

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Die Bedeutung von Interleukon-1
beo der Entstehung der
Knochenerosion**

Graninger W

Journal für Mineralstoffwechsel &

Muskuloskelettale Erkrankungen

2002; 9 (1), 31-30

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

DIE BEDEUTUNG VON INTERLEUKIN-1 BEI DER ENTSTEHUNG DER KNOCHENEROSION

DIE BEDEUTUNG VON INTERLEUKIN-1 BEI DER ENTSTEHUNG DER KNOCHENEROSION

Summary

The diagnostic hallmark of rheumatoid arthritis in conventional radiographs is termed iuxtaarticular bone erosion. This localized destructive process represents an immune-mediated activation of osteoclasts. One of the most important mediators of such activation is interleukin-

1 (IL-1). Transgenic animal models as well as the successful therapeutic use of the interleukin-1 receptor antagonist protein (IRAP) demonstrate the importance of the immunological pathway of osteoclast activation in rheumatoid arthritis and possibly in other disorders.

Die chronische Polyarthrit is eine immunmedierte entzündliche Erkrankung, die morphologisch durch eine Zerstörung der Gelenksstrukturen und des subchondralen Knochens charakterisiert ist. Obwohl schon in frühen Krankheitsstadien eine gelenksnahe Osteoporose im Nativröntgen sichtbar wird, ist die Richtigkeit der Diagnose radiologisch erst durch den Nachweis jener typischen Knochenzerstörung zu beweisen, die als Usur oder Erosion bezeichnet wird. An der Grenze zwischen dem entzündlichen Zellinfiltrat, das als Pannus makroskopisch und histologisch imponiert, und dem Gelenkknorpel (cartilage-pannus junction) kommt es unter dem Einfluß aktivierter Synovialfibroblasten und ihrer Sekretionsprodukte zum Knorpelzelluntergang und zur Zerstörung der Knorpelmatrix. Gleichzeitig kommt es zur Aktivierung von Osteoklasten, die schließlich in der Entstehung der gelenksnahen Erosion und der subchondralen Knochenzysten resultiert.

Zu den entscheidenden Faktoren, die die Differenzierung und Aktivierung der Osteoklasten steuern, gehört das Interleukin-1 [1–8]. Dieses proinflammatorische Zytokin ist auch in der Regulation der Osteoklastenaktivität bei nicht-entzündlichen Tiermodellen involviert, wie der osteoprotektive Effekt der IL-1-Blockade z. B. bei der ovariectomierten Maus, zeigt [9, 10]. Durch ex vivo-Gentransfer eines IL-1-Gens in die Kniegelenke von Hasen konnte nicht nur eine Arthritis-ähnliche Pannusformation,

sondern auch die Entstehung von Erosionen gezeigt werden, die nach dem Verlust der IL-1-Expression reversibel war [11]. Analog dazu führte die Elimination des Gens für den physiologischen Antagonisten des IL-1, des Interleukin-1 receptor antagonist proteins (IRAP), bei der Maus ebenfalls zur Entstehung von Knochenerosionen [12, 13], während sich der Gentransfer von IRAP als chondroprotektiv herausstellte [14]. Die Neutralisierung von IL-1 durch Antikörper bewirkte bei der Kollagen-induzierten Arthritis eine Prävention der Knochenzerstörung, während die Antagonisierung von anderen proinflammatorischen Zytokinen wie Tumor-Nekrosefaktor-alpha zwar zur Verbesserung der Entzündung, nicht aber zur Verhinderung von Erosionen beitrug [15, 16]. Obwohl die pleiotrope Aktivität des Interleukin-1 nicht nur die Stimulierung der Osteoklasten, sondern selbstverständlich auch die Perpetuation des vom lymphozytär-monozytären Zellinfiltrat verursachten entzündlichen Geschehens bei der chronischen Polyarthrit is und anderen Arthritiden umfaßt, wird die Bedeutung der Zytokin-gesteuerten Osteoklastenaktivierung durch die Ergebnisse der Anwendung der therapeutischen IL-1-Hemmung durch IRAP (Anakinra) unterstrichen, die eine klare Reduktion der im Röntgenbild feststellbaren Erosionen bei Patienten mit chronischer Polyarthrit is ergaben [17]. Ein therapeutischer Benefit einer gezielten Hemmung des IL-1 durch rekombinante Proteine oder Xenobiotika dürfte sich auch

auf die bei Polyarthrit is-Patientinnen bekannte, generalisierte Osteoporose auswirken [18, 19].

