

6 Myeloperoxidase

Die MPO wurde erstmals 1941 isoliert. Eine MPO-Defizienz wurde erstmals 1954 beschrieben (SHEIK et al, 2004).

Die MPO ist ein Enzym, das zwei Hämgruppen enthält. Das Absorptionsspektrum ist durch einen hohen Soret Peak bei $\lambda_{\max} = 430\text{nm}$ und durch schwächere Banden bei 570, 620 und 690 nm charakterisiert (HARRISON et al., 1976). Der Soret molare Extinktionskoeffizient (ϵ) beträgt bei kaniner MPO 95 000 M⁻¹cm⁻¹ pro Häm (HARRISSON et al., 1976).

Die MPO wird in den azurophilen Granula der neutrophilen Granulozyten und in Monozyten gespeichert (HUSSAM u. STANLEY, 1999). Sie kann bereits während der Reifung der Granulozyten im Knochenmark in den Granula nachgewiesen werden (PETRIDES, 1998).

Die MPO wird durch ein Gen codiert. Die Expression dieses Genes geschieht während der promyeloischen Phase der Myeloidentwicklung gleichzeitig mit der Bildung azurophiler Granula. Das dabei entstehende Produkt wird glycosyliert, so dass ein inaktiver Precursor gebildet ist. Die Hämgruppe wird eingebaut und die enzymatisch aktive Vorstufe Pro-MPO entsteht im endoplasmatischen Retikulum. Die genauen Vorgänge, die zur Bildung von aktiver MPO führen sind noch nicht vollständig erforscht (SHEIKH et al., 2002).

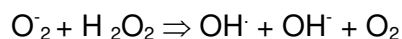
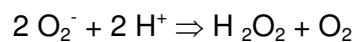
Neutrophile Granulozyten werden während des Entzündungsprozesses aktiviert. Sie zerstören eingedrungene Mikroorganismen durch die Freisetzung toxischer Stoffe aus ihren

Granula oder durch die Bildung von Sauerstoffmetaboliten (WEISS, 1989). Die Neutrophilen werden nicht nur durch die Freisetzung von Zytokinen, sondern auch durch die MPO in entzündete Gewebe gelockt (JOHANNSSON et al., 1997).

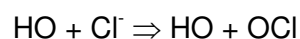
Es kommt zu einem Verschmelzen der Granula mit dem Phagosom. Dabei ergießen sich Lysozyme, Hydrolasen und Lactoferrin in die Vakuole, jedoch nicht in das Cytosol des neutrophilen Granulozyten. Zu diesem Zeitpunkt findet der sogenannte "respiratory burst" statt. Der Sauerstoffverbrauch steigt dabei auf ein Vielfaches an, da durch die folgende Reaktion Sauerstoff zu Superoxidanionen oxidiert wird:



Anschließend wird folgende Reaktion durch die Superoxiddismutase katalysiert



und Hydroxylradikale gebildet. Die MPO katalysiert jetzt die Reaktion:



KETTLE et al. (2001) weisen die starke Katalasefähigkeit der MPO nach und stellen folgende Reaktionsgleichung auf, die auch die Reversibilität dieser Vorgänge belegt:

Das Enzym reagiert mit H_2O_2 zu einem oxidationsfähigen Intermediärprodukt, das mit Compound (Cpd) I bezeichnet wird. Entweder kann durch H_2O_2 in einem 2-Elektronenschritt Cpd I zu MPO oder in einem Elektronenschritt zu Compound II reduziert werden. In diesem Vorgang wird Superoxid gebildet.

Diese Intermediärprodukte liegen meist nebeneinander vor und reagieren miteinander. Dies lässt vermuten, dass die k-Werte der einzelnen Reaktionsschritte vergleichbar sind (GHIBAUDI und LAURENTI, 2003).

KETTLE et al. (1997) beweisen in verschiedenen Untersuchungen, dass Superoxid nicht nur als Wasserstoffquelle dient, sondern auch direkt mit der MPO und ihren Produkten reagiert.

