

Biomed.com

Rolle von Interleukin-6 in der Ethanol-induzierten Osteopenie

Chronischer Alkoholüberkonsum führt bekanntermassen zu Osteoporose und erhöhtem Frakturrisiko. Eine Gruppe aus Ann Arbor zeigt nun, dass in Mäusen unter chronischer Ethanolzufuhr die gesteigerte Osteoklastenaktivität und Knochenresorption von Interleukin (IL-)6 abhängig ist. Die Forscher hatten schon früher gezeigt, dass Ethanol in kultivierten Knochenmark-Stromazellen die Expression des IL-6-Gens stimuliert. Zudem weiss man, dass IL-6 eine Rolle in der Regulation der Knochenresorption hat. Es lag deshalb nahe, das Zusammenspiel von Ethanol und IL-6 in vivo zu studieren. Hierzu wurden bei Mäusen ohne funktionelles IL-6-Gen (IL-6-knockouts) und gesunden Kontrollen, jeweils nach Ethanol-haltiger oder Kontrolldiät, zahlreiche osteoklastische und osteoblastische Parameter gemessen. Nach vier Monaten Fütterung einer Ethanolhaltigen Diät zeigten die Kontrolltiere bei unveränderten Sexualsteroidspiegeln und Leberhistologie in der Ganzkörper- und femoralen DEXA-Osteodensitometrie eine signifikant verminderte Knochendichte gegenüber den Knockout-Mäusen. In Ex-vivo-Zellkulturen war das Wachstum von Osteoklasten und deren Vor-

läuferzellen nach Ethanoldiät vermindert; histomorphometrisch fand sich eine Reduktion der trabekulären Knochenmasse und eine vergrösserte Resorptionszone. Gegenüber diesen und anderen Ethanol-induzierten osteopenischen Effekten waren IL-6-Knockout-Mäuse geschützt. Demgegenüber zeigten sowohl die Knockout- wie auch die Kontrollmäuse nach Ethanoldiät histomorphometrisch eine verringerte Osteoblastenoberfläche und in den Ex-vivo-Kulturen einen verminderten Kalziumgehalt. Der Ethanol-induzierte IL-6-Effekt betrifft also in diesem Modell nur die Osteoklastenaktivität, während Ethanol die Osteoblastentätigkeit unabhängig von IL-6 beeinträchtigt. Die relativen Beiträge von Knochen-Auf- und -Abbaustörungen zum ethyltoxischen Nettoeffekt sind derzeit quantitativ noch nicht definiert. Diese tierexperimentelle Studie veranschaulicht, wie die Gen-Knockout-Strategie eingesetzt werden kann, um komplexe Vorgänge im lebenden Tier zu studieren.

J Clin Invest 2000;106:887-95.
www.jci.org

J. Rutishauser, Bruderholz

Rubor und Calor zu Leibe gerückt – Molekulare eNOS-Falle blockiert spezifisch die lokale Entzündungsreaktion

Stickoxid (NO) ist ein wichtiger Vasodilatator. NO wird von NO-Synthasen (NOS) produziert, wobei es neuronale, endotheliale und induzierbare NOS gibt. Caveolin-1 ist ein endotheliales Membranprotein. eNOS ist intrazellulär an Caveolin-1 gebunden und in dieser Form inaktiv. Stimulation von Endothelzellen führen zur Freisetzung von eNOS aus der Caveolin-Bindung und zur NO-Synthese. Hier wird ein innovativer, pharmakologischer Ansatz zur Hemmung der eNOS in vivo vorgestellt. Das Teilstück des Caveolin-1, welches die eNOS verankert (Cav, Aminosäure 82-101), wurde isoliert und ein Fusionsprotein mit der Homeodomäne von Antennapedia hergestellt. Antennapedia (AP) ist ein Transkriptionsfaktor der Taufliege (*Drosophila melanogaster*). AP erleichtert die homogene Aufnahme von intakten Oligonukleotiden oder Peptiden in Säugetierzellen. An einem Maus-Aortenringmodell der Vasomotion und in Zellkulturen konnte gezeigt werden, dass AP-Cav die Vasorelaxation durch NO-Frei-

setzung hemmt. Diese Hemmung erfolgt durch spezifische, reversible Inaktivierung der eNOS. Um die antiinflammatorische Wirkung von AP-Cav in vivo zu untersuchen, wurde es Mäusen mit einer Pfotenentzündung gespritzt. Das Pfotenvolumen – ein zuverlässiges Mass für die entzündliche Vasodilatation und Ödembildung – wurde durch AP-Cav gleich stark reduziert wie durch Dexamethason. Dieser Bericht dokumentiert die Machbarkeit einer neuen, molekularen Therapie, die auf der hochspezifischen Hemmung der eNOS beruht. Anwendungen dieser Technologie beim Menschen könnten jedoch nicht nur entzündungshemmend wirken, sondern auch eine endotheliale Dysfunktion provozieren. Dadurch könnten gewisse Vaskulopathien wie z.B. die Arteriosklerose, destabilisiert werden.

Nature Medicine 2000;6:1362-7.
www.nature.com

Barbara Biedermann, Bruderholz