

Aus der Klinik für Rheumatologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Jörg Distler

**Einfluss von Cannabinoid-Rezeptor-Liganden auf die Antikörper-
und Interleukin-Produktion von mononukleären Zellen des
peripheren Blutes allein und in Ko-Kultur mit Synovialfibroblasten
aus Patienten mit rheumatoider Arthritis**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Eva Constant

2025

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.:

Dekan/in: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter/in: PD Dr. rer. nat. Torsten Lowin

Zweitgutachter/in: Prof. Dr. rer. nat. Hans Neubauer

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Lowin T, Tigges-Perez MS, Constant E, Pongratz G. (2023), Anti-Inflammatory Effects of Cannabigerol in Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts and Peripheral Blood Mononuclear Cell Cultures Are Partly Mediated by TRPA1. International Journal of Molecular Sciences, Vol. 24, S. 855

Zusammenfassung

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, die durch eine persistierende Synovialentzündung, eine fortschreitende Gelenkdestruktion sowie eine Fehlregulation sowohl der angeborenen als auch der adaptiven Immunantwort gekennzeichnet ist. Neben Immunzellen wie B- und T-Lymphozyten nehmen Synovialfibroblasten im Gewebe von Patienten mit rheumatoider Arthritis eine Schlüsselrolle in der Pathogenese ein. Sie setzen proinflammatorische Mediatoren frei und tragen dadurch wesentlich zur Aufrechterhaltung des entzündlichen Milieus im Gelenk bei. In der vorliegenden Arbeit wurde die Antikörper- und Interleukinproduktion peripherer mononukleärer Blutzellen (PBMCs) gesunder Spender untersucht und mit RASFs in Ko-Kultur verglichen. Die Zellen wurden mit anti-IgM, anti-CD3, anti-CD28 und Interferon- γ (IFN- γ) stimuliert und zusätzlich verschiedenen CB₁- und CB₂-Liganden und Rimonabant ausgesetzt. Anschließend wurden die Konzentrationen von Interleukin (IL-) 6, IL-10, Tumornekrosefaktor- α , Immunglobulin M und G mittels Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) quantifiziert. Die Ergebnisse zeigten, dass RASFs im Ko-Kultur-Modell eine modulierende Wirkung auf PBMCs ausüben, die mit einer Reduktion der B- und T-Zell-vermittelten Antikörper- und Zytokinproduktion assoziiert ist. Die alleinige Modulation durch CB₁- oder CB₂-Agonisten führte in dieser Arbeit zu keinen signifikanten Veränderungen in der Antikörper- oder Zytokinfreisetzung. Dagegen zeigte der inverse CB₁-Agonist Rimonabant in der RASF-Ko-Kultur einen deutlichen Effekt. Unter Stimulation mit anti-CD3/CD28/IgM wurde die suppressive Wirkung der RASFs auf die IgM-Produktion aufgehoben. Zudem führte die kombinierte Behandlung mit Rimonabant und dem CB₁-Agonisten ACEA unter Stimulation mit anti-CD3/CD28 oder anti-CD3/CD28/IgM zu einer verstärkten IL-6-Produktion.

Die vorliegenden Ergebnisse unterstreichen die zentrale Rolle von RASFs in der Immunmodulation sowie das potenzielle, bislang jedoch unzureichend verstandene, therapeutische Potenzial der Cannabinoid-Rezeptor (CB)-vermittelten Signalwege. Insbesondere die durch Rimonabant beobachteten Effekte auf Antikörper- und Zytokinproduktion weisen darauf hin, dass eine weiterführende, orientierte Untersuchung der interaktiven Wirkung zwischen CB-Rezeptoren notwendig ist, um gezielte und effektive Therapieansätze für die RA zu entwickeln.

Summary

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory autoimmune disease characterized by persistent synovial inflammation, progressive joint destruction, and dysregulation of both innate and adaptive immune responses. In addition to immune cells such as B and T lymphocytes, synovial fibroblasts derived from RA patient tissue play a key role in pathogenesis. They release pro-inflammatory mediators and thereby substantially contribute to the maintenance of the inflammatory milieu within the joint.

In the present work, the antibody and interleukin production of peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from healthy donors was investigated and compared with PBMCs co-cultured with RASFs. Cells were stimulated with anti-IgM, anti-CD3, anti-CD28, and Interferon- γ (IFN- γ), and additionally exposed to different CB₁ and CB₂ ligands. Subsequently, the concentrations of Interleukin (IL)-6, IL-10, Tumor necrosis factor- α , Immunoglobulin M, and Immunoglobulin G were quantified using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

The results demonstrated that RASFs exert a modulatory effect on PBMCs in the co-culture model, which was associated with a reduction in B- and T-cell-mediated antibody and cytokine production. Modulation by CB₁- or CB₂-agonists alone did not result in significant alterations in antibody or cytokine release. In contrast, the inverse CB₁ agonist rimonabant displayed a pronounced effect in the RASF co-culture. Upon stimulation with anti-CD3/CD28/IgM, the suppressive effect of RASFs on IgM production was abrogated. Furthermore, combined treatment with rimonabant and the CB₁ agonist ACEA under stimulation with either anti-CD3/CD28 or anti-CD3/CD28/IgM led to an enhanced IL-6 production.

These findings highlight the central role of RASFs in immunomodulation as well as the potential, though insufficiently understood, therapeutic relevance of cannabinoid (CB) receptor-mediated signaling pathways. In particular, the effects observed with rimonabant on antibody and cytokine production indicate that further targeted investigation of the interactive functions of CB receptors is warranted to develop specific and effective therapeutic approaches for RA.

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACEA	Arachidonic-2'chloroethylamid
ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Peptide
ACR	American College of Rheumatology
AEA	Anandamid (auch: Arachidonylethanolamid)
AICAR-Transformylase	5-Aminoimidazole-4-carboxamide Ribonucleotide-Transformylase
2-AG	2-Arachidonoyl Glycerol
α-SMA	Alpha Smooth Muscle Actin
BAFF	B cell activating factor
Bcl-2	B-cell lymphoma 2
BCR	B-Zell-Rezeptor
Bregs	regulatorischen B-Zellen
cAMP	zyklisches Adenosinmonophosphat
CB	Cannabinoid-Rezeptor
CBD	Cannabidiol
cGMP	zyklisches Guanosinmonophosphat
CRP	C-reaktives Protein
DAS28	Disease Activity Score in 28 joints
DMARDs	Disease-Modifying

	Antirheumatic Drugs
DMSO	Dimethylsulfoxid
EC	Endocannabinoide
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
ERK	Extracellular signal-regulated kinases
EULAR	European League Against Rheumatism
EZM	Extrazelluläre Matrix
FAAH	Fatty acid amide hydrolase
FACS	Fluorescent-activated cell sorting
FBS	Fetal Bovine Serum
FLS	Fibroblast-like synoviocyt
FOX3p	Forkhead box P3
GPCR	G-Protein-coupled receptor
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
IDO1	Indoleamin-2,3-Dioxygenase 1
IFN-γ	Interferon-γ
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
iNOS	Induzierbare NO-Synthase
JAK	Januskinase
MAGL	Monoacylglycerollipase
MAPK	Mitogen-aktivierte Proteinkinase
MHC	Major Histocompatibility Complex

MMP	Matrixmetalloproteinase
MTX	Methotrexat
NF-κB	Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells
NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NO	Stickstoffmonoxid
PAMPS	Pathogen associated molecular patterns
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell
PG	Prostaglandin
PKA	Proteinkinase A
PKG	Proteinkinase G
PMSF	Phenylmethanesulfonylfluorid
RANKL	Receptor-Activator-of-Nuclear-Factor-κB Ligand
RA	Rheumatoide Arthritis
RASF	Rheumatoid arthritis synovial fibroblast
RF	Rheumafaktor
RORγt	Retinoid-related orphan receptor-γ t
TIMP-1	Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1
Treg	Regulatorische T-Zelle
SASP	Senescence-associated secretory phenotype

SD	Standardabweichung
SDAI	Simple Disease Activity Index
SF	Synovialfibroblasten
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
THC	Tetrahydrocannabinol
TLR	Toll-like-Rezeptor
TMB	Tetramethylbenzidin
TGF-β	Transforming Growth Factor- β
TNF-α	Tumornekrosefaktor- α
Th1-Zellen	Typ-1-Helferzellen
Th2-Zellen	Typ-2-Helferzellen
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule 1
VEGF	Vascular Endothelial Growth Facto

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Summary	II
Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	1
1.1 Die rheumatoide Arthritis – Einführung und Epidemiologie	1
1.2 Pathogenese der RA	1
1.2.1 Synovialgewebe in der RA	2
1.2.2. Zytokine	3
1.2.2.1 IFN- γ	3
1.2.2.2 TNF- α	3
1.2.2.3 IL-6	4
1.2.2.4 IL-10	5
1.2.3 Die T-Zell-vermittelte Immunantwort bei der RA	6
1.2.4 Die B-Zell-vermittelte Immunantwort bei der RA	6
1.2.4.1 Autoantikörper-Produktion	7
1.3 Therapie der RA	7
1.3.1 Konventionelle synthetische DMARDs	8
1.3.2 Biologische und zielgerichtete DMARDs	9
1.3.3 Therapierefraktäre RA	9
1.4 Phytocannabinoide, Synthetische Cannabinoide und Endocannabinoide	10
1.4.1 Das Endocannabinoid-System	11
1.4.2 Cannabinoide in der Medizin	12
1.5 Ziel der Arbeit	13
2. Materialien und Methoden	14
2.1 Materialien	14
2.1.1 Tabelle 1 Geräte	14
2.1.2 Tabelle 2 Medien und Zusätze	15
2.1.3 Tabelle 3 Stimulantien	16
2.1.4 Tabelle 4 Chemikalien	17
2.1.5 Tabelle 5 Erstantikörper – Capture-Antikörper	18
2.1.6 Tabelle 6 Zweitantikörper – Detektion-Antikörper	18
2.1.7 Tabelle 7 Standard ELISA	18
2.1.8 Verbrauchsmaterialien	19
2.2 Methoden	19
2.2.1 Gewinnung von peripheren mononukleären Zellen (engl.: Peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)	19
2.2.2 Gewinnung von Synovialfibroblasten	19

2.2.3 Stimulation	20
2.2.4 ELISA (engl.: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)	22
2.2.5 Zytokin-Produktion	22
2.2.6 Antikörper-Produktion.....	22
2.3 Statistische Auswertung.....	23
2.4. Anwendung von KI-generierten Modellen als Hilfsmittel.....	23
3. Ergebnisse	24
3.1 Einfluss von CB ₁ - und CB ₂ -Liganden auf die Interleukin-Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs	24
3.1.1 IL-6-Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs unter verschiedenen Stimulationsbedingungen mit CB ₁ -Liganden.....	24
3.1.1.1 Einfluss von RASFs auf die IL-6-Produktion von PBMCs.....	27
3.1.2 IL-6-Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs unter verschiedenen Stimulationsbedingungen mit CB ₂ -Liganden.....	27
3.1.2.1 Einfluss von RASFs auf die IL-6-Produktion von PBMCs.....	31
3.1.3 IL-10-Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs unter verschiedenen Stimulationsbedingungen	32
3.1.3.1 Einfluss von RASFs auf die IL-10-Produktion von PBMCs	33
3.1.4 TNF- α -Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs unter verschiedenen Stimulationsbedingungen	34
3.2 Einfluss von CB ₁ - und CB ₂ -Liganden auf die Antikörper-Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs	35
3.2.1 IgM-Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs unter verschiedenen Stimulationsbedingungen mit CB ₁ -Liganden.....	35
3.2.1.1 IgM-Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs unter verschiedenen Stimulationsbedingungen mit CB ₂ - Liganden	38
3.2.1.2 Einfluss von RASFs auf die IgM-Produktion von PBMCs.....	41
3.2.2 IgG-Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs unter verschiedenen Stimulationsbedingungen mit CB ₁ -Liganden.....	42
3.2.2.1 IgG-Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs unter verschiedenen Stimulationsbedingungen mit CB ₂ - Liganden	43
3.2.2.2 Einfluss von RASFs auf die IgG-Produktion von PBMCs.....	45
3.3 Supplementäre Ergebnisse.....	46
3.3.1 TNF- α -Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs	46
3.3.2 IL-10-Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs	48
3.3.3 IgG-Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs.....	50
3.3.4 IgM-Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs	52
3.3.5 IL-6-Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs	54

