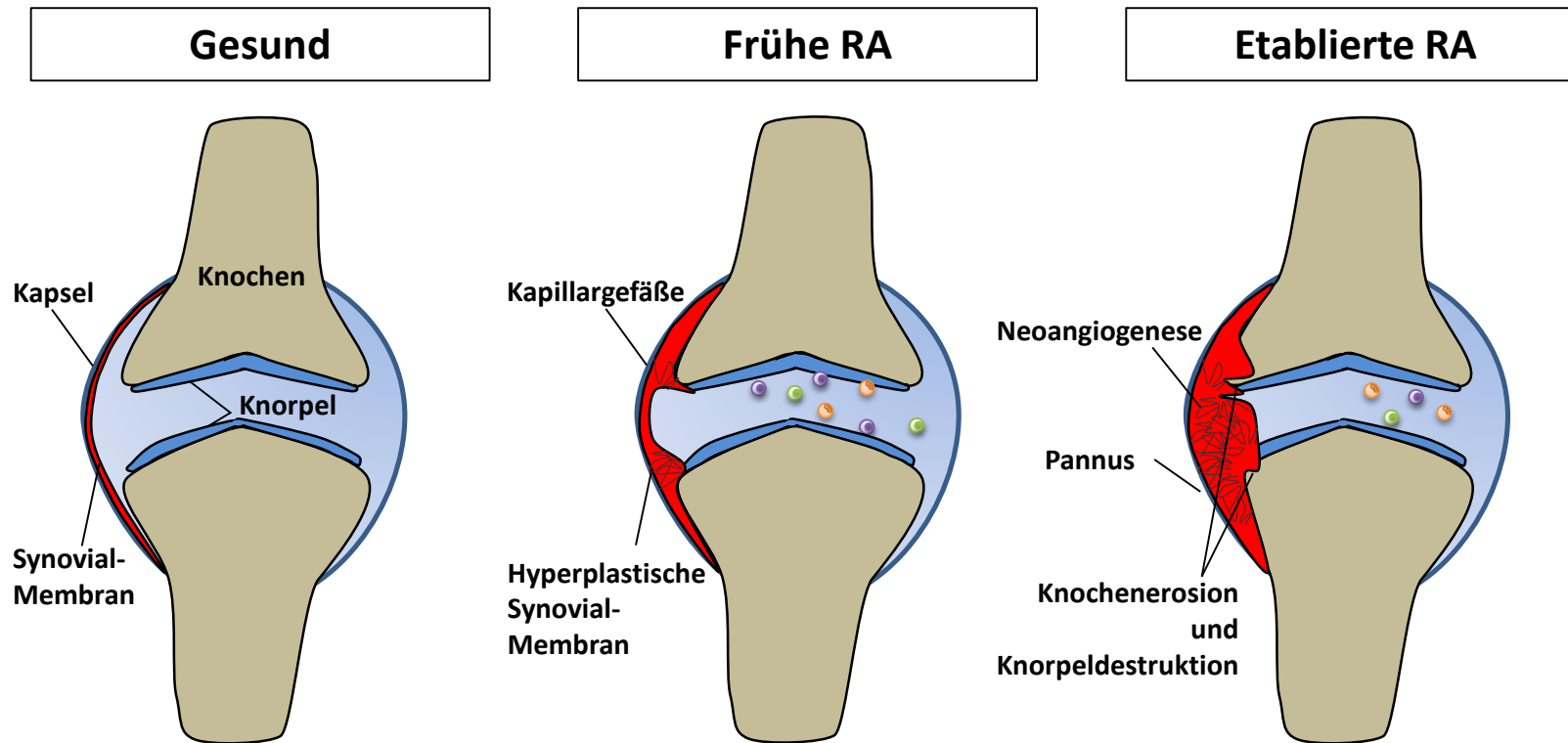


Rheumatoide arthritis (RA)

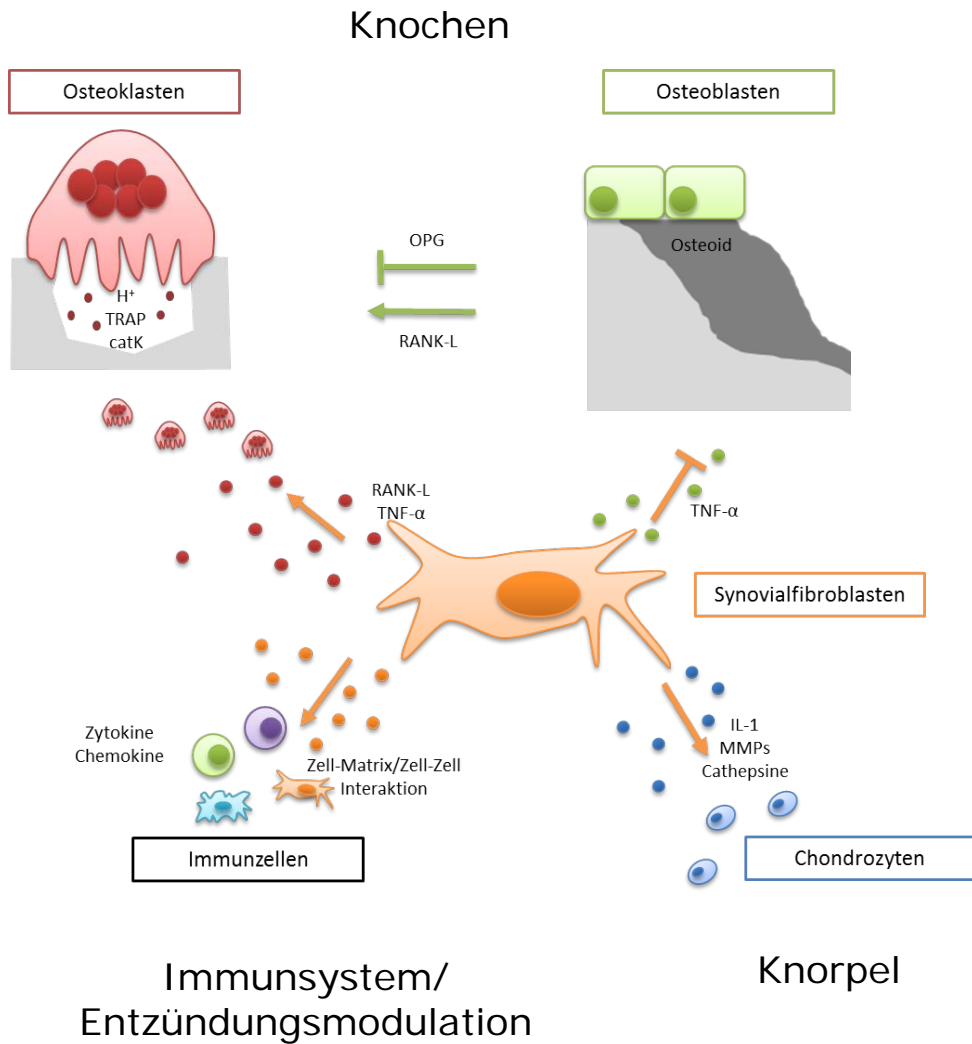
- **Chronische, entzündliche Autoimmunerkrankung mit etwa 1-2% Betroffenen weltweit**
- Chronische Entzündung der Gelenke mit lokaler Zerstörung von Knorpel und Knochen
- **Soziale Komponente**
Behandlungskosten
Arbeitsunfähigkeit
- **Viele mögliche Behandlungsmethoden verfügbar (DMARDs, NSARs, Biologika), ABER: immer wieder Therapieversager**
Notwendigkeit alternativer, additiver Behandlungsmöglichkeiten ist vorhanden;
Niedrig dosierte Röntgentherapie ist effektiv in der Behandlung degenerativer, entzündlicher Erkrankungen



