

Nadja Tzinis, Markus Rechtsteiner, Jana Brenning, Laura Mickschofsky, Mostafa Hamza, Dirk Krischik, Sabine Gröger

Bedeutung von Makrophagen und Hormonen im Knochenstoffwechsel

Diskussionsbeitrag des Masterkurses „Parodontologie und Implantattherapie“ der DG PARO und DIU

INDIZES

Parodontitis, rheumatoide Arthritis, Makrophagen, Hormone, Knochenstoffwechsel

ZUSAMMENFASSUNG

Rheumatoide Arthritis (RA) und Parodontitis sind chronisch-entzündliche Erkrankungen, die mit Gewebedestruktion und Knochenabbau einhergehen. Im Knochenstoffwechsel spielen die knochenbildenden Osteoblasten und die knochenresorbierenden Osteoklasten eine entscheidende Rolle. Im Knochen kommen verschiedene Arten von Makrophagen vor, die in den inflammatorischen Phänotyp (M1-like) und den alternativen Phänotyp (M2-like) unterteilt werden können. Der inflammatorische Typ fördert mittels proinflammatorischer Zytokine den Knochenabbau. M2-Makrophagen sind an der Beseitigung von sterbenden Zellen und Zelltrümmern beteiligt. Dieser Prozess wird Efferozytose genannt. Dieser Zelltyp fördert über eine erhöhte Produktion von knochenmorphogenetischen Proteinen (Englisch: bone morphogenetic proteins = BMPs) in Form von BMP-2 und BMP-6 auch den Knochenaufbau. Weiterhin wird Knochenaufbau über die verminderte Produktion von Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) unterstützt. Calcitonin und Östrogen wirken über die Inhibition der Apoptose von Osteoblasten und Osteozyten dem Knochenabbau entgegen. Parathormon hingegen fördert durch die Reifung und Aktivierung der Osteoklasten den Knochenabbau. Die Aufschlüsselung der zugrundeliegenden Mechanismen könnte neue Therapieansätze bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie RA oder Parodontitis eröffnen.

Einleitung

Parodontitis ist eine chronische bakteriogene Entzündungskrankheit, die Attachmentverlust, Gewebedestruktion und Knochenabbau zur Folge hat. Sie wird primär bakteriell ausgelöst, die Gewebedestruktion entwickelt sich jedoch aus einer überschießenden bzw. entgleisten körpereigenen Wirtsantwort. Ähnliche Prozesse werden in den Gelenken bei rheumatoider Arthritis beobachtet.

Da ein spezifischer Zusammenhang mit den unterschiedlichen Arten von Makrophagen zu bestehen scheint, ist die Osteoklastogenese, d. h. die

Entstehung und Ausreifung von knochenabbauenden Zellen, im Fokus laufender Untersuchungen.

Es wurde gezeigt, dass im Rahmen von Entzündungsreaktionen sowohl Osteoklasten beteiligt sind, als auch, dass Differenzierung und Funktion von Osteoblasten beeinflusst werden¹.

Makrophagen und Knochenstoffwechsel

Osteoblasten und Osteoklasten sind die wohl bekanntesten Zellen des Knochenstoffwechsels.

