

Promovend

Florian Dittrich

Klinik

Universitätsklinikum Essen
Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie
Hufelandstraße 55
45147 Essen

Titel der Arbeit

Untersuchungen zum abriebpartikelinduzierten Zelltod mittels
„live-cell Imaging“ im Kontext der aseptischen Totalendoprothesenlockerung

Doktorvater

Univ.-Prof. Dr. med. Marcus Jäger

Betreuer

Priv.-Doz. Dr. med. Stefan Landgraeber

Co-Autor

Dr. rer. nat. Mike Hasenberg

Fragestellung

Im Kontext der aseptischen abriebpartikelinduzierten Endoprothesenlockerung zeigen sich ursächlich neben Osteolysen und inflammatorischen Prozessen auch apoptotische Reaktionen der Abriebpartikel-phagozytierenden Makrophagen. Die Hemmung der Osteolysenbildung durch Verwendung eines Apoptose-Inhibitors erschien paradox, da es sich bei der Apoptose im Gegensatz zur Nekrose um einen programmierten „protektiven“ Zelltod handelt, der keine weiteren Zellschädigungen oder inflammatorischen Reaktionen auslöst. Ziel der vorliegenden Studie war es, den abriebpartikelinduzierten Zelltod genauer zu qualifizieren und quantifizieren. Insbesondere sollte evaluiert werden, ob der bei der Phagozytose von Abriebpartikeln entstehende Zellschrott, primär die Apoptotic Bodies (AB), weitere Zellschädigungen induzieren.

Methodik

THP-1 Zellen wurden zu makrophagenähnlichen Zellen (MLC) ausdifferenziert und in einer Co-Kultur mit Kobalt-Chrom- und Polyethylenabriebpartikeln inkubiert. Mittels cytomorphologischer Auswertung und einer Annexin-Propidiumiodid-Färbung erfolgte unter einem „cell-live-Imaging“ Fluoreszenzmikroskop die Detektion von Apoptose und Nekrose in Zeitraffer-Videos. Aus dem Überstand an apoptotischen Zellresten wurden anschließend die Apoptotic Bodies isoliert und unter gleichen Bedingungen erneut mit zu MLCs ausdifferenzierten THP-1 Zellen coinkubiert.

Ergebnisse

Die Auswertung der Zeitrafferaufnahmen mit Abriebpartikeln zeigte einen signifikanten Anstieg der Zelltodrate durch Apoptose. Die isolierte Coinkubation von THP-1 MLCs mit ABs führte zu einer nochmaligen signifikanten Steigerung der Zelltodrate der phagozytierenden Zellen. Zudem zeigten sich anders als bei dem durch die Abriebpartikel induzierten Zelltod sowohl morphologisch als auch mittels Apoptose-Nekrose Färbung Eigenschaften des unkontrollierten nekrotischen Zelltodes.

Schlussfolgerung *oder* aktueller Stand des Projektes

Die apoptotischen Zellreste, nicht jedoch die Abriebpartikel, lösen somit Übergangsformen der Apoptose und Nekrose aus, wie sie unlängst auch schon im Rahmen anderer Pathomechanismen beschrieben wurden. Die vorliegende Studie untermauert erstmalig die These, dass eine hohe Apoptoserate oder ein fehlender Abbau der apoptotischen Zellreste einen Circulus vitiosus auslösen, der zu einem immer unkontrollierteren Zelltod führt. Dies erklärt, warum eine Hemmung der initialen Apoptose zu einer Verminderung der Osteolysen führt.