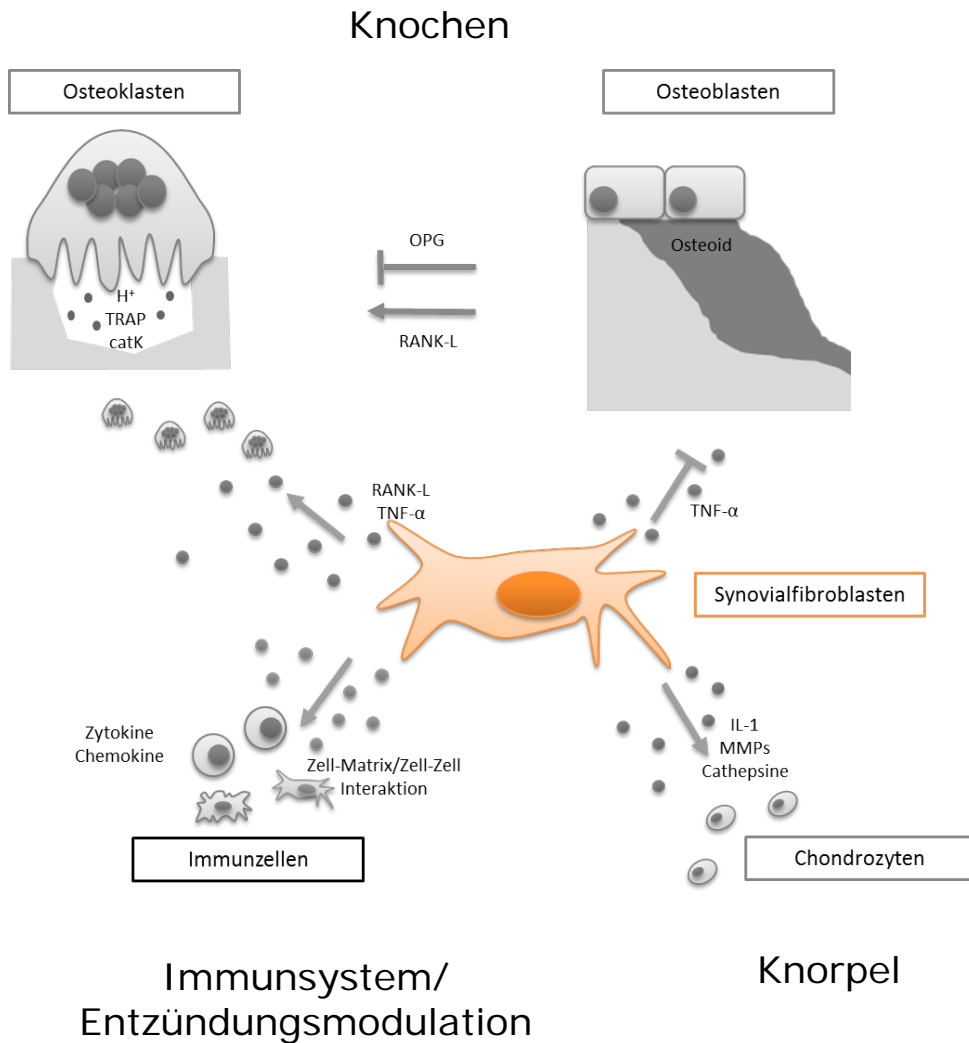
RA – Veränderungen im Gelenk



RA – Beteiligte Zelltypen



RA – Beteiligte Zelltypen



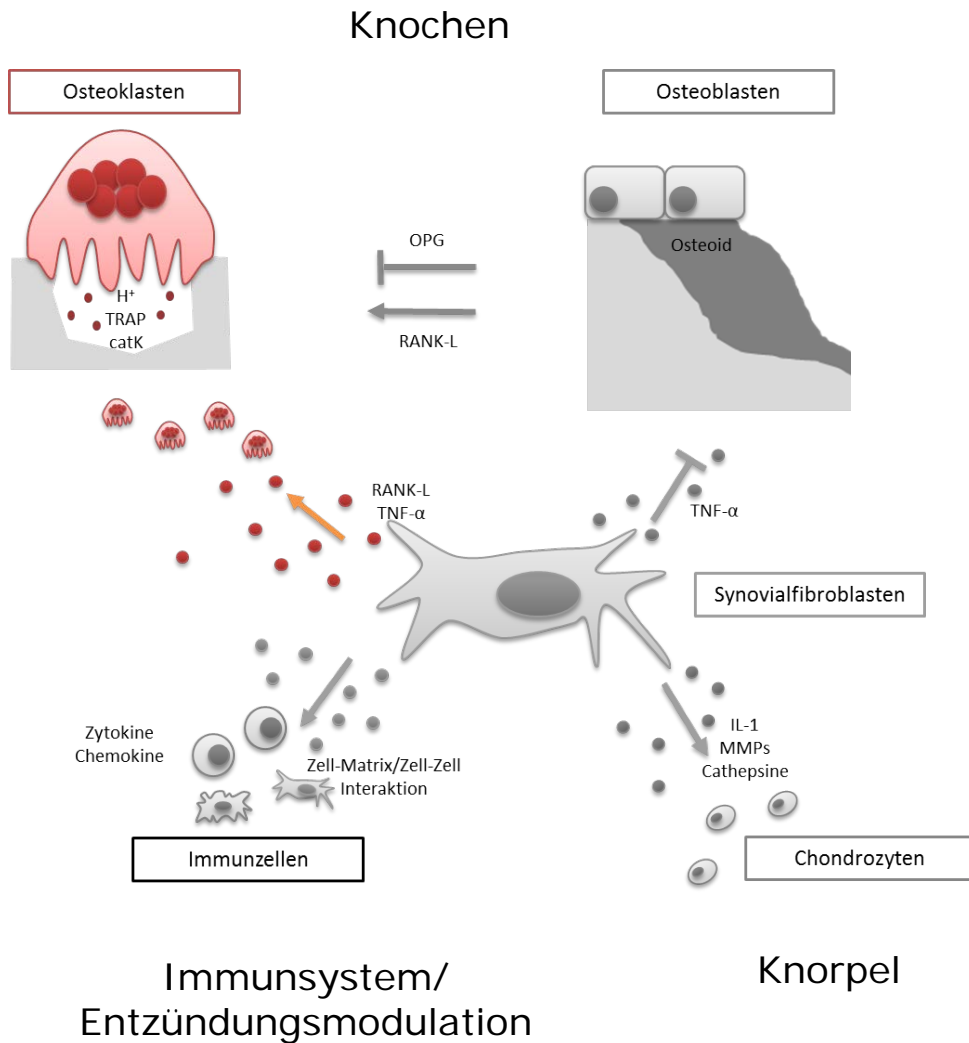
Fokus auf:

- Synovialfibroblasten

- Tumorähnliche Eigenschaften (Proliferation, Apoptoseresistenz, Invasivität)
- Produktion von Zytokinen und Proteasen