4. Diskussion	56
4.1 Vergleich Synovialfibroblasten-Ko-Kultur und PBMC-Monokultur.....	56
4.1.1 Zytokin-Produktion	56
4.1.1.1 IL-6	56
4.1.1.2 IL-10	57
4.1.2 Antikörper-Produktion.....	59
4.1.2.1 IgM und IgG.....	59
4.2 Vergleich zwischen CB ₁ und CB ₂ -Modulation	60
4.2.1 CB ₁ -Modulation	60
4.2.1.1 IL-6-Produktion	60
4.2.1.2 IgM-Produktion	61
4.2.2 CB ₂ -Modulation	62
4.2.2.1 Zytokin-Produktion.....	62
4.2.2.2 Antikörper-Produktion	64
4.2.2.3 IgG-Produktion	65
5. Limitationen	66
6. Quellenverzeichnis	68
Danksagung	86

1. Einleitung

1.1 Die rheumatoide Arthritis – Einführung und Epidemiologie

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, die durch eine progrediente Zerstörung der Gelenkstrukturen gekennzeichnet ist (Robinson DR 1975).

Klinisch manifestiert sich die Erkrankung typischerweise in Form rezidivierender Schübe mit Gelenkschwellung, Rötung und Überwärmung. Zusätzlich treten häufig Weichteilschwellungen sowie Entzündungen periartikulärer Sehnen- und Bandstrukturen auf (Boer AC 2020, Irina Gessl 2021). Im chronischen Verlauf kann es zu irreversiblen Gelenkdeformitäten und Muskelatrophien kommen (Casanova-Vallve N 2020).

In bestimmten Fällen kommt es zudem zu extraartikulären Manifestationen, etwa einer entzündlichen Beteiligung innerer Organe wie Herz (Perikarditis) und Lunge (Pleuritis) (Votano 2017, Mori K 2018, Kanako Nonaka 2023, Ramsha Abbas 2024).

Mit einer Prävalenz von 0,8 bis 1,2% gehört die RA zu den häufigsten entzündlichen Gelenkserkrankungen (Albrecht K 2023). Frauen erkranken zwei bis dreimal häufiger an der rheumatoiden Arthritis als Männer (Schmidt CO 2020). Der Erkrankungsgipfel bei Frauen liegt zwischen dem 55. und 64. Lebensjahr, während Männer im Durchschnitt etwas später, meist zwischen dem 65. und 74. Lebensjahr, erkranken (Symmons D 2002, Zink 2016, Albrecht K 2023).

1.2 Pathogenese der RA

Die Pathogenese der RA beruht auf einem komplexen Zusammenspiel genetischer Prädispositionen und erworbener Faktoren, zu denen unter anderem Umweltreize und immunologische Fehlregulationen zählen. Eine zentrale Rolle kommt dabei der Interaktion von Immunzellen mit dem Synovialgewebe zu, das nicht nur als aktiver Entzündungsort fungiert, sondern auch die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine maßgeblich beeinflusst (Bartok B 2010, Li F 2019). Diese Zytokine steuern die Aktivierung weiterer Immunzellen, fördern die entzündungsbedingte Gewebeerstörung und wirken zusammen mit einer gesteigerten Bildung pathogener Autoantikörper wesentlich an der Aufrechterhaltung und Verstärkung der chronischen Gelenkentzündung mit (Sokolova 2022, Soussi BG 2024).

1.2.1 Synovialgewebe in der RA

Die Membrana synovialis bildet als Teil der Gelenkinnenhaut eine epithelähnliche Schicht, welche den Gelenkknorpel umgibt. Histologisch lässt sich diese in eine Intima- und eine Subintima-Schicht gliedern. Synovialfibroblasten stellen die Hauptstromazellen der Synovialmembran dar und sind wesentlich an der Synthese der extrazellulären Matrix (EZM) sowie der Synovialflüssigkeit beteiligt, unter anderem durch die Produktion von Hyaluronsäure und Glykoproteinen (C. 2017). Bei der RA führen epigenetische Veränderungen neben einer verstärkten Proliferation der Synovialfibroblasten zur Differenzierung in sogenannte fibroblastenähnliche Synoviozyten (FLS), die sich primär in der Intimaschicht der Membran finden (Li F 2019). Diese Zellen zeichnen sich durch die Produktion proinflammatorischer Zytokine, wie Interleukin-6 (IL-6), sowie durch die Freisetzung matrixabbauender Enzyme wie Matrixmetalloproteinasen (MMP) aus, die zu einer fortschreitenden Zerstörung des Gelenkgewebes beitragen (Bartok B 2010).

Ein weiterer zentraler pathophysiologischer Mechanismus in der RA ist die Differenzierung von Monozyten zu Makrophagen-ähnlichen Zellen im entzündeten Synovialgewebe. Proinflammatorische Mediatoren wie Chemokin CCL2 und Interferon- γ (IFN- γ) fördern die Rekrutierung von Monozyten und deren Umwandlung in M1-ähnliche Makrophagen (Rana AK 2018). Dieser Prozess erfolgt unter anderem über die Aktivierung des STAT1 (engl.: Signal Transducer and Activator of Transcription 1) - und NF- κ B (engl.: Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) -Signalwegs (Kovarik P 1998, Danning CL 2000). Die resultierenden Makrophagen produzieren hohe Mengen proinflammatorischer Zytokine, darunter IL-1 β , IL-6 und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), was zur weiteren Rekrutierung von Immunzellen und Aufrechterhaltung der entzündlichen Reaktion beiträgt (Kulakova K 2024).

Sowohl FLS als auch Makrophagen-ähnliche Zellen weisen ein aggressives, invasives Verhalten auf. Ihre Interaktion mit anderen Immunzellen, etwa über die Expression von Zelladhäsionsmolekülen wie VCAM-1 (engl. Vascular cell adhesion molecule 1) auf fibroblasten-ähnlichen Zellen (engl. Fibroblast-like synoviocyte, FLS), erleichtert die Infiltration weiterer Immunzellen in das Gewebe (GS 1996). Aufgrund ihrer verlängerten Lebensdauer und Apoptoseresistenz tragen diese Zellen wesentlich zur Persistenz der Entzündungsreaktion bei (Blasi A 2011, Li F 2019).

1.2.2. Zytokine

Die Entstehung der RA und deren Krankheitsaktivität sind abhängig von autoreaktiven B- und T-Zellen, Makrophagen und Synovialfibroblasten. Alle beteiligten Zelltypen produzieren Zytokine, die die Entzündungsreaktion aufrechterhalten. Darunter fallen IFN- γ , TNF- α , IL-6 und IL-10 (Katsikis PD 1994, Kondo N 2021).

1.2.2.1 IFN- γ

Interferon- γ (IFN- γ) wird primär von T-Helferzellen des Typs 1 (Th1), aber auch von dendritischen Zellen, Natürliche-Killer (NK)-Zellen, sowie CD8⁺-zytotoxischen T-Zellen produziert (Frucht DM 2001, Chin A 2025). Die Ausschüttung von IFN- γ führt zur Aktivierung von Makrophagen und Synovialfibroblasten, wodurch diese Zellen vermehrt proinflammatorische Zytokine und Chemokine wie Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6) und CXCL9 produzieren (Ridley MG 1986, Dolhain RJ 1996). In der Folge kommt es zur Freisetzung von Matrixmetalloproteinasen, die eine Zerstörung des Gelenkgewebes sowie die Rekrutierung weiterer Immunzellen in das entzündete Areal begünstigen (Han YP 2001, McInnes 2007, Smolen JS 2018). Darüber hinaus induziert IFN- γ direkt die Expression von Molekülen des Haupthistokompatibilitätskomplexes der Klasse II (MHC-Klasse-II) auf FLS, wodurch diese Zellen die Fähigkeit zur Antigenpräsentation erlangen (Boots AM 1994). Hierüber können FLS als antigenpräsentierende Zellen aktiv an der Entzündungsreaktion teilnehmen.

1.2.2.2 TNF- α

Dem proinflammatorischen Zytokin Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) kommt aufgrund seiner Überexpression im Gelenkgewebe von Patient:innen mit RA eine zentrale Rolle in der Pathogenese der Erkrankung zu (Medzhitov R 2009, Moelants EA 2013). TNF- α wird überwiegend von Makrophagen-ähnlichen Zellen, aber auch von natürlichen Killerzellen sowie aktivierten T- und B-Lymphozyten produziert (Brennan FM 2008). Es fördert direkt sowie indirekt über die Induktion des Receptor-Activator-of-Nuclear-Factor- κ B Ligand (RANKL) die Differenzierung von Osteoklasten und trägt dadurch wesentlich zur Destruktion von Knochen bei (Kobayashi K 2000, Romas E 2002). Darüber hinaus induziert TNF- α die Freisetzung weiterer proinflammatorischer Zytokine, darunter Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-1 (IL-1), sowie Chemokine, was die Rekrutierung von Leukozyten in das Synovialgewebe begünstigt (Brennan FM 1989, Morel JC 2001, Brennan FM 2008).

Aufgrund seiner pathophysiologischen Bedeutung wurde TNF- α als therapeutisches Ziel in der Behandlung der RA etabliert. Ein Beispiel hierfür ist der monoklonale Antikörper Infliximab, der durch Blockade der TNF-Rezeptoren 1 und 2 die Zytokinproduktion und Gelenkdestruktion signifikant reduziert (Charles P 1999, Lin YJ 2020, OpenAI 2025).

