

2. Fragestellungen

Als ein dynamisches Gewebe unterliegt der Knochen einem kontinuierlichen Auf- und Abbau. Durch den Einfluss biochemischer Parameter, die in einem komplexen interagierenden Netzwerk die osteoklastäre Resorption und osteoblastäre Formation regulieren, wird die strukturelle Integrität des Knochens erhalten. Chronische gelenknahe Entzündungsprozesse, wie sie bei der rheumatoiden Arthritis vorliegen, bedeuten eine Störung dieses Equilibriums mit resultierender struktureller Schädigung von Knorpel und Knochen, die zu Erosionen und zu Osteoporose führen kann. Entzündungsmediatoren, die in diesen Prozessen eine bedeutende Funktion einnehmen, sind Prostaglandine. Deren gesteigerte Synthese wird durch die Cyclooxygenase-2 realisiert. Celecoxib, als selektiver COX-2-Inhibitor, ermöglicht eine Hemmung dieses Enzyms und vermindert dadurch die Entzündungsaktivität.

Ferner sind auch Knochenzellen von einem funktionierenden Energiemetabolismus abhängig und zeigen nach Störungen ihrer Homöostase durch Medikamente oder chronische Entzündungsreize Abweichungen bioenergetischer Pfade. Entsprechend kann es zu einer veränderten mitochondrialen Aktivität, zur Hemmung der oxidativen Phosphorylierung und zum Umschalten auf anaerobe Glykolyse hinsichtlich der Energiegewinnung kommen.

Trotz vieler Erkenntnisse in der Knochenphysiologie und –pathophysiologie existieren bisher nur wenige Daten zu den Wirkungen selektiver COX-2-Inhibitoren auf den Metabolismus von Osteoblasten.

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist es daher, den Einfluss von Celecoxib auf die humane Osteosarkomzelllinie MG-63 sowie auf primäre humane Osteoblasten zu untersuchen.

Mit *in vitro* Versuchen sollen die folgenden Fragestellungen bearbeitet werden:

1. Gibt es Veränderungen hinsichtlich der Vitalität humaner Osteoblasten nach Celecoxibapplikation in der Zellkultur?
2. Welchen Einfluss hat die Celecoxibapplikation auf die OPG-Expression humaner Osteoblasten als einem der wesentlichen Zytokine des Knochenstoffwechsels?
3. Ändert sich der Sauerstoffverbrauch humaner Osteoblasten nach Applikation von Celecoxib? Wenn ja, wie lassen sich diese Veränderungen erklären?
4. Welchen Einfluss hat die Celecoxibapplikation auf die GLUT-1-Expression humaner Osteoblasten, einem Regulatorprotein des zellulären Energiehaushaltes?
5. Wie verändert sich das Sauerstoffangebot der humanen Osteoblasten nach Celecoxibapplikation in der Zellkultur durch Messung der Expression von HIF-1 α ?