RA – Beteiligte Zelltypen



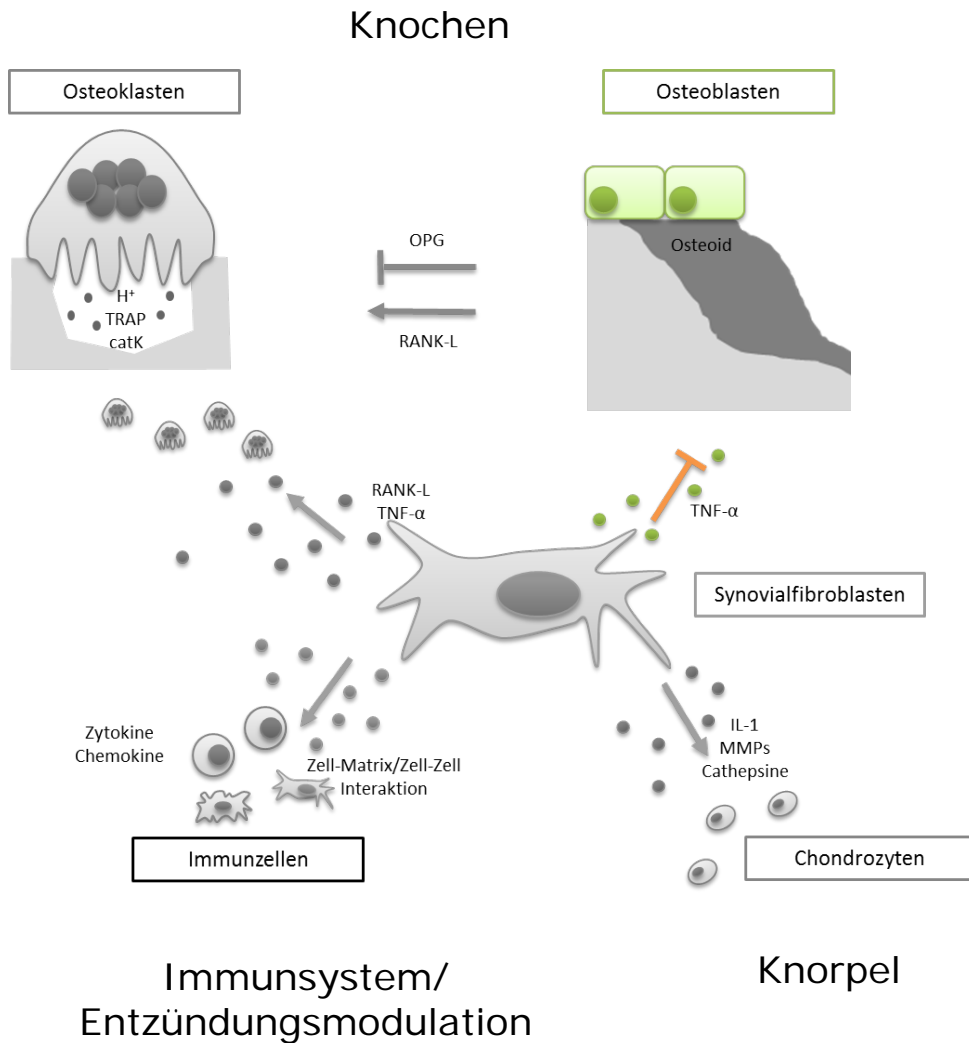
Fokus auf:

- Osteoklasten

→ Knochenresorbierende Zellen
→ Verantwortlich für fortschreitende Zerstörung des Knochens



RA – Beteiligte Zelltypen

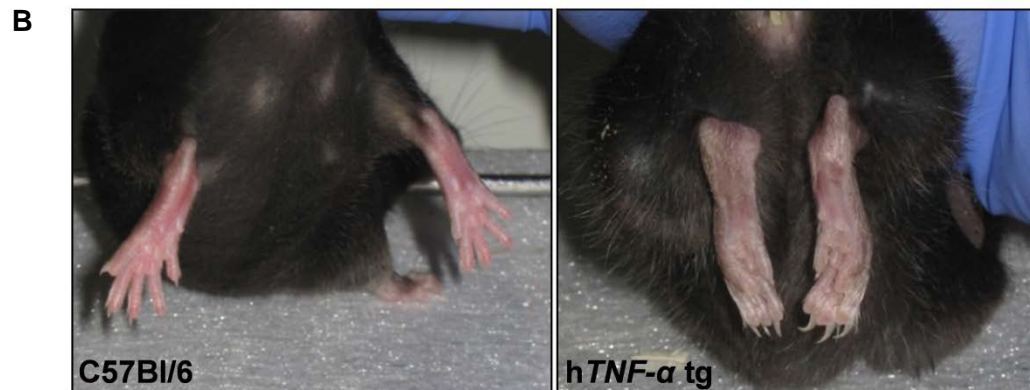
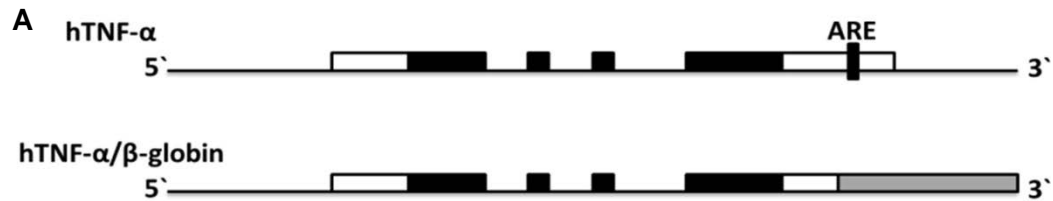


Fokus auf:

- Osteoblasten

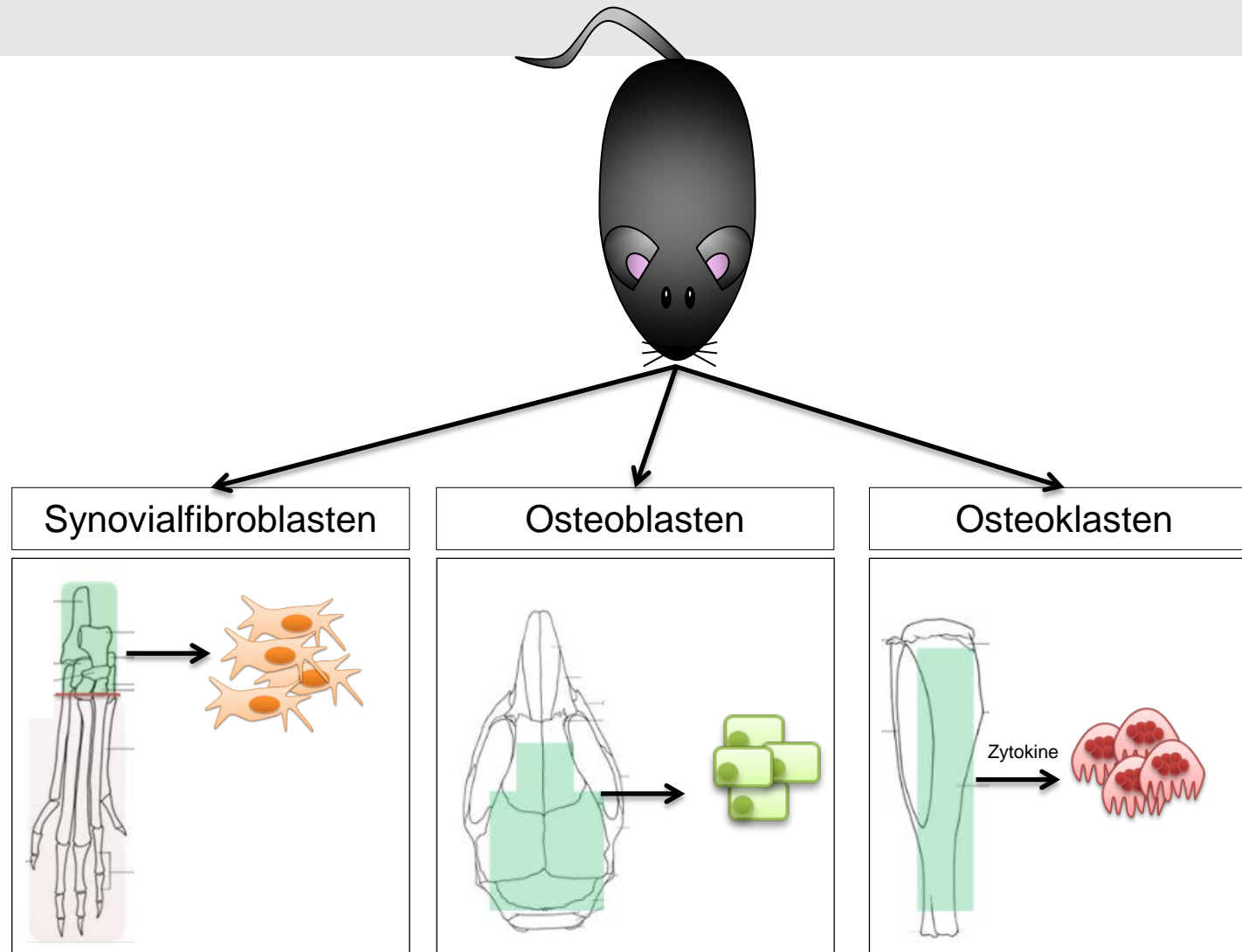
- Knochenaufbauende Zellen
- RA: gestörtes Gleichgewicht zwischen Knochenauf- und -abbau