Literatur:

1. Tani-Ishii N, Tsunoda A, Teranaka T, Umemoto T. Autocrine regulation of osteoclast formation and bone resorption by IL-1 alpha and TNF alpha. *J Dent Res* 1999; 78: 1617–23.
2. Haynes DR, Atkins GJ, Loric M, Crotti TN, Geary SM, Findlay DM. Bidirectional signaling between stromal and hemopoietic cells regulates interleukin-1 expression during human osteoclast formation. *Bone* 1999; 25: 269–78.
3. Jandinski JJ. Osteoclast activating factor is now interleukin-1 beta: historical perspective and biological implications. *J Oral Pathol* 1988; 17: 145–52.
4. Jimi E, Shuto T, Koga T. Macrophage colony-stimulating factor and interleukin-1 alpha maintain the survival of osteoclast-like cells. *Endocrinology* 1995; 136: 808–11.
5. Jimi E, Ikebe T, Takahashi N, Hirata M, Suda T, Koga T. Interleukin-1 alpha activates an NF-kappaB-like factor in osteoclast-like cells. *J Biol Chem* 1996; 271: 4605–8.
6. Nishihara T, Takahashi T, Ishihara Y, Senpuku H, Takahashi N, Suda T et al. Membrane-associated interleukin-1 promotes osteoclast-like cell formation in vitro. *Bone Miner* 1994; 25: 15–24.
7. Devlin RD, Reddy SV, Savino R, Ciliberto G, Roodman GD. IL-6 mediates the effects of IL-1 or TNF, but not PTHrP or 1,25(OH)₂D₃, on osteoclast-like cell formation in normal human bone marrow cultures. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 393–9.
8. Dewhirst FE, Stashenko PP, Mole JE, Tsurumachi T. Purification and partial sequence of human osteoclast-activating factor: identity with interleukin 1 beta. *J Immunol* 1985; 135: 2562–8.
9. Kitazawa R, Kimble RB, Vannice JL, Kung VT, Pacifici R. Interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor binding protein decrease osteoclast formation and bone resorption in ovariectomized mice. *J Clin Invest* 1994; 94: 2397–406.
10. Sunyer T, Lewis J, Collin-Osdoby P, Osdoby P. Estrogen's bone-protective effects may involve differential IL-1 receptor regulation in human osteoclast-like cells. *J Clin Invest* 1999; 103: 1409–18.
11. Ghivizzani SC, Kang R, Georgescu HI, Lechman ER, Jaffurs D, Engle JM et al. Constitutive intra-articular expression of human IL-1 beta following gene transfer to rabbit synovium produces all major pathologies of human rheumatoid arthritis. *J Immunol* 1997; 159: 3604–12.

DIE BEDEUTUNG VON INTER- LEUKIN-1 BEI DER ENTSTEHUNG DER KNOCHEN- EROSION

12. Horai R, Saijo S, Tanioka H, Nakae S, Sudo K, Okahara A et al. Development of chronic inflammatory arthropathy resembling rheumatoid arthritis in interleukin 1 receptor antagonist-deficient mice. *J Exp Med* 2000; 191: 313–20.
13. Smith RJ, Chin JE, Sam LM, Justen JM. Biologic effects of an interleukin-1 receptor antagonist protein on interleukin-1-stimulated cartilage erosion and chondrocyte responsiveness. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 78–83.
14. Muller-Ladner U, Roberts CR, Franklin BN, Gay RE, Robbins PD, Evans CH et al. Human IL-1Ra gene transfer into human synovial fibroblasts is chondroprotective. *J Immunol* 1997; 158: 3492–8.
15. Joosten LA, Helsen MM, Saxne T, van de Loo FA, Heinegard D, van den Berg WB. IL-1 alpha beta blockade prevents cartilage and bone destruction in murine type II collagen-induced arthritis, whereas TNF-alpha blockade only ameliorates joint inflammation. *J Immunol* 1999; 163: 5049–55.
16. van den Berg WB, Joosten LA, Helsen M, van de Loo FA. Amelioration of established murine collagen-induced arthritis with anti-IL-1 treatment. *Clin Exp Immunol* 1994; 95: 237–43.
17. Watt I, Cobby M. Treatment of rheumatoid arthritis patients with interleukin-1 receptor antagonist: radiologic assessment. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 21–5.
18. Celiker R, Gokce-Kutsal Y, Cindas A, Ariyurek M, Renda N, Koray Z et al. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: effect of disease activity. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 429–33.
19. Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL, Emery P. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344: 23–7.

Korrespondenzadresse:

*Univ.-Prof.
Dr. med. Winfried Graninger
Klin. Abteilung f. Rheumatologie,
Univ. Klinik für Innere Medizin III
A-1090 Wien,
Währinger Gürtel 18–20
Winfried.graninger@univie.ac.at*

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)