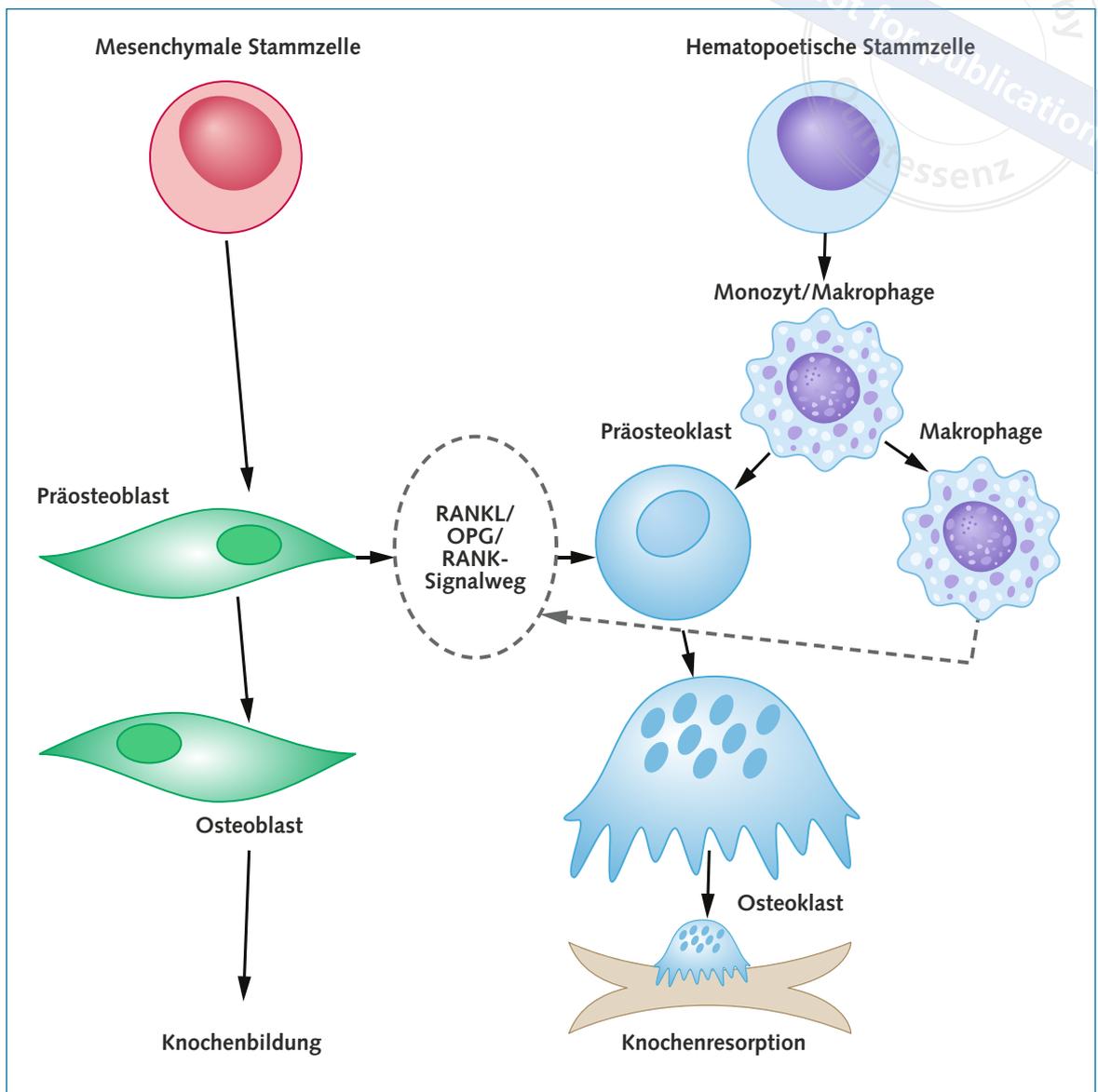


Abb. 1 Differenzierung von Osteoklasten aus hämatopoetischen Stammzellen über die Vorstufe der Monozyten/Makrophagen und Präosteoklasten sowie Steuerung der Aktivierung der Osteoklasten über den Rezeptoraktivator des NF- κ B-Liganden (RANKL) und Osteoprotegerin (OPG) unter Anwesenheit von Monozytenkolonienstimulierendem Faktor (M-CSF). Osteoblasten differenzieren sich aus mesenchymalen Stammzellen über die Stufe der Präosteoblasten. (Abb. 1: modifiziert nach Cao²).

Osteoblasten entstehen aus mesenchymalen Stammzellen über Präosteoblasten und differenzieren sich zu knochenbauenden Zellen. Aus hämatopoetischen Stammzellen werden über die Kaskade – Monozyten/Makrophagen – Präosteoklasten – Osteoklasten – Osteoklasten gebildet, die den Knochen resorbieren (Abb. 1).

