

Untersuchungen zur Expression ausgewählter Biomarker der periprothetischen Osteolyse an makrophagenähnlichen Zellen bei Behandlung mit dem Neuropeptid CGRP

Die periprothetische Osteolyse ist die häufigste Ursache für das Langzeitversagen von endoprothetischen Implantaten. Hierbei werden Abriebpartikel des Prothesenmaterials von Makrophagen phagozytiert. Dies löst eine inflammatorische Reaktion aus, welche über die zytokingesteuerte Rekrutierung von Osteoklasten zu periimplantärer Knochenresorption führt. Ein osteoprotektiver Einfluss des Neuropeptids Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) auf die periprothetische Osteolyse ist bekannt. In dieser Arbeit wurde der Effekt von CGRP auf den katabolen Einfluss von ultrahochmolekularen Polyethylen (UHMWPE) Partikeln und Lipopolysacchariden (LPS) in humanen Zellen untersucht.

Monozytäre Zellen der Linie THP-1 wurden durch Stimulation mit Phorbol-12-myristat-13-acetat zu makrophagenähnlichen Zellen differenziert. Diese wurden zur Simulation osteolytischer Bedingungen über unterschiedliche Zeiträume (6/24/48 h) mit UHMWPE-Partikeln (Zell-Partikel-Verhältnisse 1:100 und 1:500) bzw. mit LPS (1 µg/ml) inkubiert. Zeitgleich wurde das Neuropeptid CGRP (10^{-8} M) appliziert. Die mRNA-Expression von Rezeptoraktivator des nukleären Faktors κ B (*RANK*) und Tumornekrosefaktor (*TNF*)- α wurde mittels quantitativer RT-PCR gemessen. Der Proteinnachweis von RANK erfolgte im Western Blot. Die Sekretion von TNF- α sowie der Interleukine (IL)-1 β , IL-6 und IL-10 wurde im Zellkulturüberstand mit Hilfe eines humanen TNF- α ELISA bzw. eines humanen Bio-Plex Zytokin-Assays quantifiziert.

Die Expression von *RANK* in makrophagenähnlichen Zellen war sehr gering und nahm bei osteolytischer Stimulation nicht zu. Stimulation der Zellen mit Partikeln bzw. LPS führte in Abhängigkeit von der Stärke des osteolytischen Stimulus und der Inkubationszeit zu einem Anstieg von TNF- α mRNA und Protein sowie von IL-1 β und IL-6 ($p \leq 0,049$). CGRP inhibierte in zeitabhängiger Weise die mRNA-Expression von *TNF*- α bei geringer Partikeldosis und LPS-Stimulation ($p \leq 0,020$), die TNF- α Sekretion hingegen bei Partikel- (1:100 und 1:500) und LPS-Stimulation ($p \leq 0,043$). Der ausgeprägte inhibitorische Effekt von CGRP auf die LPS-induzierte Zytokinproduktion bei 24 h Inkubation konnte auch bei IL-1 β und IL-6 beobachtet werden ($p \leq 0,002$).

CGRP zeigt einen temporären inhibitorischen Effekt auf die osteolyseassoziierte Sekretion von TNF- α , IL-1 β und IL-6. Dies unterstreicht die bisherigen Erkenntnisse eines potentiell osteoprotektiven Einfluss dieses Neuropeptids in der aseptischen Prothesenlockerung, welcher die Standzeit von Endoprothesen erheblich verlängern könnte.