Ein weiterer zentraler immunologischer Mechanismus in der Pathogenese der RA ist die Differenzierung naiver CD4⁺-T-Helferzellen in Th17-Zellen, ein Prozess, der maßgeblich durch proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-1 β (IL-1 β) und Transforming Growth Factor- β (TGF- β) gefördert wird. Neben seinen direkten proinflammatorischen Effekten trägt Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) entscheidend zur Etablierung dieses Th17-Phänotyps bei (OpenAI 2025). Über die Aktivierung von Monozyten und Makrophagen induziert TNF- α die Sekretion von IL-6 und IL-1 β , die wiederum über den STAT3- und ROR γ t (engl.: Retinoid-related orphan receptor- γ t)-Signalweg die Differenzierung von Th17-Zellen fördern (Zheng Y 2014). Die so gebildeten Th17-Zellen produzieren Interleukin-17 (IL-17), das wiederum die Ausschüttung weiterer proinflammatorischer Mediatoren wie TNF- α , IL-6 und Chemokin CXCL1 induziert und zur erneuten Rekrutierung von Immunzellen in das entzündete Gelenkgewebe beiträgt (Shen F 2008, Jang S 2022). IL-17 aktiviert fibroblastenähnliche Synoviozyten (FLS) und steigert deren Überlebens- und Regenerationsfähigkeit unter anderem durch die Induktion einer Bcl-2 (engl.: B-cell lymphoma 2) -vermittelten Autophagie (Bartok B 2010, Lee SY 2013, Chen XX 2023). Dieser Effekt wird durch IL-17-induzierten mitochondrialen Stress noch einmal verstärkt (Kim EK 2017). Darüber hinaus stimuliert IL-17 ebenfalls die RANKL-Expression und beteiligt sich wie TNF- α an der Osteoklasten-Differenzierung und damit an der gelenkdestruierenden Komponente der RA (Kyoung-Woon Kim 2015).

1.2.2.3 IL-6

Interleukin-6 (IL-6) wird neben Synovialfibroblasten auch von dendritischen Zellen, Makrophagen und T- und B-Lymphozyten produziert (Avanzi GC 1989, de Gruijter NM 2022). IL-6 wirkt nicht nur proinflammatorisch, etwa durch die Induktion weiterer inflammatorischer Zytokine, sondern nimmt auch eine zentrale regulatorische Funktion in der Modulation der Immunantwort bei RA ein. Wie bereits beschrieben, reguliert IL-6 die Differenzierung von CD4⁺-T-Zellen zu proinflammatorischen Th17-Zellen und wirkt gleichzeitig supprimierend auf regulatorische T-Zellen (Tregs).

In Kombination mit TGF- β unterdrückt IL-6 über den STAT3-Signalweg die Expression des Transkriptionsfaktors Forkhead box P3 (Foxp3), der für die Differenzierung und Funktion von Tregs essenziell ist. Die Reduktion von Foxp3 führt zur Aufhebung der Foxp3-vermittelten Hemmung von ROR γ t, was die Umwandlung von regulatorischen T-Zellen zu Th17-Zellen begünstigt (Ziegler SF 2009, Wang M 2013). Damit beeinflusst IL-6 das Gleichgewicht zwischen proinflammatorischen Th17-Zellen und immunsuppressiven Tregs zugunsten einer verstärkten Entzündungsreaktion. Über die IL-6-vermittelte Förderung der Th17-Antwort trägt IL-6 zudem indirekt zur Osteoklastogenese bei, da Th17-Zellen die Expression von RANKL stimulieren (Kotake S 1999).

Darüber hinaus aktiviert IL-6 FLS und induziert die Produktion matrixabbauender Enzyme wie Matrixmetalloproteasen, wodurch der entzündliche Gewebeabbau im Gelenk weiter vorangetrieben wird (Bartok B 2010).

Ein weiterer pathophysiologisch relevanter Effekt von IL-6 besteht in der Induktion der Expression des Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF). VEGF fördert die Angiogenese, stabilisiert das endotheliale Gefäßbett und unterstützt die Migration von Immunzellen in das Synovialgewebe (Nakahara H 2003).

1.2.2.4 IL-10

Interleukin-10 gilt als anti-inflammatorisches Zytokin und wird von dendritischen Zellen, B-Zellen, regulatorischen T-Zellen und Makrophagen produziert (Katsikis PD 1994, Ouyang W 2011, Iyer SS 2012). Eine besondere Rolle wird vor allem IL-10 produzierenden regulatorischen B-Zellen (Bregs) in der Pathogenese der RA zugeschrieben. Hierzu zählen unter anderem CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi} Bregs. Neben der Produktion von IL-10 hemmen sie die T-Zell-vermittelte Expression von inflammatorischen Zytokinen, wie IFN- γ und IL-21. Epigenetische Veränderungen führen bei der rheumatoiden Arthritis zu einer verminderten Expressionsrate, sodass CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi} Bregs ihren regulatorischen Funktionen nicht nachkommen können (Flores-Borja F 2013).

IL-10 hemmt die IFN- γ -induzierte Expression von MHC-II-Molekülen auf Synovialfibroblasten. Weiterhin wird die Expression der Oberflächenproteine VCAM-1 und ICAM-1 (engl.: Intercellular Adhesion Molecule 1) auf Synovialfibroblasten gehemmt (Kawakami A 1997). Hierdurch wird die Antigenpräsentation und T-Zell-Aktivierung blockiert. Außerdem vermindert es durch die Hemmung der IL-33-Produktion die Makrophagen-induzierte Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen (Chen S 2017).

Eine weitere epigenetische Veränderung führt zu einer verminderten IL-10-Expression, wodurch sich das TNF- α /IL-10-Verhältnis zugunsten proinflammatorischer Signale verschiebt. Die daraus resultierende erhöhte Ratio stabilisiert das entzündungsfördernde Milieu und begünstigt die Persistenz der Entzündung (Antoniv TT 2006).

1.2.3 Die T-Zell-vermittelte Immunantwort bei der RA

Die RA ist charakterisiert durch eine komplexe Fehlsteuerung adaptiver Immunantworten, bei der T-Zellen eine zentrale Rolle in Initiation und Aufrechterhaltung der chronischen Gelenkentzündung einnehmen. Insbesondere CD4⁺-T-Zellen, vor allem Th1- und Th17-Subpopulationen, sind in der entzündeten Synovia stark angereichert und produzieren proinflammatorische Zytokine wie IFN- γ , IL-17, IL-6 und TNF- α (García-Arellano S 2018, Aldridge J 2020). Diese fördern die Aktivierung von Makrophagen, Synovialfibroblasten und Osteoklasten, was in vermehrter Ausschüttung matrixabbauender Enzyme und gesteigerter Knochenresorption resultiert (Brennan FM 1989, Kotake S 1999, Bartok B 2010). Desweiteren sind T-Zellen, unter anderem CD4- und CD8-T-Zellen, in der Lage Synovialfibroblasten direkt zu aktivieren (Yamamura Y 2001).

Tregs, die unter physiologischen Bedingungen entzündungshemmend wirken, weisen in der RA quantitative und qualitative Defizite auf. Wie in 1.2.2.3 beschrieben, führt die instabile Fox3p-Expression dazu, dass Tregs die übermäßige Effektor-T-Zell-Aktivität nicht ausreichend kontrollieren können (Antoniv TT 2006, Ziegler SF 2009). Diese Dysfunktion begünstigt insbesondere die Expansion und Aktivität von Th17-Zellen, die durch die Produktion von IL-17 proinflammatorische Signalwege verstärken, die Rekrutierung weiterer Immunzellen fördern und zur Gewebeerstörung beitragen.

1.2.4 Die B-Zell-vermittelte Immunantwort bei der RA

Die B-Zell-vermittelte Immunantwort spielt eine zentrale Rolle bei der Entstehung und Aufrechterhaltung der RA. Neben der Produktion von Autoantikörpern durch Plasmazellen fungieren B-Zellen als antigenpräsentierende Zellen, die die T-Zell-Antwort aktivieren. Darüber hinaus produzieren sie selbst proinflammatorische Zytokine, wie IL-6 und TNF- α , die die Entzündungsreaktion aufrechterhalten (Bugatti S 2014). Die therapeutische Relevanz der B-Zell-Antwort zeigt sich in der erfolgreichen Anwendung von B-Zell-depletierenden Therapien, wie Rituximab, einem anti-CD20-Antikörper (Edwards JC 2004).

1.2.4.1 Autoantikörper-Produktion

50-80% der Patienten mit RA bilden Autoantikörper aus (seropositive Arthritis) (Sokolova 2022, Soussi BG 2024). Verschiedene Mechanismen führen bei seropositiven Patienten der RA zur Aktivierung autoreaktiver B-Zellen und Plasmazellen, die Autoantikörper produzieren. Deren Titer korreliert mit der Zahl an löslichem CD40-Liganden, der im Rahmen der RA verstärkt gebildet wird und ko-stimulatorisch auf die B-Zell-Aktivierung wirkt (MacDonald KP 1997, Habets KL 2015, Mabrouk M 2025).

Zu den diagnostisch relevantesten Autoantikörpern bei RA zählen der Rheumafaktor (RF) sowie die Antikörper gegen citrullinierte Proteine/Peptide (ACPA). Rheumafaktor-Antikörper erkennen den Fc-Teil von Immunglobulin G (IgG) und gehören zu den frühesten entdeckten Autoantikörpern im Zusammenhang mit der RA (van Delft MAM 2020, Sokolova 2022). RF kann verschiedenen Immunglobulinklassen angehören, wobei IgM-RF in der Primärantwort besonders häufig auftritt. Im Verlauf der Immunantwort entwickeln sich durch somatische Hypermutation IgM-RF mit erhöhter Affinität (de Brito Rocha S 2019). Unter den bekannten Isotypen – IgM, IgG, IgA und IgE – ist IgM-RF der am häufigsten untersuchte (Motta F 2023). Obwohl der Rheumafaktor eine vergleichsweise hohe Sensitivität aufweist, sind ACPA-Antikörper deutlich spezifischer für die Diagnose der RA, mit einer Spezifität von bis zu 98–99 % (Rönnelid J 2021). ACPA richten sich gegen citrullinierte Autoantigene, wie z. B. Fibrinogen oder Kollagen Typ II, deren Citrullinierung im Rahmen der Entzündungsprozesse in der Synovia erfolgt (Schellekens GA 1998).

1.3 Therapie der RA

Die RA stellt eine chronisch-progrediente, derzeit nicht heilbare Autoimmunerkrankung dar. Ziel der Therapie ist daher nicht die Heilung, sondern das frühzeitige Erreichen und langfristige Erhalten einer Remission, um entzündliche Gelenkveränderungen, strukturelle Schäden und systemische Komplikationen zu vermeiden. Dieses therapeutische Vorgehen basiert auf dem *Treat-to-Target*-Prinzip, das in den Leitlinien der EULAR (European League Against Rheumatism) und des ACR (American College of Rheumatology) verankert ist (Smolen JS 2020). Die Umsetzung des *Treat-to-Target*-Ansatzes erfordert eine regelmäßige Erfassung der Krankheitsaktivität durch standardisierte

Messinstrumente. Hierzu zählen insbesondere der *Disease Activity Score in 28 joints* (DAS28) sowie der *Simple Disease Activity Index* (SDAI) (van Riel PL 2016). Eine Remission nach SDAI-Kriterien ist definiert als ein Wert $< 3,3$. In die Berechnung fließen die Anzahl schmerzhafter und geschwollener Gelenke, die Einschätzung durch Arzt und Patient sowie der C-reaktive Proteinwert (CRP) ein (Felson DT 2011). Ein entscheidender Faktor für den Therapieerfolg ist der frühzeitige Therapiebeginn unmittelbar nach Diagnosestellung. Die medikamentöse Basistherapie umfasst den Einsatz krankheitsmodifizierender antirheumatischer Substanzen (DMARDs, engl. *Disease-Modifying Antirheumatic Drugs*), mit dem Ziel, die Entzündungsaktivität zu kontrollieren und strukturelle Gelenkschäden zu verhindern (Smolen JS 2020, OpenAI 2025).