Neben den Osteoklasten gehören zu den Makrophagen auch Knochenmarksmakrophagen sowie Knochenmakrophagen, welche in den inflammatorischen Phänotyp (M1-like) und den

antiinflammatorischen oder alternativen Phänotyp (M2-like) unterteilt werden können³. Die Knochenmakrophagen befinden sich meist in unmittelbarer Nähe der Osteoblasten und vermitteln über knochenmorphogenetische Proteine (Englisch: bone morphogenetic proteins, BMPs), v. a. über BMP-2 und BMP-6, den Knochenaufbau⁴.

Während der inflammatorische Typ mittels proinflammatorischer Zytokine, wie Interferon gamma (IFN- γ), Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α), Interleukine 1 und 6 (IL-1, IL-6), den

Hormone und Knochenstoffwechsel

Parathormon (PTH), Calcitonin, Vitamin D (Vit. D) und Östrogen spielen im Knochenstoffwechsel ebenfalls eine bedeutende Rolle. PTH und Parathormon-related Protein (PTHrP) werden in der Nebenschilddrüse produziert und zirkulieren systemisch. PTHrP kann zusätzlich lokal produziert werden und agiert auf Gewebeniveau¹². Ein Zusammenhang zwischen PTH und Vasodilatation in den Knochengefäßen wurde erstmalig 1974 beschrieben^{13,14}. Gezeigt wurden vergleichbare Effekte wie bei Calcitonin, wobei PTH ausschließlich vasodilatatorische Effekte auf knöchernen Gefäße aufweist¹⁵.

Calcitonin ist ein Hormon der Schilddrüse und wird zur Therapie von Osteoporose und bei Krankheiten mit hohem Knochen-Turnover eingesetzt^{16,17}. Calcitoninrezeptoren wurden auf Osteoklasten, jedoch nicht auf Osteoblasten gefunden¹⁸. Calcitonin inhibiert die Apoptose von Osteoblasten und Osteozyten¹⁹.

Calcitonin-related Protein aktiviert Calcitoninrezeptoren, die sich auf Osteoklasten befinden und bremst deren Aktivität. In der Folge wird weniger Knochen resorbiert²⁰.

Vitamin D ist bei der Entwicklung des menschlichen Skeletts von Bedeutung. Der Vitamin-D-Gehalt steht in Zusammenhang mit der Knochendichte und wird in der Therapie der postmenopausalen Osteoporose eingesetzt^{21,22}.

Calcitriol (= Komponente von Vit. D) erhöht die trabekuläre Knochendichte und die Dicke der Kortikalis im Tierversuch mit Ratten²³.

Es wird angenommen, dass Vitamin D die intraossären Blutgefäße beeinflusst und den knöchernen Blutfluss reguliert. Dieser Effekt wurde bisher noch nicht ausreichend untersucht. Vitamin D wirkt sich nicht nur auf den Knochenstoffwechsel aus, sondern hat auch Effekte auf glatte Muskelzellen und Endothelzellen. Diese Zellen exprimieren Vitamin-D-Rezeptoren an ihrer Oberfläche.

Östrogen reguliert den Knochenstoffwechsel beim männlichen und weiblichen Geschlecht²⁴. Hierbei wurden verschiedene Mechanismen beschrieben. Östrogen induziert die Apoptose von

Osteoklasten^{25,26}. Zudem bewirkt Östrogen im Knochenstoffwechsel eine erhöhte Expression der Östrogenrezeptoren α und β , OPG und RANKL²⁷. Östrogen inhibiert weiterhin die Apoptose von Osteoblasten und Osteozyten²⁸. Knochenabbau-induzierende Hormone können von knochenaufbauend wirkenden Hormonen unterschieden werden. So wirken Calcitonin und Östrogen über die Inhibition der Apoptose von Osteoblasten und Osteozyten dem Knochenabbau entgegen. Parathormon hingegen fördert über die Reifung und Aktivierung der Osteoklasten den Knochenabbau.