Das h *TNF- α* tg Mausmodell

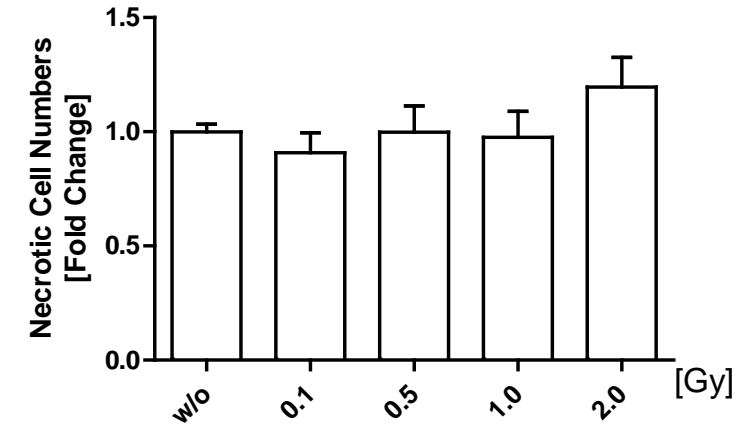
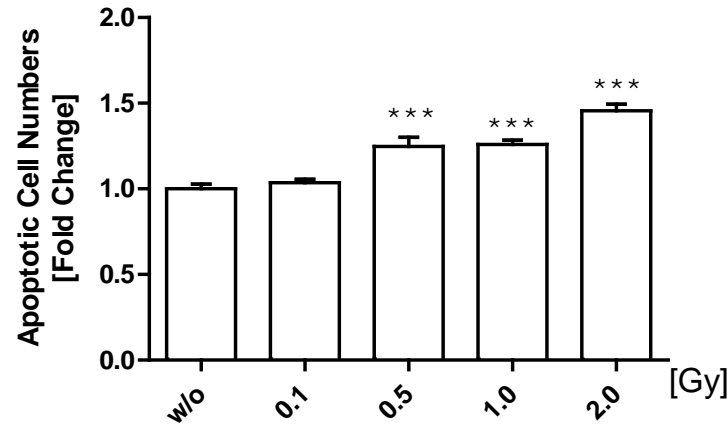
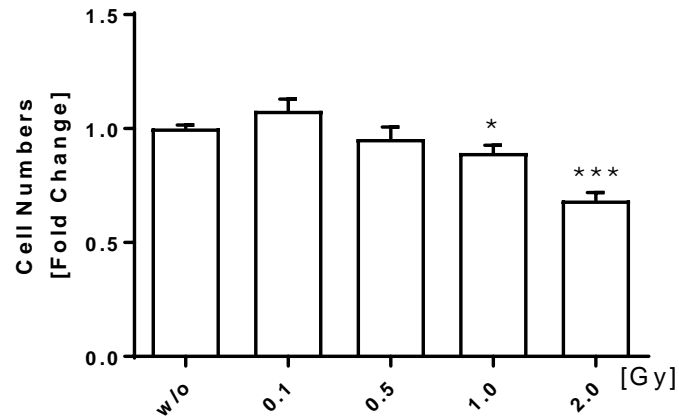


- **Humanes *TNF- α* transgene (h*TNF- α* tg) Mausmodell (Linie tg197)**
- AU-reiche Elements (ARE) wurden mit β -Globin Fragment ersetzt (Keffer et al, 1991) \rightarrow konstitutive Überexpression
- Chronische Polyarthritis, Gelenkschwellung, Entzündung und Knochenerosionen; ähnelt Krankheitsbild im Patienten stark
- Onset \sim 4w
Beginnende RA \sim 6w
Etablierte RA \sim 8-10w
- Zytokin-vermitteltes Modell

Gewinnung der Zellen

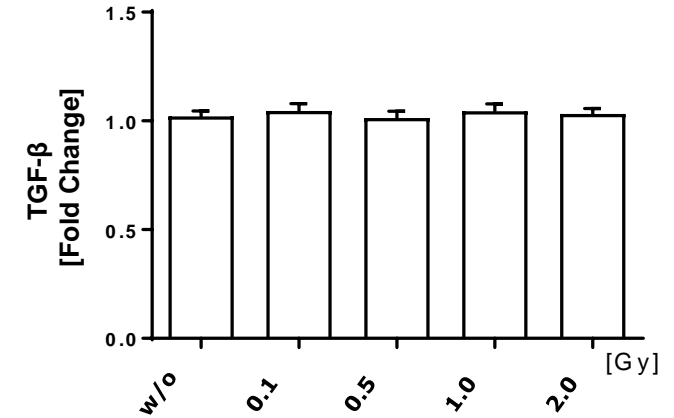
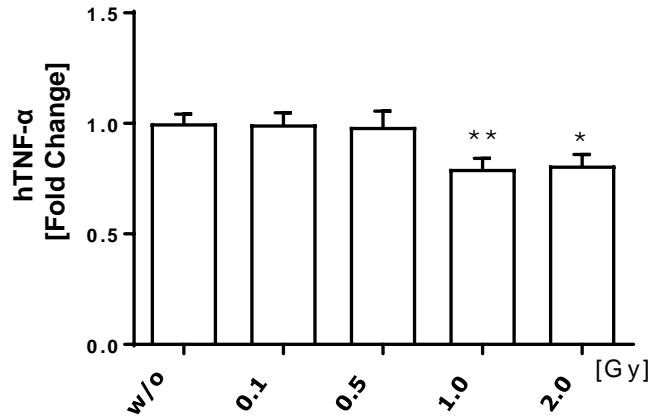
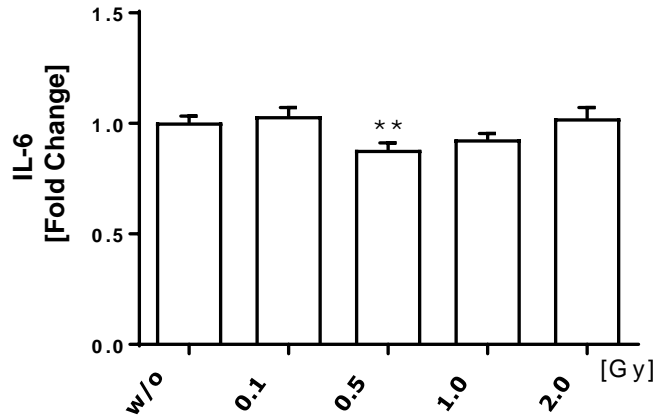