1.3.1 Konventionelle synthetische DMARDs

Die medikamentöse Therapie der RA wird in der Regel mit einer Monotherapie unter Verwendung eines konventionellen langwirksamen Basistherapeutikums (engl.: conventional synthetic DMARD; csDMARD) eingeleitet. Als Mittel der ersten Wahl gilt hierbei Methotrexat (MTX), das aufgrund seiner klinischen Wirksamkeit und günstigen Nutzen-Risiko-Bilanz als Goldstandard in der initialen RA-Therapie angesehen wird (Smolen JS 2017) (OpenAI 2025).

Die antiinflammatorische Wirkung von MTX in der RA beruht maßgeblich auf der Hemmung des Enzyms 5-Aminoimidazole-4-carboxamide Ribonucleotide-Transformylase (AICAR-Transformylase) (J E Baggott 1986). Dies führt zur intrazellulären Akkumulation von AICAR, was wiederum den Abbau von Adenosin hemmt. Der resultierende Anstieg extrazellulären Adenosins entfaltet über die Aktivierung des Adenosin-A_{2A}-Rezeptors auf Immunzellen wie Monozyten und Lymphozyten eine immunsuppressive Wirkung (Cronstein BN 1993) (OpenAI 2025).

Trotz der hohen Wirksamkeit von MTX kann die Therapie mit relevanten Nebenwirkungen einhergehen. Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen zählen gastrointestinale Beschwerden, Infektionen, Nephrotoxizität, Hepatotoxizität sowie hämatologische Störungen (Salliot C 2009). Die gleichzeitige Gabe von Folsäure kann das Nebenwirkungsprofil deutlich verbessern, jedoch brechen dennoch etwa 20–30 % der Patient:innen die Behandlung innerhalb des ersten Jahres aufgrund therapieassoziierter Nebenwirkungen ab (Wang W 2018). Als Alternativen zu MTX stehen weitere konventionelle synthetische DMARDs (engl.: conventional synthetic DMARD; csDMARDs) wie Sulfasalazin oder Leflunomid zur Verfügung (Smolen JS 2020). Die Wirksamkeit der Therapie sollte

gemäß den EULAR-Empfehlungen regelmäßig überprüft werden, idealerweise im Abstand von drei Monaten, unter Anwendung validierter Instrumente zur Messung der Krankheitsaktivität. Bei unzureichendem Therapieansprechen sollte spätestens sechs Monate nach Therapiebeginn eine Intensivierung erfolgen – entweder durch eine Kombination mehrerer csDMARDs oder durch die Hinzunahme eines biologischen oder zielgerichteten synthetischen DMARDs (engl.: targeted synthetic DMARD; tsDMARD) (Gerd R Burmester 2017, Smolen JS 2020).

1.3.2 Biologische und zielgerichtete DMARDs

Der Einsatz von biologischen und zielgerichteten DMARDs soll, wenn keine Kontraindikationen bestehen, in Kombination mit MTX erfolgen. Dabei ist die Effektivität beider Therapeutika-Klassen den Leitlinien nach gleichgestellt (Smolen JS 2020).

Bei den biologischen DMARDs unterscheidet man die TNF- α -Inhibitoren, IL-6-Rezeptor-Antagonisten, B-Zell-depletierende Agenzien, T-Zell-Ko-Stimulationsblocker und IL-1-Inhibitoren. Wenn eine Kontraindikation gegen die Kombinationstherapie mit MTX besteht, zeigen IL-6-Rezeptor-Inhibitoren, wie Tocilizumab, gute Ergebnisse in dem Einsatz als Monotherapeutikum (Smolen JS 2020).

Unter den zielgerichteten DMARDs versteht man die Janus-Kinase-Inhibitoren (JAK-Inhibitoren). Hierzu zählen unter anderem Baricitinib, Tofacitinib und Filgotinib. Sie wirken über Hemmung des JAK-STAT-Signalweges unter anderem hemmend auf die Zytokinausschüttung (EH 2019). Zu den Nebenwirkungen gehören neben einem beschriebenen Infektionsrisiko für Herpes Zoster, ein erhöhtes Risiko für thrombembolische und kardiovaskuläre Ereignisse. Ihr Einsatz sollte Patienten ohne ein bevorstehendes Risiko für Gerinnungsstörungen und Herzkreislauf-Erkrankungen vorbehalten sein (Smolen JS 2020). Ein Vergleich zwischen TNF- α -Inhibitoren, IL-6-Inhibitoren, T-Zell-Ko-Stimulationsblocker und JAK-Inhibitoren zeigte in einer Studie ein höheres Therapieansprechen bei therapierefraktärer RA unter JAK-Inhibitoren (Ochi 2022).

1.3.3 Therapierefraktäre RA

Den EULAR-Kriterien nach besteht eine therapierefraktäre (difficult-to-treat) RA bei fehlendem Therapieansprechen nach zweimaliger Therapieeskalation mit

biologischen oder zielgerichteten DMARDs mit einer moderaten bis gesteigerten Krankheitsaktivität und/oder radiologischem Progress und als „problematisch“ eingeschätzter Klinik durch die Rheumatolog:innen oder Patient:innen (Nagy G 2021).

Trotz der Erfolge in der Therapie der RA liegt die Prävalenz für die difficult-to-treat RA international zwischen 5-20% (Watanabe R 2022). Demnach erfordert es weitere Therapieansätze und ein tiefergehendes Verständnis über die Pathophysiologie der RA.

1.4 Phytocannabinoide, Synthetische Cannabinoide und Endocannabinoide

Die Zulassung von medizinischem Cannabis in Deutschland im Jahr 2017 hat das gesellschaftliche Interesse an der Verwendung von Cannabinoiden deutlich gesteigert (Manthey J 2024). Infolgedessen hat auch die wissenschaftliche Forschung in den letzten Jahren erheblich zugenommen.

Cannabinoiden können auf Grundlage ihrer Herkunft in drei Hauptkategorien unterteilt werden: Phytocannabinoide, synthetische Cannabinoide und körpereigene Endocannabinoide. Phytocannabinoide stammen aus der Hanfpflanze *Cannabis sativa*, in der mehr als 120 verschiedene Verbindungen identifiziert wurden (OpenAI 2025). Zu den bekanntesten Phytocannabinoiden zählen Δ^9 -Tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC, THC) und Cannabidiol (CBD) (FA 2024).

Endocannabinoide (EC) sind körpereigene Botenstoffe und bilden zusammen mit den Cannabinoid Rezeptoren CB₁ und CB₂ sowie Synthese- und Abbauenzymen das Endocannabinoidsystem. EC sind Fettsäure-Derivate, die Kalzium-abhängig aus Phospholipiden der Zellmembranen synthetisiert werden (Wójcik 2021). Zu den bekanntesten Endocannabinoiden gehören Anandamid (AEA) und 2-Arachidonoyl Glycerol (2-AG) (Matias I 2006). Ihre Wirkung im menschlichen Körper wird durch die Fettsäureamid-Hydrolase (engl: Fatty acid amide hydrolase, FAAH) und Monoacylglycerol-Lipase (MAGL) reguliert (Cravatt BF 1996, Dinh TP 2002). Synthetische Cannabinoide wiederum imitieren die Wirkung von Phytocannabinoiden und Endocannabinoiden mit der Bindung an den CB₁- oder CB₂-Rezeptoren nach. Zu den häufig erforschten synthetischen Cannabinoiden gehören der CB₁-Agonist Arachidonic-2'-chloroethylamid (ACEA), der CB₂-Agonist JWH133 und der selektive CB₁-Antagonist Rimonabant (FA 2024).

1.4.1 Das Endocannabinoid-System

Die Wirkung und Zielstrukturen von Cannabinoiden im menschlichen Körper sind komplex. Eine Gemeinsamkeit von Phytocannabinoiden, EC und synthetischen Cannabinoiden ist die Wirkung auf das Endocannabinoid-System. Das Endocannabinoid-System baut sich aus G-Protein-gekoppelten Rezeptoren und deren Liganden und Enzymen auf. Zu den Rezeptoren zählen der CB₁- und der CB₂-Rezeptor. Durch ihre Kopplung an inhibitorischen G $\alpha_{i/o}$ -Untereinheiten reduzieren CB₁ und CB₂ die Aktivität der Adenylatcyclase durch eine verminderte cAMP-Bildung (zyklisches Adenosinmonophosphat) (Matias I 2006). Je nach Rezeptor-Lokalisation werden hierdurch unterschiedliche Effekte ausgelöst.

Der CB₁-Rezeptor wird vorrangig im zentralen und peripheren Nervensystem exprimiert. Seine Aktivierung ist maßgeblich für die psychoaktive Wirkung von THC verantwortlich (Matias I 2006). Darüber hinaus hemmt der CB₁-Rezeptor über Aktivierung der β -Untereinheit spannungsabhängige Kalzium-Kanäle vom N-, P- und Q-Typ. Dadurch kommt es zu einer verminderten Transmitterfreisetzung mit reduzierter neuronaler Erregbarkeit (AC. 2004, Marsicano G 2006, Matias I 2006). Auf diese Weise wird bei CB₁-Rezeptor-Aktivierung die Schmerzwahrnehmung reduziert.

Der CB₂-Rezeptor kommt dagegen vor allem in Immunzellen, wie Makrophagen, B-Zellen und natürlichen Killerzellen, vor (Galiègue S 1995, TW. 2005). Der Aktivierung von CB₂-Rezeptoren wird dabei eine besonders antiinflammatorische Wirkung zugeschrieben. Diese wird unter anderem durch die Hemmung des inflammatorischen NF- κ B- und MAPK-Signalweges erreicht (TW. 2005). Durch die Aktivierung von CB₂-Rezeptoren kommt es zu einer verminderten ERK 1/2 (engl.: extracellular signal-regulated kinases)- und NF- κ B-p65-Phosphorylierung in peripheren mononukleären Zellen (engl. peripheral blood mononuclear cell, PBMC) (Capozzi A 2021). Die Hemmung des NF- κ B-Signalweges führt zu einer verminderten Expression von Metalloproteasen und Zytokinen und führt zur verminderten Osteoklastenaktivierung (Kobayashi K 2000, Nejatbakhsh Samimi L 2020). Allerdings existieren auch gegenteilige Befunde, bei denen RASFs eine verstärkte Induktion der ERK1/2-Phosphorylierung nach CB₂-Aktivierung beobachtet wurde (Richardson D 2008).

Zusätzlich reduzieren aktivierte CB₂-Rezeptoren direkt die Expression von proinflammatorischen Zytokinen, wie IL-6, und Metalloproteasen und hemmen so die Migration von Immunzellen in das entzündete Gewebe (Huan Gui 2014).

Insgesamt weisen Cannabinoid-Rezeptoren bei Aktivierung neuro-immunmodulatorische Effekte in der RA auf. Es bedarf jedoch weiterer Forschung, um ein tiefergehendes Verständnis für die Effekte von Cannabinoiden zu erhalten.