Schlussfolgerung

Untersuchungen haben gezeigt, dass Makrophagen ebenso wie Hormone den Knochenstoffwechsel beeinflussen. Die Aufschlüsselung der zugrundeliegenden Mechanismen könnte Wege zu neuen Therapieansätzen für chronisch-entzündliche Erkrankungen, wie z. B. rheumatoide Arthritis und Parodontitis, eröffnen. Dies ist Gegenstand weiterer Studien.

Literatur

1. Baum R, Gravalles EM. Bone as a Target Organ in Rheumatic Disease: Impact on Osteoclasts and Osteoblasts. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;51:1–15.
2. Cao JJ. Effects of obesity on bone metabolism. *J Orthop Surg Res* 2011;6:30.
3. Michalski MN, McCauley LK. Macrophages and skeletal health. *Pharmacol Ther* 2017;174:43–54.
4. Champagne CM, Takebe J, Offenbacher S, Cooper LF. Macrophage cell lines produce osteoinductive signals that include bone morphogenetic protein-2. *Bone* 2002;30:26–31.
5. Horwood NJ. Macrophage Polarization and Bone Formation: A review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;51:79–86.
6. Kim J, Hematti P. Mesenchymal stem cell-educated macrophages: a novel type of alternatively activated macrophages. *Exp Hematol* 2009;37:1445–1453.
7. Maggini J, Mirkin G, Bognanni I, Holmberg J, Piazzon IM, Nepomnaschy I, Costa H, Cañones C, Raiden S, Vermeulen M, Geffner JR. Mouse bone marrow-derived mesenchymal stromal cells turn activated macrophages into a regulatory-like profile. *PLoS one* 2010;5:e9252.
8. Nemeth K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, Mayer B, Parmelee A, Doi K, Robey PG, Leelahavanichkul K, Koller BH, Brown JM, Hu X, Jelinek I, Star RA, Mezey E. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E(2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat Med* 2009;15:42–49.
9. Horwood NJ. Macrophage Polarization and Bone Formation: A review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016;51:79–86.

10. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165–176.
11. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R, Boyle WJ. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89:309–319.
12. Takahashi K, Inoue D, Ando K, Matsumoto T, Ikeda K, Fujita T. Parathyroid hormone-related peptide as a locally produced vasorelaxant: regulation of its mRNA by hypertension in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 208:447–455.
13. Charbon GA, Brummer F, Reneman RS. Diuretic and vascular action of parathyroid extracts in animals and man. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1968;171:1–11.
14. Charbon GA, Hulstaert PF. Augmentation of arterial hepatic and renal flow by extracted and synthetic parathyroid hormone. *Endocrinology* 1974;95:621–626.
15. Moore AE, Blake GM, Taylor KA, Rana AE, Wong M, Chen P, Fogelman I. Assessment of regional changes in skeletal metabolism following 3 and 18 months of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 2010;25:960–967.
16. Khosla S. Is nitroglycerin a novel and inexpensive treatment for osteoporosis? *Jama* 2011;305:826–827.
17. Naot D, Cornish J. The role of peptides and receptors of the calcitonin family in the regulation of bone metabolism. *Bone* 2008;43:813–818.
18. Ikegame M, Rakopoulos M, Zhou H, Houssami S, Martin TJ, Moseley JM, Findlay DM. Calcitonin receptor isoforms in mouse and rat osteoclasts. *J Bone Miner Res* 1995;10:59–65.
19. Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Roberson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and calcitonin. *J Clin Invest* 1999;104:1363–1374.
20. Zaidi M, Chambers TJ, Gaines Das RE, Morris HR, MacIntyre I. A direct action of human calcitonin gene-related peptide on isolated osteoclasts. *J Endocrinol* 1987;115:511–518.
21. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004;116:634–639.
22. Dong J, Wong SL, Lau CW, Liu J, Wang YX, Dan He Z, Fai Ng C, Yu Chen Z, Yao X, Xu A, Ni X, Wang H, Huang Y. Calcitriol restores renovascular function in estrogen-deficient rats through downregulation of cyclooxygenase-2 and the thromboxane-prostanoid receptor. *Kidney Int* 2013;84:54–63.
23. Faugere MC, Okamoto S, DeLuca HF, Malluche HH. Calcitriol corrects bone loss induced by oophorectomy in rats. *Am J Physiol* 1986;250:E35–E38.
24. Khalid AB, Krum SA. Estrogen receptors alpha and beta in bone. *Bone* 2016;87:130–135.
25. Kameda T, Mano H, Yuasa T, Mori Y, Miyazawa K, Shiokawa M, Nakamaru Y, Hiroi E, Hiura K, Kameda A, Yang NN, Hakeda Y, Kumegawa M. Estrogen inhibits bone resorption by directly inducing apoptosis of the bone-resorbing osteoclasts. *J Exp Med* 1997;186: 489–495.
26. Kousteni S, Chen JR, Bellido T, Han L, Ali AA, O'Brien CA, Plotkin L, Fu Q, Mancino AT, Wen Y, Vertino AM, Powers CC, Stewart SA, Ebert R, Parfitt AM, Weinstein RS, Jilka RL, Manolagas SC. Reversal of bone loss in mice by nongenotropic signaling of sex steroids. *Science* 2002;298: 843–846.
27. Bord S, Ireland DC, Beavan SR, Compston JE. The effects of estrogen on osteoprotegerin, RANKL, and estrogen receptor expression in human osteoblasts. *Bone* 2003;32: 136–141.
28. Kousteni S, Bellido T, Plotkin LI, O'Brien CA, Bodenner DL, Han L, Han K, DiGregorio GB, Katzenellenbogen JA, Katzenellenbogen BS, Roberson PK, Weinstein RS, Jilka RL, Manolagas SC. Nongenotropic, sex-nonspecific signaling through the estrogen or androgen receptors: dissociation from transcriptional activity. *Cell* 2001;104:719–730.

Role of macrophages and hormones in bone metabolism

KEY WORDS

periodontitis, rheumatoid arthritis, macrophages, hormones, bone metabolism

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis and periodontitis belong to the category of chronic inflammatory diseases, which are accompanied by tissue and bone destruction. The most important cells in bone metabolism are the bone-forming osteoblasts and the bone-resorbing osteoclasts. Besides resident macrophages, pro-inflammatory (M1-like) and anti-inflammatory (M2-like) phenotypes are present. Pro-inflammatory macrophages support bone resorption via pro-inflammatory cytokines, while anti-inflammatory macrophages promote bone formation by efferocytosis and enhanced BMP-2 and BMP-6 as well as reduced TNF- α production. In addition, calcitonin and estrogen prevent bone resorption by inhibiting osteoblastic and osteocytic apoptosis, while parathyroid hormone supports bone resorption by promoting osteoclast maturation and activation. Revealing the underlying mechanisms may provide novel therapeutic approaches for the treatment of rheumatoid arthritis and periodontitis.

Masterstudenten des DG PARO und DIU-Master of Science in
Parodontologie und Implantattherapie

Nadja Tzinis

Zahnärztin

Markus Rechtsteiner

Zahnarzt

Jana Brenning

Zahnärztin

Laura Mickschofsky

Zahnärztin

Mostafa Hamza

Zahnarzt

Dirk Krischik

Zahnarzt

Betreuung:

Sabine Gröger

Dr. med.

Justus-Liebig-Universität Gießen

Medizinisches Zentrum für Zahn- Mund- und Kieferheilkunde

Poliklinik für Parodontologie

Schlangenzahl 14

35392 Gießen



Korrespondenzadresse:

Dr. med. Sabine Gröger, E-Mail: Sabine.E.Groeger@dentist.med.uni-giessen.de