Röntgentherapie reduziert die Anzahl der Synovialfibroblasten



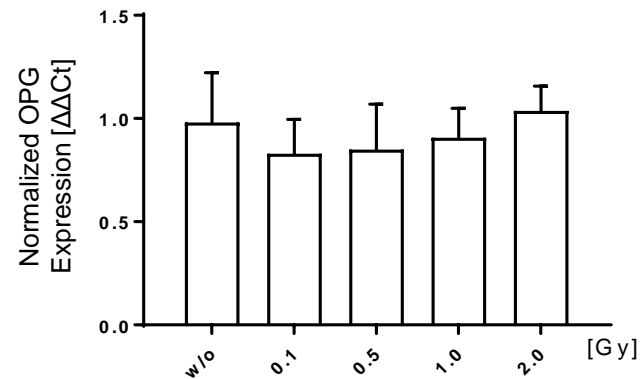
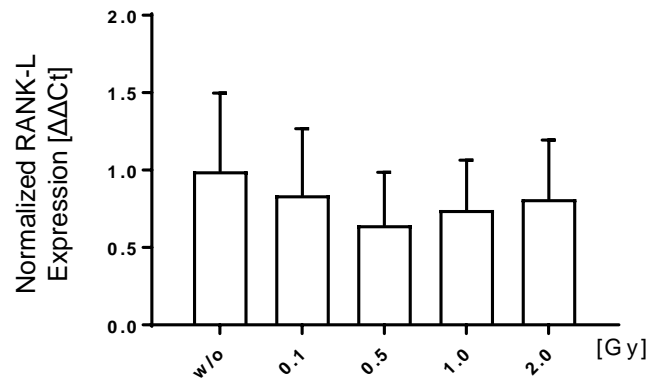
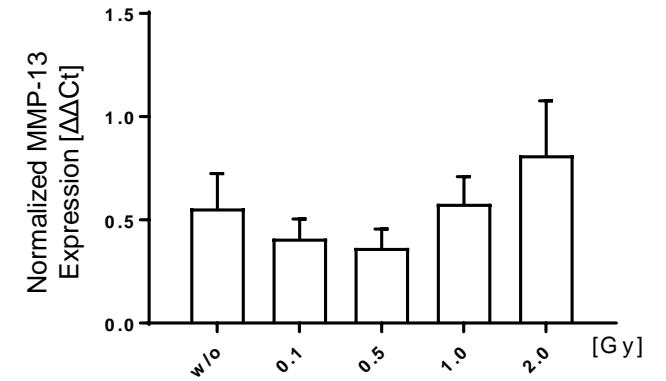
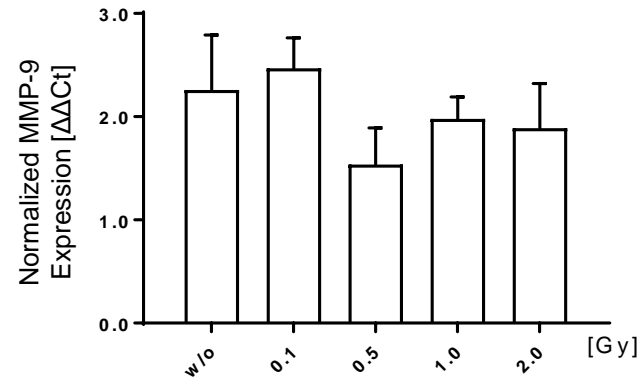
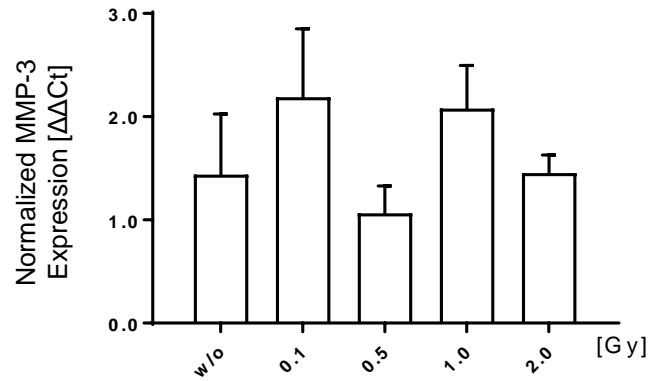
- Abnahme des Zellwachstums (ab 1.0Gy)
- Induktion von Apoptose (ab 0.5Gy) → anti-entzündlich!
- Abmilderung der tumorähnlichen Eigenschaften der FLS

Röntgentherapie reduziert die Sekretion entzündlicher Zytokine durch FLS



→ Modulation des Zytokinmilieus in den Überständen von h*TNF-α* tg FLS Kulturen

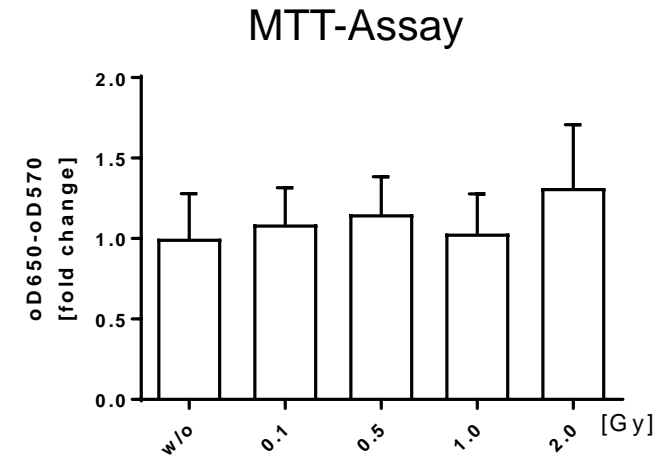
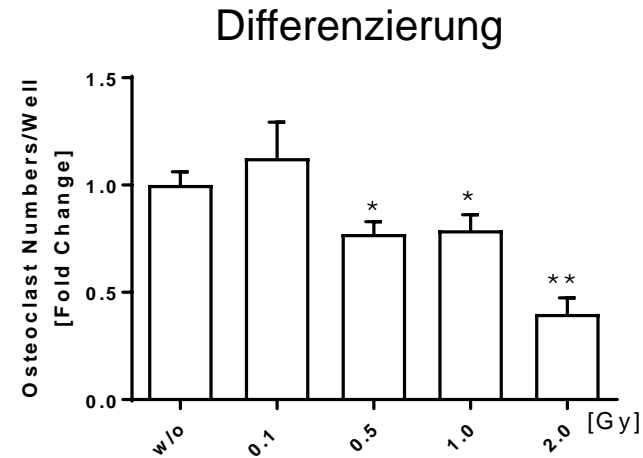
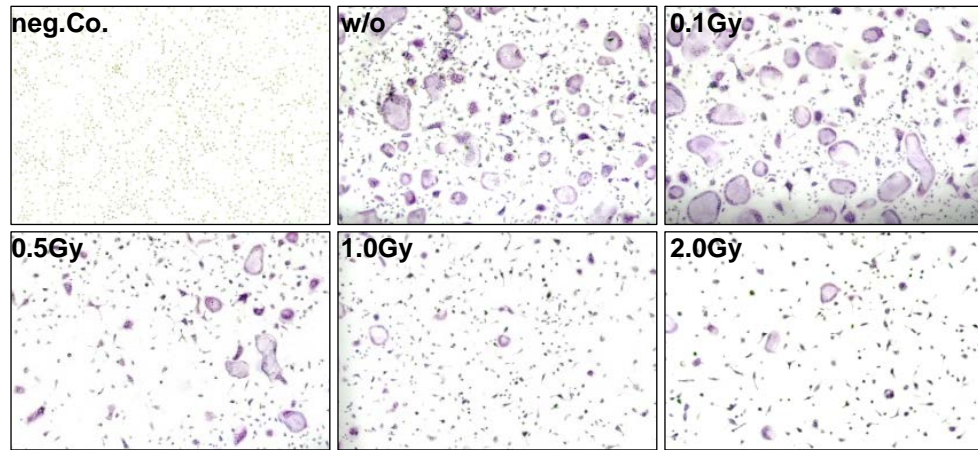
Röntgentherapie reduziert die Expression Knorpel- und Knochenzerstörender Gene