1.4.2 Cannabinoide in der Medizin

Erste klinische Untersuchungen zum Einsatz von Cannabinoiden bei Patient:innen mit RA zeigten eine signifikante Verbesserung verschiedener Symptomparameter, darunter bei Bewegungs- und Ruheschmerzen, Schlafqualität sowie bei dem Krankheitsaktivitäts-Score DAS28, verglichen mit Placebo (Blake DR 2006, OpenAI 2025). In dieser Studie wurde das cannabisbasierte Arzneimittel Sativex eingesetzt. Präklinische Arbeiten zur entzündungsmodulierenden Wirkung von Cannabinoidrezeptor-2 (CB₂) -Agonisten im RA-Mausmodell belegten ebenfalls antiinflammatorische Effekte. So führte die Gabe von HU-308 zu einer Reduktion von Gelenkschwellung, Entzündung und der Produktion proinflammatorischer Zytokine wie IL-6 und TNF- α (Gui H 2015). Fukuda et al. bestätigten diese Befunde unter Verwendung des CB₂-Agonisten JWH133 und zeigten zusätzlich eine verminderte Produktion von IL-6, MMP-3 und CCL2 sowie eine Reduktion der Gelenkdestruktion (Fukuda 2014). Darüber hinaus reduzierte der in der Arbeit von Nass et al. eingesetzte Monoacylglycerollipase-(MAGL)-Inhibitor JZL184 im Mausmodell sowohl die Pfotenentzündung als auch die Grifffschwäche (Nass SR 2021).

Zusammenfassend weisen die bisherigen klinischen und präklinischen Daten darauf hin, dass Cannabinoid-basierte Wirkstoffe – insbesondere CB₂-Agonisten und MAGL-Inhibitoren – sowohl symptomlindernde als auch entzündungsmodulierende Effekte in der RA entfalten und damit potenzielle therapeutische Ansatzpunkte darstellen.

1.5 Ziel der Arbeit

Cannabinoide werden in der Literatur als immunsuppressiv und entzündungshemmend beschrieben. Erste Studien an Synovialfibroblasten zeigten jedoch keine signifikante Modulation der Zytokinproduktion nach der Aktivierung oder Hemmung von CB₁- oder CB₂-Rezeptoren. Angesichts der Tatsache, dass Immunzellen gemäß der aktuellen Literatur eine höhere Expression von CB₂ aufweisen, erwarten wir, dass Cannabinoide vor allem in PBMC-Kulturen die Zytokin- und Antikörperproduktion beeinflussen.

In dieser Arbeit wird die Antikörperproduktion und Interleukin-Produktion von PBMCs gesunder Probanden im Vergleich zu PBMCs mit Synovialfibroblasten von Patienten mit rheumatoider Arthritis in Ko-Kultur untersucht. Dies erfolgt unter der Stimulation mit anti-IgM, anti-CD3, anti-CD28 und IFN- γ , sowie unterschiedlichen CB₁- und CB₂-Liganden. Anschließend wird die Konzentration von IL-6, IL-10, TNF- α , IgM und IgG mittels ELISA-Verfahren gemessen.

2. Materialien und Methoden

2.1 Materialien

2.1.1 Tabelle 1 Geräte

Gerät	Hersteller	Sitz
Inkubator	Binder GmbH	Tuttlingen, DE
Zentrifuge Rotina 420R	Hettich GmbH & Co KG	Tuttlingen, DE
Zentrifuge "Megafuge 16R"	ThermoFisher Scientific	Osterode am Harz, DE
Mini-Zentrifuge	Nippon Genetics Europe GmbH	Düren, DE
Microplat Reader iMark	BioRad	Hercules, California, USA
Tecan Reader - Infinite M200 Pro	Tecan	Grödig, AU
Zellzähler TC20™	BioRad	Hercules, California, USA
Mikroskop	Zeiss	Göttingen, DE
Sterilbank HB2472	LaminAir	

2.1.2 Tabelle 2 Medien und Zusätze

Substanz	Hersteller	Sitz	Lagerung
RPMI 1640 Medium	PAN Biotech	Aidenbach, DE	4 Grad Celsius
HEPES Solution 100 ml	SIGMA ALDRICH Life Science	St. Louis, Missouri, USA	4 Grad Celsius
Glutamax	Gibco	Paisley, UK	4 Grad Celsius
Penicillin-Streptomycin Solution Stabili	SIGMA ALDRICH Life Science	St. Louis, Missouri, USA	4 Grad Celsius
Fetal Bovine Serum (FBS)	Gibco	Paisley, UK	4 Grad Celsius
Insulin Solution human	SIGMA ALDRICH Life Science	St. Louis, Missouri, USA	4 Grad Celsius
Dulbecco's PBS (1x)	SIGMA ALDRICH Life Science	St. Louis, Missouri, USA	4 Grad Celsius
Epidermal growth factor	PeproTech	Hamburg, DE	4 Grad Celsius
Fibroblast growth factor	PeproTech	Hamburg, DE	4 Grad Celsius
Trypsin-EDTA-Lösung	Gibco Thermo Fischer Scientific	Waltham, Massachusetts, USA	4 Grad Celsius

2.1.3 Tabelle 3 Stimulantien

Substanz	Hersteller	Sitz	Lagerung
CpG Class B - human TLR9 ligand (ODN2006)	InvivoGen	San Diego, California, USA	-20 Grad Celsius
Recombinant Human IFN- γ	PeproTech	Rocky Hill, USA	-20 Grad Celsius
AffiniPure F(ab') ₂ Fragment Goat anti-Mouse IgM, μ chain specific (minimal cross-reaction to human, bovine and horse serum proteins)	Jackson-Immuno Research	Cambridgeshire, UK	4 Grad Celsius
CD3 Monoclonal Antibody (HIT3a), Functional Grade, eBioscience™, human	Thermo Fisher/Life Sc.	Waltham, Massachusetts USA	4 Grad Celsius
CD28 Monoclonal Antibody (CD28.2), Functional Grade	Thermo Fisher/Life Sc.	Waltham, Massachusetts USA	4 Grad Celsius
Arachidonoyl 2'-Chloroethylamide (ACEA)	Cayman Chemical	Ann Arbor, Michigan, USA	4 Grad Celsius
Rimonabant	Cayman Chemical	Ann Arbor, Michigan, USA	4 Grad Celsius
JZL184	LKT Laboratories Inc	Saint Paul, Minnesota, USA	4 Grad Celsius

2.1.4 Tabelle 4 Chemikalien

	Hersteller	Sitz	Lagerung
1-Step Ultra TMB (3,3',5,5'- Tetramethyl- benzidin) ELISA	Thermo scientific	Rockford, USA	4 Grad Celsius
Sucrose	SIGMA ALDRICH Life Science	St. Louis, Missouri, USA	4 Grad Celsius
Bicarbonat- Puffer C6	SIGMA ALDRICH Life Science	St. Louis, Missouri, USA	4 Grad Celsius
BSA (engl.: Bovine Serum Albumin) Stock Solution	Miltenyl Biotec	Bergisch Gladbach, Germany	4 Grad Celsius
Schwefelsäure 1 mol/l (2 N) in wässriger Lösung, AVS TITRINORM volumetrische Lösung	VWR Merck	Radnor, Pennsylva nia, Vereinigte Staaten	4 Grad Celsius
Tween 20	SIGMA ALDRICH Life Science	St. Louis, Missouri, USA	4 Grad Celsius

2.1.5 Tabelle 5 Erstantikörper – Capture-Antikörper

Substanz	Hersteller	Sitz	Lagerung
AffiniPure Goat Anti- Human IgM Fc5 μ Fragment specific	Jackson Immuno Research	Cambridgeshire, UK	4 Grad Celsius
AffiniPure Goat Anti- Human IgG	Jackson Immuno Research	Cambridgeshire, UK	4 Grad Celsius

2.1.6 Tabelle 6 Zweitantikörper – Detektion-Antikörper

Substanz	Hersteller	Sitz	Lagerung
Peroxidase- conjugated AffiniPure Goat Anti- Human IgG (H+L)	Jackson Immuno Research	Cambridgeshire, UK	4 Grad Celsius
Peroxidase- conjugated AffiniPure Goat Anti- Human IgM, Fc5 μ Fragment Specific	Jackson Immuno Research	Cambridgeshire, UK	4 Grad Celsius

2.1.7 Tabelle 7 Standard ELISA

Substanz	Hersteller	Sitz	Lagerung
IgM from human serum	SIGMA ALDRICH Life Science	St. Louis, Missouri, USA	4 Grad Celsius

2.1.8 Verbrauchsmaterialien

Die Verbrauchsmaterialien, wie Pipetten und Tubes, wurden von der Firma Eppendorf (Hamburg, DE), StarLab (Hamburg, DE) und Greiner Bio-One (Frickenhäusen, DE) bezogen.

2.2 Methoden

2.2.1 Gewinnung von peripheren mononukleären Zellen (engl.: Peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)

In dieser Arbeit wurden zur Gewinnung von peripheren mononukleären Zellen Blut von 19 gesunden Probanden (10 männliche und 9 weibliche Probanden) zwischen 23 und 35 Jahren verwendet. Die Einwilligung und Aufklärung erfolgte vor Blutentnahme und wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät Düsseldorf (Studiennummer: 2018-296-KfogU) zuvor genehmigt.

Zur PBMC-Gewinnung wurde 30 ml perivenöses Blut mittels steriler Butterfly-Punktionskanüle entnommen. Um eine vorzeitige Gerinnung des abgenommenen Blutes zu verhindern, wurden EDTA (Ethyldiamintetraessigsäure)-Röhrchen verwendet. Anschließend erfolgte nach Abnahme die weitere Isolation unter sterilen Bedingungen.

Das gewonnene Vollblut wurde in Leucosep-Röhrchen (Greiner Bio-One GmbH, Kremsmünster, Österreich) überführt und in ein Mischverhältnis von 1:2 mit BSA-haltigen Running-Buffer gesetzt. Danach erfolgte zur Trennung der Blutzellen vom Plasma die Überführung des Vollblutes in Lymphoprep-Röhrchen (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, DE) und Dichtegradientenzentrifugation. Anschließend wurden zur Entfernung der Erythrozyten die Zellen mit Erylyse-Puffer (Miltenyi Biotec, Bergisch Gladbach, DE) gelöst und erneut mit Running-Buffer gewaschen. Als Medium-Lösung wurden die Zellen in 10% FBS und 0,05% Insulin überführt. Mittels Durchflusszytometrie-Analyse über das FACScan Durchflusszytometer (Miltenyi Biotec B.V. & Co. KG) wurden die Zellen gezählt und auf die Ziel-Zellzahl von 2,5 Millionen Zellen pro Well mit Medium verdünnt.

2.2.2 Gewinnung von Synovialfibroblasten

Für diese Arbeit wurde Synovialgewebe von Patienten mit rheumatoider Arthritis von Dr. Tim Claßen aus dem Elisabeth Krankenhaus Meerbusch Lank in der Abteilung für Orthopädie und orthopädische Rheumatologie bereitgestellt. Die

Entnahme der entsprechenden Gewebeproben erfolgte im Rahmen elektiver Kniegelenk-Arthroskopien. Die Aufklärung und Einwilligung zur Entnahme der Gewebeproben für die Verwendung zu Forschungszwecken erfolgte im Rahmen der Studie (Studiennummer: 2018-87-KfogU) präoperativ und wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät Düsseldorf genehmigt. Anschließend erfolgte die Aufarbeitung und Kultivierung der Synovialfibroblasten (engl.: Rheumatoid arthritis synovial fibroblast, RASF) in unserem Labor.

Die Fibroblasten wurden bei 37 Grad Celsius und 5% CO₂ in Petri-Schalen 100 x 20 mm (Greiner Bio-One, Frickenhausen, DE) mit RPMI1640-Medium, 2,5% HEPES, 1% Glutamax, 1% Penicillin/Streptomycin und 10% fötalem Rinderserum inkubiert.