So wird aus MPO die Oxymyeloperoxidase (Cpd III). Bei hohen Superoxidkonzentrationen konnte in vitro die Chlorinierungsaktivität der MPO gehemmt werden. Dabei wurde weniger HOCl gebildet (WINTERBOURNE und KETTLE, 2004). Superoxid reagiert außerdem mit HOCl, so dass Hydroxylradikale entstehen. Dies ist allerdings nur eine von vielen möglichen Reaktionen im Neutrophilen, bei der nur geringe Mengen Hydroxylradikale entstehen. In wesentlich größeren Mengen entwickeln sich Tyrosylradikale, die zu Tyrosinperoxid und Dityrosin umgewandelt werden (WINTERBOURNE und KETTLE, 2003). Tyrosinperoxid ist ein metastabiler Oxidant, der zu einer schweren Schädigung der umliegenden Gewebe führen kann (FU et al., 1995). Es ist nicht vollständig geklärt, mit welchen weiteren Elementen es zu Reaktionen kommt und wie die Toxizität der Neutrophilen entsteht (WINTERBOURNE und KETTLE, 2004).

In den Neutrophilen werden die phagozytierten Bakterien durch die verschiedenen Enzyme, Radikale usw. zerstört. Die PhagozytENVakuole kann allerdings nicht aus dem neutrophilen Granulozyten entfernt werden. Ihre Membran wird nach wenigen Stunden durchlässig, so dass es zu einem Untergang des neutrophilen Granulozyten kommt (PETRIDES, 1998).

In einem osteoarthritischen Gelenk wandern durch die begleitende Synovialitis Lymphozyten und Plasmazellen ein (PEDERSEN et al., 1989; HULLAND, 1993). Diese Infiltration nimmt mit Fortschreiten der Erkrankung zu (LUST und SUMMERS, 1981; SMITH, 1997). Das Einwandern von neutrophilen Granulozyten wird nicht nur bei der septischen Arthritis, sondern auch bei OA beschrieben (GOLDBERG und COHEN, 1978; REVELL et al., 1988).

Im osteoarthritischen Gelenk kommt es zu einer Freisetzung von MPO und ihrem Produkt, der hypochlorigen Säure aus den zerstörten Phagosomen. In Untersuchungen wird aber auch eine aktive Sekretion in die Synovia beschrieben (WEISS, 1989; NURCOMBE et al., 1991). Nach EDWARDS (1988) liegt die MPO in der Synovia zum Teil auch in einer enzymatisch inaktiven Form vor.

Die MPO zerstört die Gelenkstrukturen an verschiedenen Stellen. Die HOCL führt zu einer Depolimerisation der Hyaluronsäure in der Synovia. Es kommt zu einem Viskositätsverlust der Synovia (BAKER, et al., 1989; GREEN et al., 1990). Dies konnte auch in vivo von LAMMER (2001) bestätigt werden, der bei verminderter Viskosität der Synovia eine erhöhte MPO-Konzentration nachgewiesen hat.

Die hypochlorige Säure greift direkt die N-Acetyl-Seitenketten der Proteoglykane und damit den Gelenkknorpel an. Es werden instabile Chloramine gebildet, die zu Acetat hydrolysiert werden (SCHILLER et al, 1996).

Die MPO oxidiert den α 1- Proteinaseinhibitor, der dadurch einen Komplex mit Ig A bildet. Dieser Komplex verliert die inhibierende Wirkung auf die Elastase, so dass der Knorpel

weiter geschädigt wird (SCOTT et al., 1999). LEFKOWITZ et al. (1999) haben in einer Studie nachgewiesen, dass die MPO die OA weiter fortschreiten lässt. Sie ist aber nicht der Auslöser des Prozesses.

In stark entzündeten Geweben konnten weitere Reaktionsprodukte der MPO nachgewiesen werden, das 5-Chlorouracil und das 5-Bromouracil. Das beweist, dass die MPO auch die DNA schädigen kann (HENDERSON et al., 2003).

In vitro konnte eine Hemmung des "respiratory burst" durch NSAIDS nachgewiesen werden, indem die Reaktion von Cpd I in Cpd II verhindert wird und es nicht zu einer Bildung von HOCl kommt (NEVE, 2001).

In der Humanmedizin wurde die MPO in entzündeten Geweben bestimmt. ZAMBUCCHI et al. (1989) geben eine Konzentration von 150 nm an, während andere Autoren von 20 – 45 units/ml ausgehen (BRADLEY et al., 1988). In der Synovia rheumatoider Gelenke wurden Konzentration der inaktiven MPO von 16 – 29 µg/ml gemessen (EDWARDS et al., 1988).

Bisherige Untersuchungen konnten eine erhöhte Aktivität der MPO in der Synovia osteoarthritischer Gelenke des Hundes beweisen. Die Aktivität war 25 bis 40-fach erhöht (LAMMER, 2001). SPELLMEYER (2003) fand in ihrer Untersuchung keine Korrelation zwischen der MPO-Aktivität und dem klinischen Erscheinungsbild.