→ Reduktion Knorpeldestruktiver MMPs (0,5Gy)

→ Leichte Reduktion des Osteoklasten-Differenzierungsfaktors RANK-L (0.5Gy)

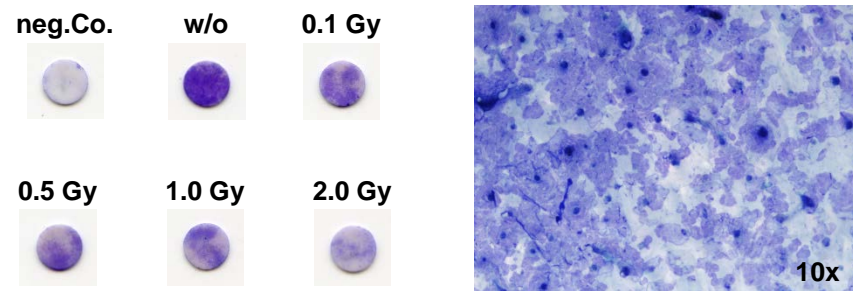
Röntgentherapie reduziert die Differenzierung von Osteoklasten und inhibiert die Knochenresorption



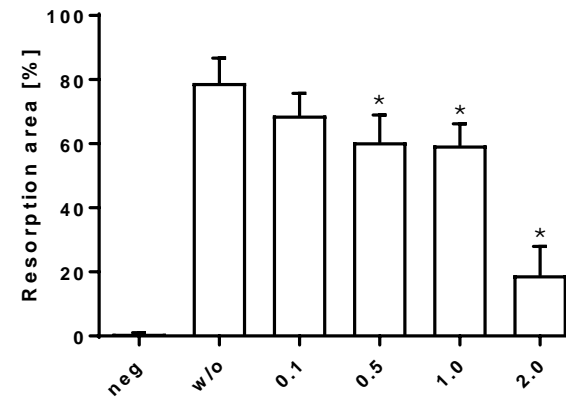
→ Reduktion ausdifferenzierter Osteoklastenzahl (ab 0.5Gy)

→ Viabilität ist durch Bestrahlung nicht beeinflusst

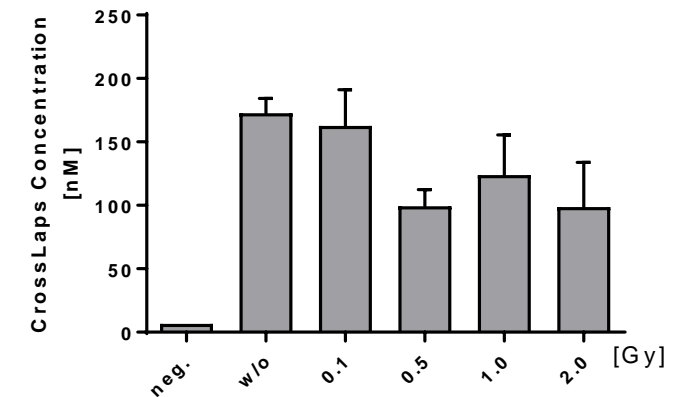
Röntgentherapie reduziert die Differenzierung von Osteoklasten und inhibiert die Knochenresorption



Knochenresorption (d14)



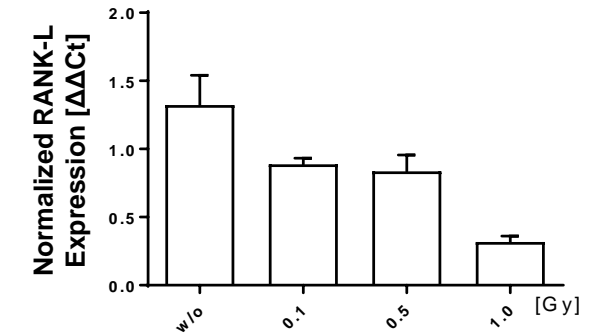
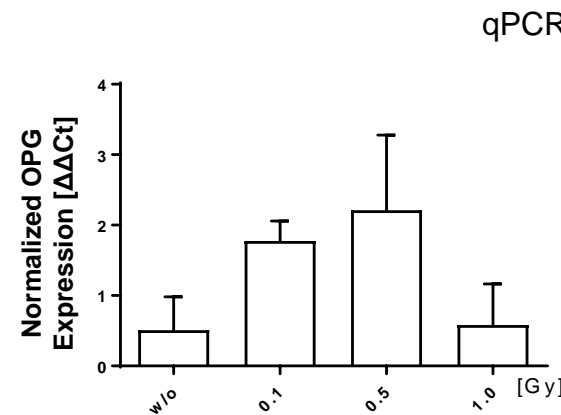
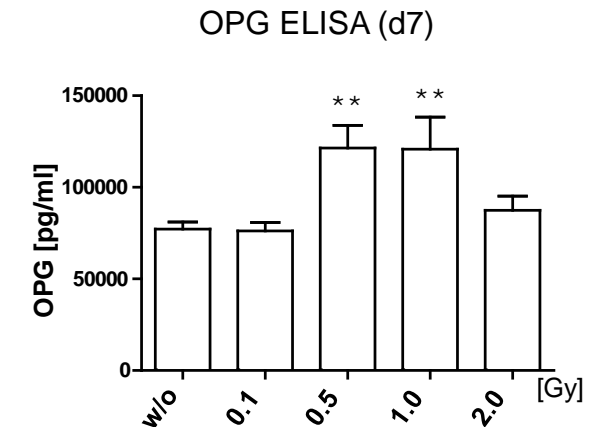
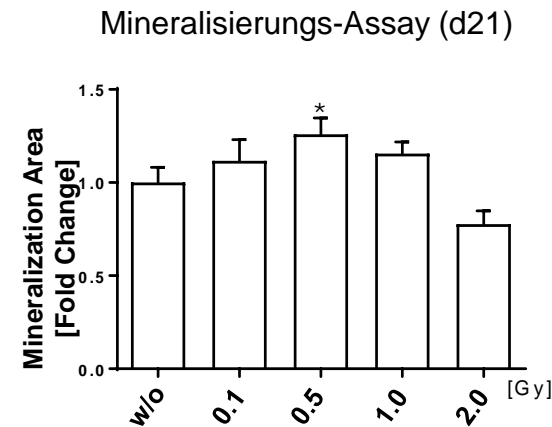
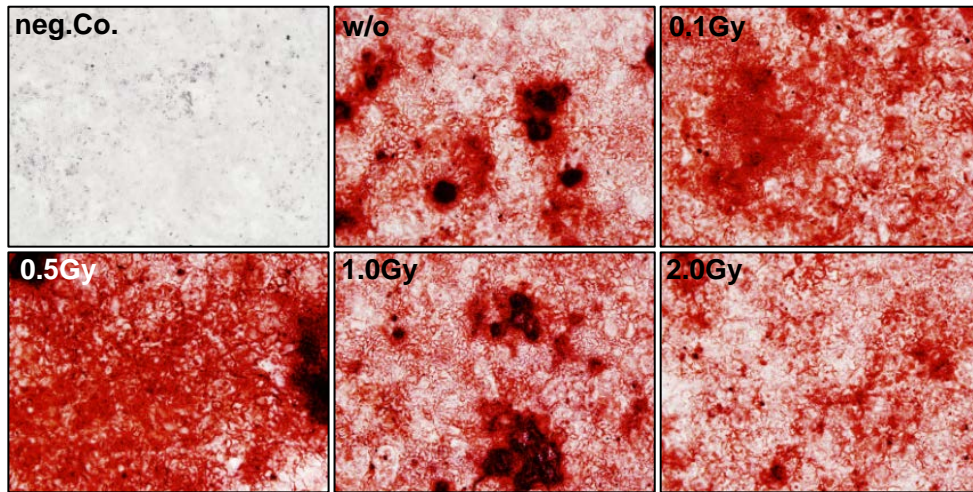
CrossLaps (d7)