Fünf Tage vor Stimulation wurden die Zellen bei einer Densität von 70% mittels Trypsin-EDTA-Lösung gesplittet und mit einer Zellzahl von 5.000 Zellen pro Well auf einer 96-Well-Platte (Greiner Bio-One, Frickenhausen, DE) ausgesät. Es wurden Fibroblasten maximal bis zur sechsten Passage verwendet. Nach 2 Tagen wurden Synovialfibroblasten entweder mit 10 ng/ml Interferon- γ stimuliert oder unstimuliert belassen. Der FBS-Gehalt des Kulturmediums wurde dabei von 10% auf 2% abgesenkt um eine Proliferation der RASFs zu unterbinden. 72 Stunden später erfolgte die Zugabe der PBMCs, die entsprechende Stimulation und Ko-Kultivierung mit RASFs. Während der Ko-Kultur wurde erneut Medium mit 10% FBS verwendet.

2.2.3 Stimulation

Für eine Stimulation wurden zwei 96-Well-Platten mit PBMCs eines Probanden mit 250.000 Zellen pro Well ausgesät. Die zweite Platte enthielt zusätzlich die in Abschnitt 2.2 ausgesäten RASFs.

Beide Platten wurden zunächst entweder mit IFN- γ (10 ng/ml), CpG (2,5 μ g/ml), anti-IgM (10 μ g/ml), anti-CD3/CD28 (je 0,5 μ g/ml) oder anti-CD3/CD28/IgM stimuliert und mit einer unstimulierten Kontrolle verglichen. Die Stimulation erfolgte jeweils in doppelter Ausführung mit je 100 μ l pro Well.

Durch den Einsatz von IFN- γ in der Konzentration 10 ng/ml werden unter den PBMCs vor allem Monozyten, Makrophagen und NK-Zellen aktiviert (Arase H 1996, Dallagi A 2015). Neben der Anhebung der zellulären Immunantwort steigert es auch über eine hochregulierte MHC-I- und II-Expression die humorale Immunantwort (Collins T 1984, Zhou 2009). Darüber hinaus induziert IFN- γ die

Expression von BAFF, was zur Verlängerung der Überlebensdauer von B-Zellen beiträgt (Lowin T 2020). Zudem fördert IFN- γ durch die verstärkte Induktion kostimulatorischer Moleküle, wie CD69, die Aktivierung von T-Zellen (Zhou 2019). CpG (ODN 2006), in der Konzentration von 2,5 $\mu\text{g/ml}$, steigert durch die Aktivierung von B-Zellen und plasmazytoiden dendritischen Zellen, unter anderem durch Toll-like-Rezeptor (TLR)-9-getriggert, die Interleukin- und Antikörperproduktion (Hendrik Poeck 2004). Über die Aktivierung von plasmazytoiden dendritischen Zellen steigert es zusätzlich, IFN- α -gesteuert die B-Zell-Differenzierung (Hendrik Poeck 2004).

Als Antikörper vermittelt anti-IgM über das F(ab')₂-Fragment eine Quervernetzung zur membranständigen Rezeptoruntereinheit des B-Zell-Rezeptors (BCR). Hierüber kommt es zur Aktivierung naiver B-Zellen und deren Proliferation (Wortis 1995).

Um neben der Stimulation der B-Zellantwort auch eine Aktivierung von T-Zellen zu untersuchen, wurden die humanen monoklonalen Antikörper anti-CD3 und anti-CD28 verwendet. Beide Substanzen führen zu einer Aktivierung und Proliferation von T-Zellen, unter anderem über die Sekretion von IL-2. Als Bystander-Effekt aktivieren T-Zellen wiederum über die Hochregulation von CD40 und dessen Interaktion mit CD40-Liganden B-Zellen (Johnson-Léger C 1998). Anti-CD28 verstärkt über mehrere Quervernetzungen zu Oberflächenproteinen von T-Lymphozyten die T-Zell-Aktivierung und Proliferation (Damle NK 1988).

Zusätzlich zur Stimulation der Interleukin- und Antikörper-Produktion wurden anschließend die PBMCs mit CB₁- und CB₂-Liganden stimuliert und mit einer Kontrolle (DMSO) verglichen:

CB₁-Liganden

- ACEA 0,1 μM (CB₁-Agonist)
- ACEA 1 μM
- Rimonabant 1 μM (CB₁-Antagonist)

CB₂-Liganden

- LV62 1 μM (CB₂-Agonist)
- EC21a 100 nM (allosterischer Modulator vom CB₂-Rezeptor)

Dualer indirekter CB₁- und CB₂-Agonist

- JZL 184 1 μM (selektiver Monoacylglycerolipase-Hemmer; MAGL)

Die CB₂-Liganden LV62 und EC21a wurden freundlicherweise von Clementina Manera von der Abteilung für Pharmakologie der Universität Pisa zur Verfügung gestellt (Ferrisi R 2022).

Die stimulierten PBMCs wurden zuletzt mit einem Volumen von 100 µl den Wells hinzugefügt. Die Wells enthielten final ein Gesamtvolumen von 200µl. Anschließend wurden die 96-Well-Platten für 7 Tage bei 37 Grad Celsius inkubiert. Die Überstände wurden danach im ELISA (engl.: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)-Verfahren untersucht oder bei -20 Grad eingefroren.

2.2.4 ELISA (engl.: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

Nach einer Inkubationszeit von sieben Tagen unter 37 Grad Celsius wurden die Zytokin- und Antikörper-Produktion mittels ELISA-Verfahren gemessen.

Alle ELISA-Verfahren folgten dem Prinzip einer Sandwich-ELISA und wurden in 384er high-binding Platten und Eppendorf-Multipipette Biopur® durchgeführt.

2.2.5 Zytokin-Produktion

Für die Detektion der Zytokin-Produktion von TNF- α , IL-10 und IL-6 wurden die ELISA-Kits von BD (BD, OptEIA, Heidelberg, Germany) verwendet und die entsprechenden Data Sheets befolgt.

2.2.6 Antikörper-Produktion

Für die Detektion der IgM- und IgG-Produktion wurde ein laborinternes Protokoll angewendet.

Zum Coating wurde der Capture Antikörper mit einer Konzentration von 10 µg/ml in 1x PBS gelöst und mit 20 µl pro Well auf die ELISA-Platte verteilt. Anschließend erfolgte die Inkubation bei 4 Grad Celsius über Nacht.

Für den nächsten Schritt wurden die Platten zweimal mit Waschpuffer (0,05% Tween in PBS) gewaschen. Dieser Vorgang wurde einmal wiederholt.

Anschließend wurden die Wells zum Abblocken unspezifischer Bindungsstellen mit 70 µl Blocking-Puffer (5% Sucrose, 1% BSA, 1x PBS) über zwei Stunden inkubiert. Es erfolgte der Probenauftrag (frisch oder aufgetaut) und das Auftragen der Standard-Reihe von 100 ng/ml bis 1,56 ng/ml. Für den Standard wurde humanes IgM bzw. IgG verwendet.

Nach einer zweistündigen Inkubationszeit erfolgten vier Waschvorgänge mit Waschpuffer. Anschließend wurde der Detektion-Antikörper (20 µg/ml) hinzugegeben und die Proben für eine Stunde auf einem Mikroplattenschüttler inkubiert.

Nach vier weiteren Waschvorgängen erfolgte anschließend die Entwicklung der Proben durch Zugabe von TMB-Substratlösung für 20 Minuten. Danach wurde die Reaktion durch Zugabe von 2N H₂SO₄ gestoppt und das Signal im Mikroplattenlesegerät bestimmt. Das spezifische Signal wurde dabei bei 450 nm bestimmt, die Referenzwellenlänge war 595 nm.

Die Ergebnisse wurden als Delta der optischen Dichte angegeben. Der Interleukin- und Antikörpergehalt der Proben ist mit der Absorption proportional.

2.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte über das Programm SPSS Statistic Version 30 der Firma IBM. Wenn eine Verdünnung der Proben im Versuch erfolgt ist, wurde der Verdünnungsfaktor eingerechnet. Die statistische Auswertung erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Bei mehr als 2 Gruppen erfolgte die Auswertung mittels Kruskal Wallis-Test mit nach geschaltetem Dunn-Test als Post-hoc-Test. Die Daten wurden als Boxplots mit der 25.-75. Perzentile und einer Linie als Median in der Box angezeigt. Eine statistische Signifikanz wurde ab einem p-Wert < 0,05 angenommen.

2.4. Anwendung von KI-generierten Modellen als Hilfsmittel

Zur Unterstützung bei der Texterstellung wurde das KI-gestützte Sprachmodell *ChatGPT* (OpenAI, Version GPT-5, Stand August 2025) in einzelnen Textpassagen eingesetzt. Die Software wurde ausschließlich für sprachliche Optimierungen verwendet und im Text darauf entsprechend verwiesen. Inhaltliche Aussagen und wissenschaftliche Ergebnisse beruhen ausschließlich auf eigenständiger Recherche und Fachliteratur (OpenAI 2025).

3. Ergebnisse

Für die Quantifizierung der Zytokin- und Immunoglobulin-Produktion wurden die PBMCs entweder allein oder in Ko-Kultur mit RASFs über sieben Tage kultiviert. Dabei wurden die PBMCs mit IFN- γ , CpG, anti-IgM, anti-CD3/CD28 oder anti-CD3/CD28/IgM sowie mit CB₁ Liganden am ersten Tag behandelt. An Tag 7 wurden die Überstände abgenommen und die Zytokin- und Antikörper-Produktion bestimmt.

Als CB₁-Liganden wurden der CB₁-Agonist ACEA und der inverse CB₁-Agonist Rimonabant eingesetzt. Als CB₂-Liganden wurde der positiv allosterische CB₂-Modulator EC21a, der selektive CB₂-Agonist LV62 und der selektive Monoacylglycerolipase-Inhibitor JZL184 eingesetzt.

3.1 Einfluss von CB₁- und CB₂-Liganden auf die Interleukin-Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs

3.1.1 IL-6-Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs unter verschiedenen Stimulationsbedingungen mit CB₁-Liganden

Zunächst wurde die IL-6 Produktion von PBMCs über sieben Tage in Einzel- und Ko-Kultur untersucht. IL-6, das unter anderem von Synovialfibroblasten produziert wird, spielt eine zentrale Rolle in der RA, indem es Entzündungsprozesse fördert, die Differenzierung von Th17-Zellen unterstützt und zur Zerstörung von Gelenkstrukturen beiträgt (Lee 2013). In dieser Arbeit zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der IL-6 Produktion zwischen beiden Gruppen ($p=0,04$) (Abb. 1). Dies bestätigte sich auch nach Stimulation der PBMCs mit entweder CpG ($p<0,001$), IFN- γ ($p=0,002$), anti-CD3/CD28 ($p<0,001$) oder anti-CD3/CD28/IgM ($p<0,001$) (Abb. 1). Die Mittelwerte sind der Tabelle 8 zu entnehmen.

	RASF-Ko-Kultur (pg/ml)	PBMC-Monokultur (pg/ml)
Kontrolle	627993 $\pm$ 572642 SD	1652 $\pm$ 3375 SD
IFN-γ	420895 $\pm$ 457541 SD	283 $\pm$ 688 SD
CpG	972894 $\pm$ 950306 SD	597 $\pm$ 725 SD
anti-CD3/CD28	651112 $\pm$ 649572 SD	13879 $\pm$ 15861 SD
anti-CD3/CD28/IgM	646831 $\pm$ 382787 SD	55162 $\pm$ 56712 SD

Tabelle 8: Mittelwerte der IL-6-Produktion mit Standardabweichung (SD) in der RASF-Ko-Kultur und PBMC-Monokultur unter IFN- γ , CpG, anti-CD3/CD28, anti-CD3/CD28/IgM und der Kontrolle

■ SF-Ko-Kultur
 ■ PBMC-Kultur
 c in [ng/ml]

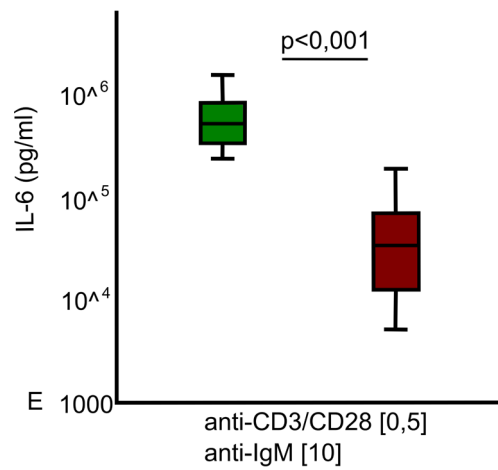
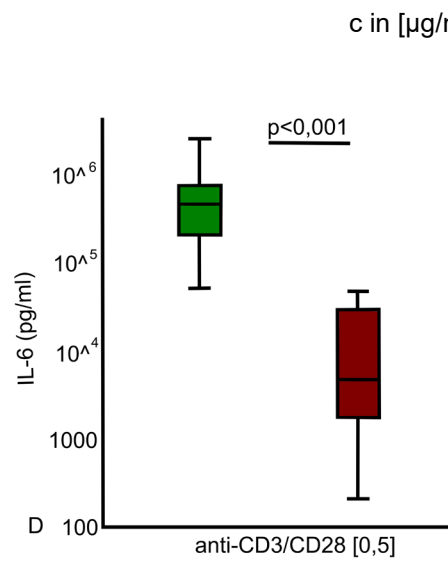
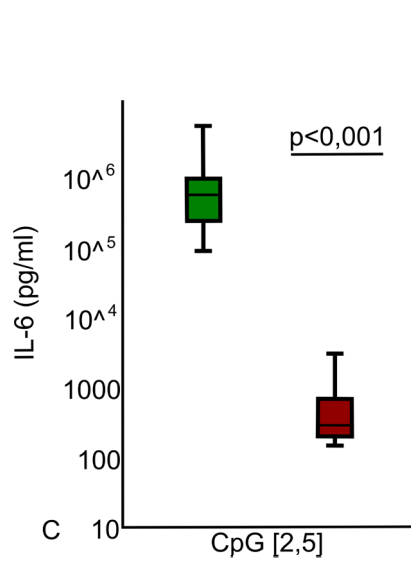
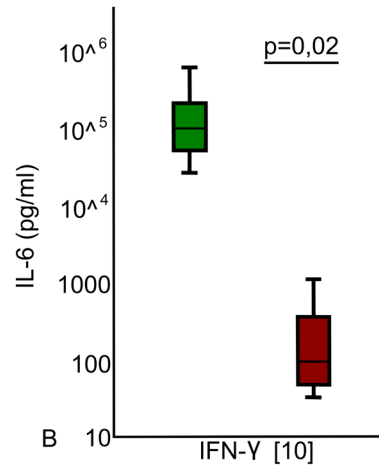
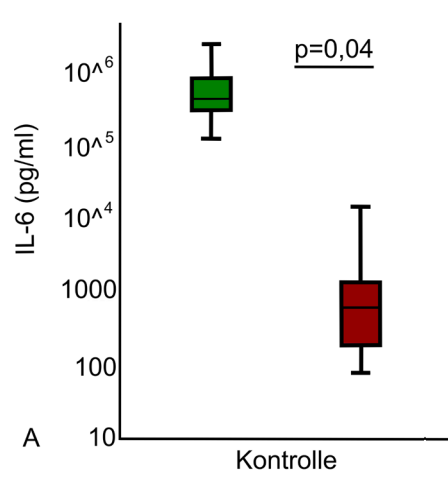


Abb. 1: IL-6-Sekretion nach 7-tägiger Stimulation mit IFN- γ (B), CpG (C), anti-CD3/CD28 (D) und anti-CD3/CD28/IgM (E), sowie unter Basalbedingungen (A) in PBMC-Mono- (rot) und Ko-Kultur mit RASFs (grün)

Unterschiede wurden als signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$. Die Analyse erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. n ist die Anzahl der technischen Replikate aus 9-19 verschiedenen Spenderproben (A n = 35, B n = 38, C n = 39, D n = 40, E n = 39).

Dieser Effekt zwischen beiden Gruppen blieb auch nach Zugabe des CB₁ Agonisten ACEA (0,1 μ M) und des inversen Agonisten Rimonabant (1 μ M) in der Stimulation mit anti-CD3/CD28 ($p = 0,003$) und anti-CD3/CD28/IgM ($p < 0,001$) erhalten (Abb. 2). Die Stimulation mit anti-CD3/CD28 diente der Aktivierung und Proliferation von T-Zellen, während die zusätzliche Gabe von anti-IgM gezielt die B-Zell-Aktivierung unterstützte. Die Mittelwerte sind in Tabelle 9 aufgeführt.

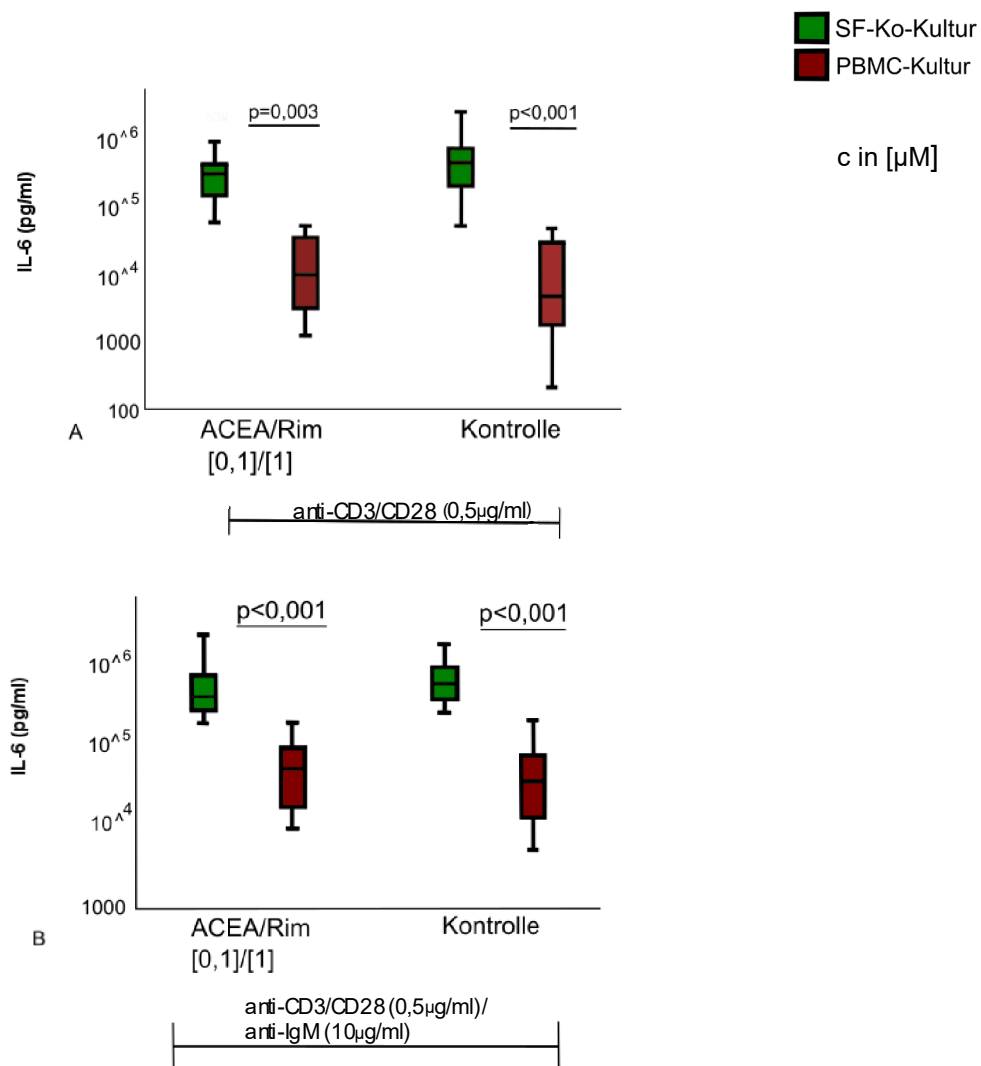


Abb. 2: IL-6-Sekretion nach 7-tägiger Stimulation mit anti-CD3/CD28 (A) und anti-CD3/CD28/IgM (B) und ACEA und Rimonabant (ACEA0,1/Rim1) in PBMC-Mono- (rot) und Ko-Kultur mit RASFs (grün)

Unterschiede wurden als signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$. Die Analyse erfolgte mittels Kuskal Wallis-Test mit nachgeschaltetem Dunn-Test als Post-hoc Test. n ist die Anzahl der technischen Replikate aus 9-19 verschiedenen Spenderproben (A n = 35-40, B n = 35-40).

	RASF-Ko-Kultur (pg/ml) ACEA/Rimonabant	PBMC-Monokultur (pg/ml) ACEA/Rimonabant
anti-CD3/CD28	651112 ± 487037 SD	18739 ± 16930 SD
anti-CD3/CD28/IgM	646831 ± 495148 SD	55162 ± 49695 SD

Tabelle 9: Mittelwerte der IL-6-Produktion mit Standardabweichung (SD) in der RASF-Ko-Kultur und PBMC-Monokultur unter anti-CD3/CD28 und anti-CD3/CD28/IgM

3.1.1.1 Einfluss von RASFs auf die IL-6-Produktion von PBMCs

Nach siebentägiger Stimulation war die IL-6-Produktion in der Ko-Kultur in nahezu allen Stimulationsbedingungen – mit Ausnahme der anti-IgM-Stimulation – erhöht (Abb. 24). Der durch die Ko-Kultur bedingte Anstieg der IL-6-Freisetzung ließ sich bei Stimulation mit CB₁-Liganden lediglich unter ACEA sowie Rimonabant in Kombination mit anti-CD3/CD28 bzw. anti-CD3/CD28/IgM nachweisen. Die Stimulation mit dem CB₁-Agonisten ACEA allein zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen der RASF-Ko-Kultur und der PBMC-Monokultur (Abb. 23).

3.1.2 IL-6-Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs unter verschiedenen Stimulationsbedingungen mit CB₂-Liganden

Analog zur CB₁-Modulation wurde die IL-6-Produktion von PBMCs unter CB₂-Modulation über einen Zeitraum von sieben Tagen in Einzel- und Ko-Kultur untersucht. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der IL-6 Produktion zwischen beiden Gruppen ($p < 0,001$) (Abb. 3). Dies bestätigte sich auch nach Stimulation der PBMC mit IFN- γ ($p < 0,001$), anti-IgM ($p < 0,001$), CpG ($p < 0,001$), anti-CD3/CD28 ($p < 0,001$) und anti-CD3/CD28/IgM ($p < 0,001$) (Abb. 3). Die Mittelwerte der RASF-Ko-Kultur und PBMC-Monokultur sind der Tabelle 10 zu entnehmen.