→ Signifikant reduzierte resorptive Fähigkeiten der mit Röntgenstrahlung behandelten Osteoklasten (ab 0.5Gy)

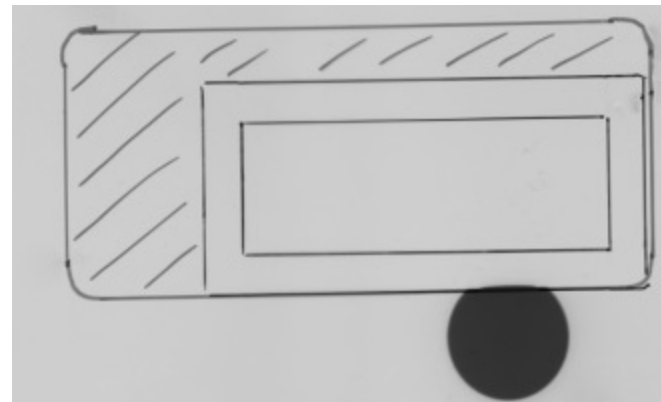
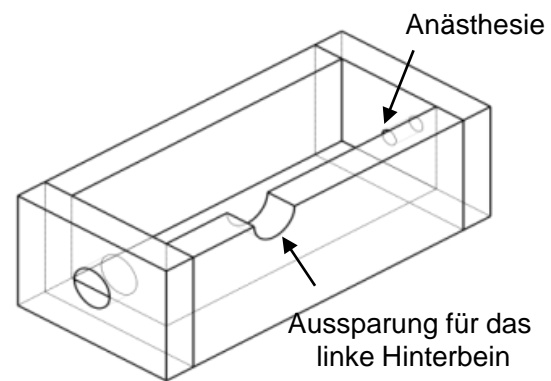
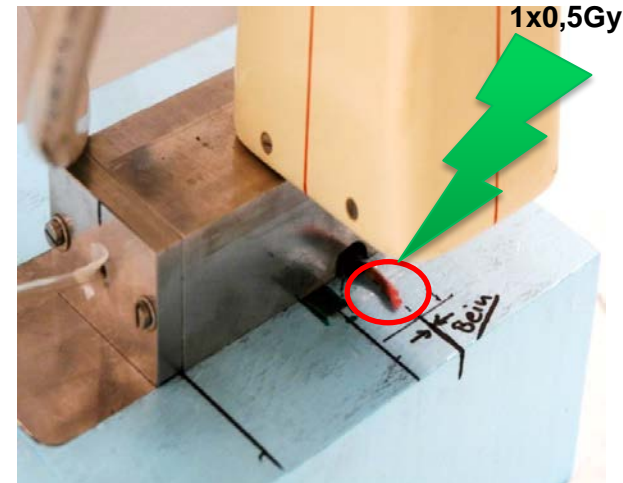
→ Verringerte Menge an freigesetzten Kollagenfragmenten bereits nach 7d im Überstand nachweisbar

0,5Gy induzieren verstärkte Mineralisierung in h *TNF- α* tg Osteoblasten

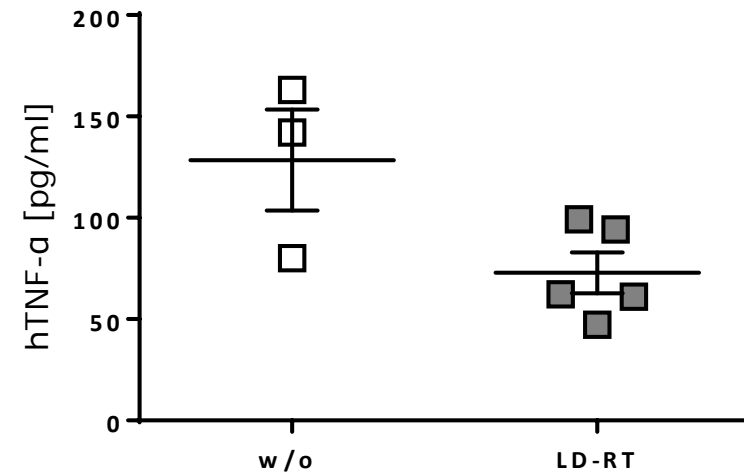
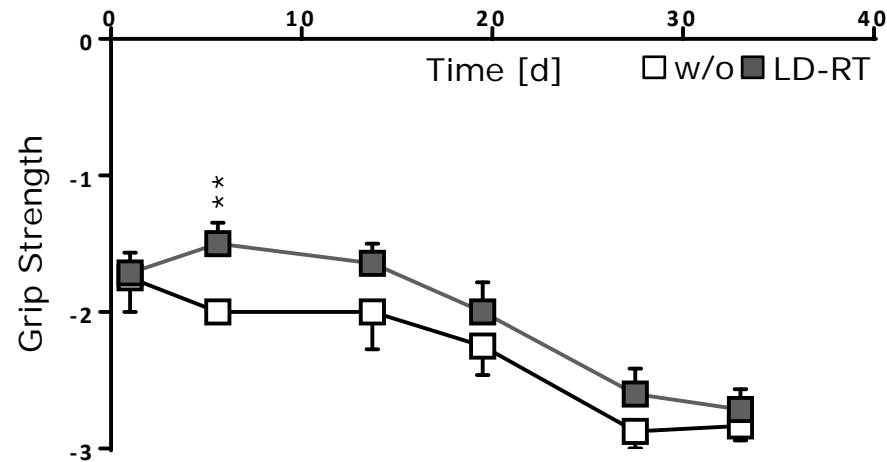


- Signifikant erhöhte Mineralisierung bei 0,5Gy
- Erhöhte OPG Level in Überstand und qPCR sprechen bereits früh (d7) zusätzlich für eine Osteoklasteninhibierung
- qPCR Analysen (d21) sprechen ebenfalls für eine Inhibierung der Osteoklastogenese durch Osteoblasten

In vivo Bestrahlungs Set-up



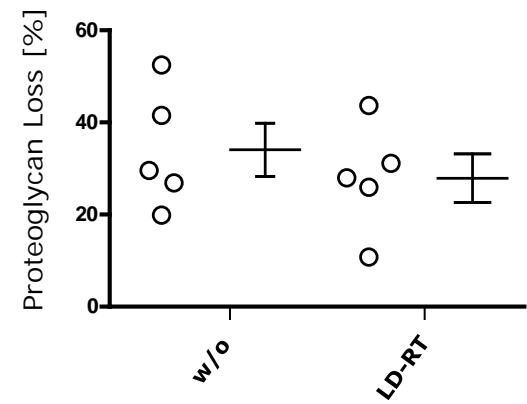
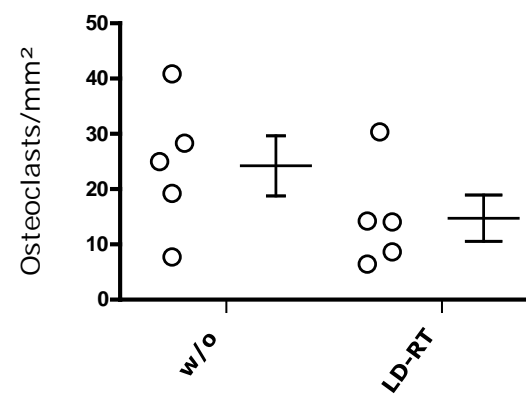
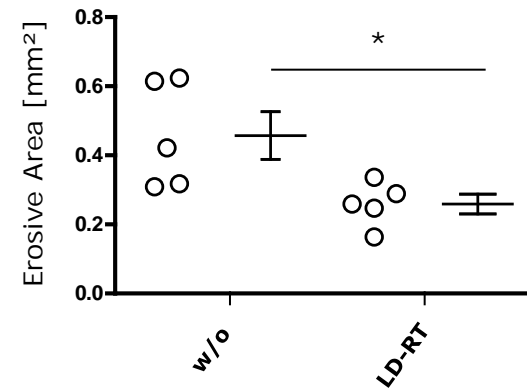
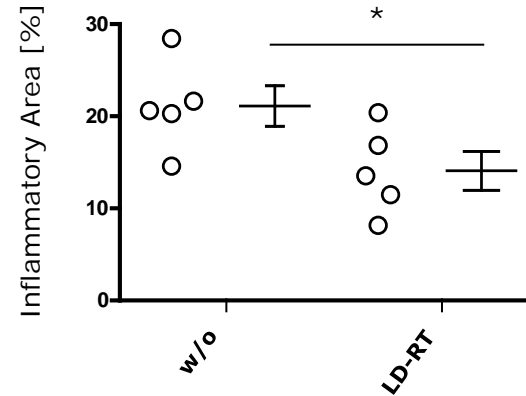
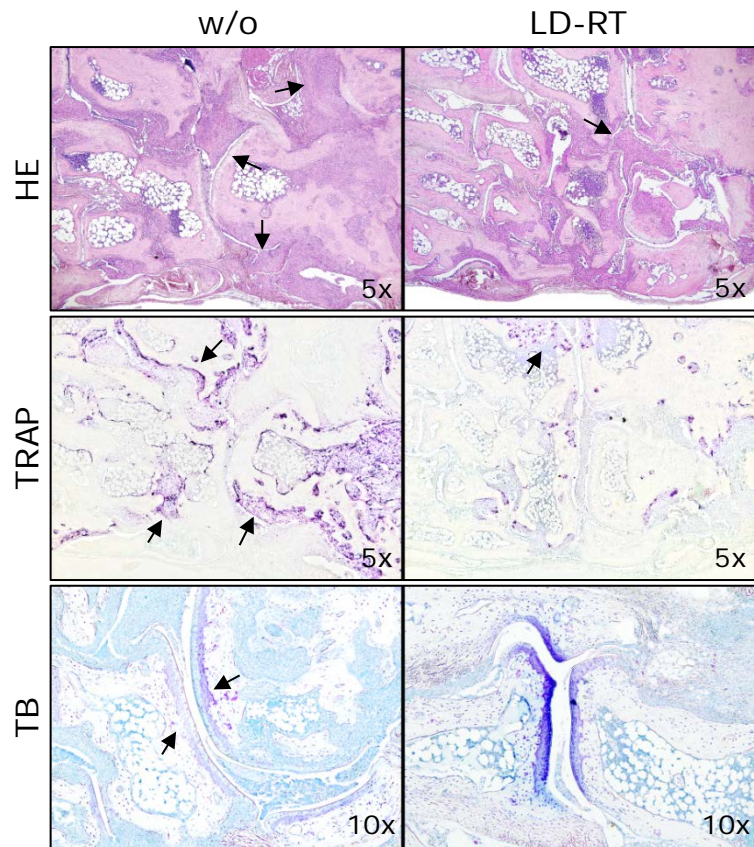
Röntgentherapie mit 1x0.5Gy erhöht die Griffstärke bei reduzierten hTNF- α Leveln im Serum hTNF- α tg Tiere



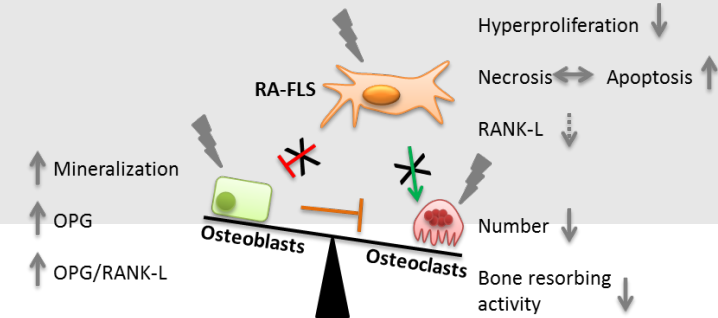
→ Signifikant erhöhte Griffstärke während der ersten Tage

→ Erniedrigte hTNF- α Level im Serum der bestrahlten Tiere (d33)

Röntgentherapie mit 1x0.5Gy reduziert Entzündung und Knochenverlust in h*TNF- α* tg Mäusen



Zusammenfassung

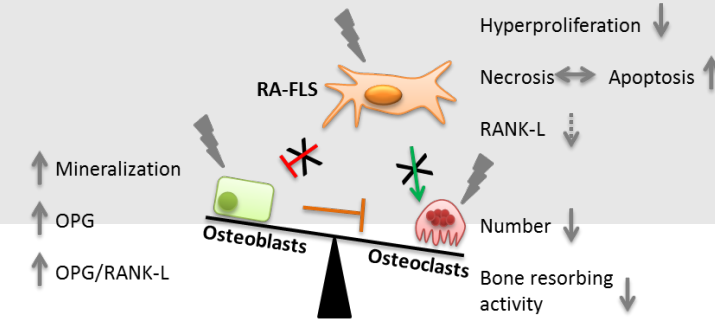


Niedrig dosierte Röntgentherapie

- Reduziert die Anzahl entzündlicher FLS sowie deren Freisetzung entzündlicher Zytokine → Erosive and inflammatory area ↓
- Zusätzlich erniedrigte Expression Knorpel-/Knochendestruktiver Gene in FLS
- Führt zu einer Reduktion ausdifferenzierter Osteoklasten sowie zu verminderter resorptiver Fähigkeit in den verbleibenden Osteoklasten
- Induziert verstärkte Mineralisierung in Osteoblasten
- Reduziert die Expression pro-osteoklastogener Faktoren in Osteoblasten
- Verbessert den Krankheitsverlauf *in vivo* (Griffstärke↑, Entzündung↓, Knochenerosion↓)



Zusammenfassung



Niedrig dosierte Röntgentherapie

- Reduziert die Anzahl entzündlicher FLS sowie deren Freisetzung entzündlicher Zytokine → Erosive and inflammatory area ↓
- Zusätzlich erniedrigte Expression knorpel-/knochendestruktiver Gene in FLS
- Führt zu einer Reduktion ausdifferenzierter Osteoklasten sowie zu verminderter resorptiver Fähigkeit in den verbleibenden Osteoklasten
- Induziert verstärkte Mineralisierung in Osteoblasten
- Reduziert die Expression pro-osteoklastogener Faktoren in Osteoblasten
- Verbessert den Krankheitsverlauf *in vivo* (Griffstärke↑, Entzündung↓, Knochenerosion↓)



Ist in der Lage den entzündlichen Phänotyp der Krankheit abzumildern!





Prof. Udo Gaipi



Dr. Benjamin Frey



Dr. Anja Derer



Michael Rückert



Renate Sieber



Dr. Ina Becker



Anna-Jasmina Donaubauer



GEFÖRDERT VOM



Bundesministerium
für Bildung
und Forschung

GREWIS-Project
[BMBF, 02NUK017G]

GREWIS-alpha-Project
[BMBF, 02NUK050E]



PTKA
Projekträger Karlsruhe
im Karlsruher Institut für Technologie



TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
DARMSTADT



FRIEDRICH-ALEXANDER
UNIVERSITÄT
ERLANGEN-NÜRNBERG

**Universitätsklinikum
Erlangen**