	RASF-Ko-Kultur (pg/ml)	PBMC-Monokultur (pg/ml)
Kontrolle	743935 ± 513613 SD	844 ± 801 SD
IFN-γ	136732 ± 123803 SD	776 ± 551 SD
CpG	594213 ± 464968 SD	2420 ± 5616 SD
anti-IgM	667559 ± 392123 SD	42911 ± 44779 SD
anti-CD3/CD28	352435 ± 313892 SD	12020 ± 11434 SD
anti-CD3/CD28/IgM	328925 ± 189418 SD	28195 ± 20360 SD

Tabelle 10: Mittelwerte der IL-6-Produktion mit Standardabweichung (SD) in der RASF-Ko-Kultur und PBMC-Monokultur unter IFN-γ, CpG, anti-IgM, anti-CD3/CD28 und anti-CD3/CD28/IgM und der Kontrolle

Die Zugabe der spezifischen Modulatoren des CB₂-Rezeptors veränderte diesen Effekt nicht. Die siebentägige Stimulation mit IFN-γ und die Behandlung mit dem CB₂-Agonisten LV62 ($p < 0,001$), dem allosterischen Modulator EC21a (LV62/EC21a $p < 0,001$; JZL184/EC21a $p < 0,001$) und dem Monoacylglycerase-Inhibitor JZL184 ($p < 0,001$) zeigte ebenfalls eine erhöhte IL-6-Produktion in der Ko-Kultur (Abb. 3) (Tabelle 11 und 12).

Gleiches zeigte sich unter CpG (LV62 $p < 0,001$; LV62/EC21a $p < 0,001$; JZL184 $p < 0,001$; JZL184/EC21a $p < 0,001$), anti-IgM (LV62 $p < 0,001$; LV62/EC21a $p < 0,001$; JZL184 $p < 0,001$; JZL184/EC21a $p < 0,001$), anti-CD3/CD28 (LV62 $p = 0,001$; LV62/EC21a $p < 0,001$; JZL184 $p < 0,001$; JZL184/EC21a $p < 0,001$) und anti-CD3/CD28/IgM (LV62 $p < 0,001$; LV62/EC21a $p < 0,001$; JZL184 $p < 0,001$; JZL184/EC21a $p < 0,001$) (Abb. 3) (Tabelle 11 und 12).

Die pharmakologische Inhibition der Monoacylglycerollipase (MAGL) durch den spezifischen Inhibitor JZL184 reduziert den enzymatischen Abbau des Endocannabinoids 2-Arachidonoylglycerol (2-AG). Die daraus resultierende Erhöhung der intrazellulären 2-AG-Konzentration führt zu einer verstärkten Aktivierung von Cannabinoidrezeptoren des Typs CB₁ und CB₂ (Gil-Ordóñez A 2018). EC21a dagegen induziert durch seine allosterische Modulation des CB₂ eine Verstärkung der durch LV62 und JZL184 vermittelten Rezeptorantworten (Francesca Gado 2021).

	RASF-Ko-Kultur (pg/ml) LV62	PBMC-Monokultur (pg/ml) LV62	RASF-Ko-Kultur (pg/ml) LV62/ EC21a	PBMC-Monokultur (pg/ml) LV62/ EC21a
Kontrolle	474161 ± 301083 SD	489 ± 386 SD	488813 ± 379869 SD	968 ± 1047 SD
IFN-γ	153595 ± 270635 SD	969 ± 775 SD	149771 ± 215744 SD	844 ± 543 SD
CpG	367432 ± 258086 SD	2026 ± 4818 SD	335041 ± 274063 SD	1850 ± 4187 SD
anti-IgM	656714 ± 281865 SD	30307 ± 26063 SD	752129 ± 429088 SD	31909 ± 25500 SD
anti-CD3/CD28	218056 ± 195263 SD	14321 ± 12488 SD	252823 ± 221227 SD	15268 ± 12553 SD
anti-CD3/CD28/IgM	307747 ± 185363 SD	27022 ± 15354 SD	339068 ± 381097 SD	26632 ± 13122 SD

Tabelle 11: Mittelwerte der IL-6-Produktion mit Standardabweichung (SD) in der RASF-Ko-Kultur und PBMC-Monokultur unter LV62 und LV62/EC21a und IFN-γ, CpG, anti-IgM, anti-CD3/CD28 und anti-CD3/CD28/IgM und der Kontrolle

	RASF-Ko-Kultur (pg/ml) JZL184	PBMC-Monokul- tur (pg/ml) JZL184	RASF-Ko-Kultur (pg/ml) JZL184/ EC21a	PBMC-Monokultur (pg/ml) JZL184/ EC21a
Kontrolle	523145 ± 420212 SD	1131 ± 1398 SD	558514 ± 438324 SD	1113 ± 836 SD
IFN-γ	300140 ± 748015 SD	1205 ± 868 SD	164523 ± 245775 SD	1070 ± 919 SD
CpG	650801 ± 650801 SD	1859 ± 3744 SD	321802 ± 417452 SD	2662 ± 5831 SD
anti-IgM	730644 ± 365790 SD	36437 ± 29420 SD	669059 ± 444335 SD	39923 ± 28010 SD
anti-CD3/CD28	217853 ± 179341 SD	13456 ± 11739 SD	163796 ± 165811 SD	14066 ± 12578 SD
anti-CD3/CD28/IgM	273431 ± 170978 SD	25448 ± 11461 SD	271557 ± 218771 SD	27473 ± 11200 SD

Tabelle 12: Mittelwerte der IL-6-Produktion mit Standardabweichung (SD) in der RASF-Ko-Kultur und PBMC-Monokultur unter JZL184 und JZL184/EC21a und IFN-γ, CpG, anti-IgM, anti-CD3/CD28 und anti-CD3/CD28/IgM und der Kontrolle

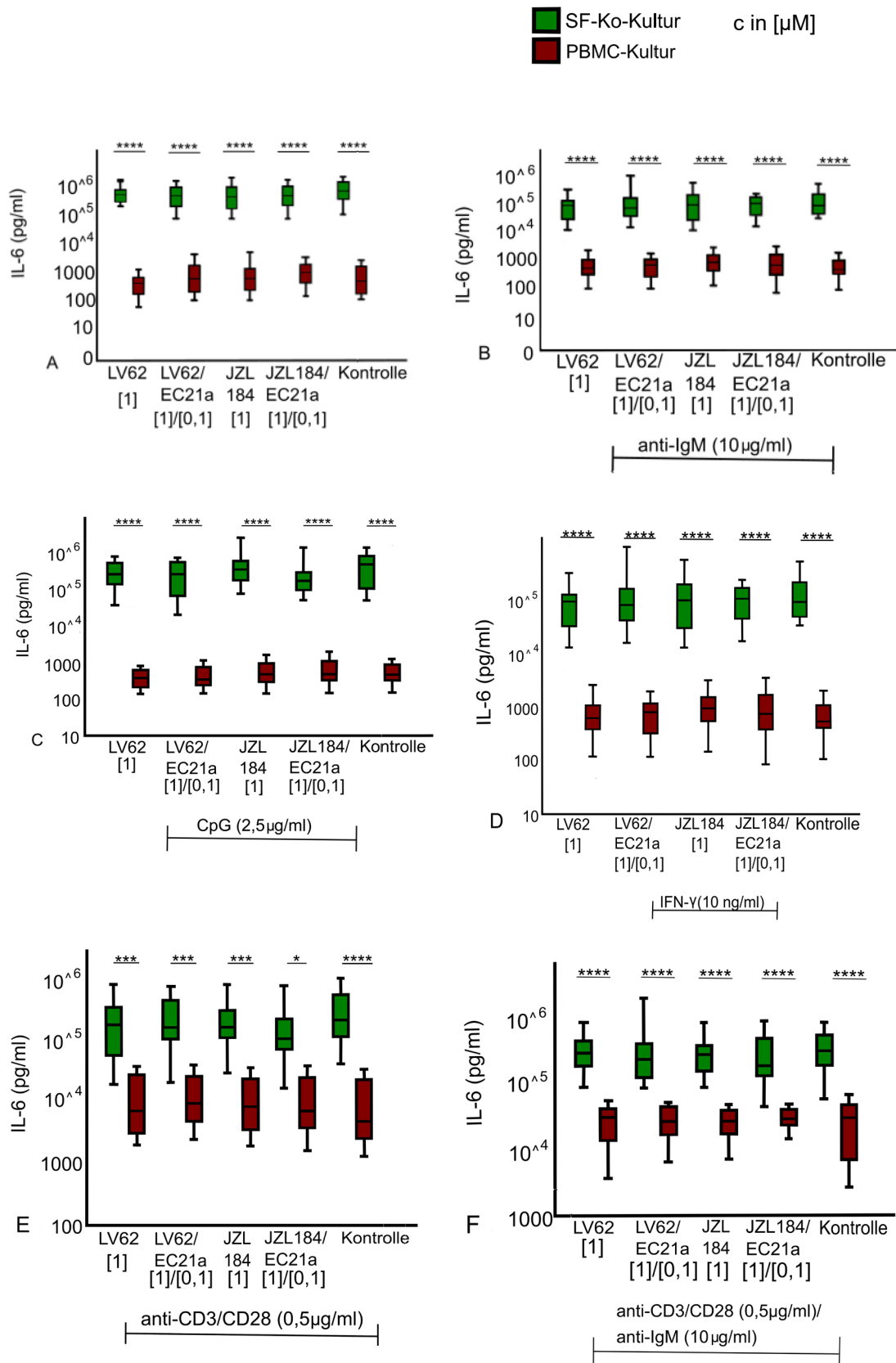


Abb. 3: IL-6-Sekretion nach 7-tägiger Stimulation mit CB₂-Liganden LV62, EC21a und JZL 184 und anti-IgM (B), CpG (C), IFN- γ (D), anti-CD3/CD28 (E), anti-CD3/CD28/IgM (F) und unstimulierter Kontrolle (A) in PBMC-Mono- und Ko-Kultur mit RASFs

Unterschiede wurden als signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$ und mit **** für $p < 0,001$, *** $p < 0,01$, ** für $p < 0,02$, * für $p < 0,05$ markiert. Die Analyse erfolgte mittels Kuskal Wallis-Test mit nachgeschaltetem Dunn-Test als Post-hoc-Test. n ist die Anzahl der technischen Replikate aus 9-19 verschiedenen Spenderproben (B n = 12-32, C n = 11-31, D n = 13-33, E n = 14-34)

3.1.2.1 Einfluss von RASFs auf die IL-6-Produktion von PBMCs

Nach einer siebentägigen Stimulation zeigte sich in der Ko-Kultur im Vergleich zur PBMC-Monokultur unter nahezu allen Stimulationsbedingungen eine signifikant erhöhte IL-6-Produktion. Eine Ausnahme stellte hierbei die Stimulation mit anti-IgM im Kontext der CB₁-Modulation dar. Bezogen auf die CB₁-Modulation war der Ko-Kultur-assoziierte Anstieg der IL-6-Sekretion ausschließlich unter Stimulation mit den CB₁-Liganden ACEA und Rimonabant in Kombination mit anti-CD3/CD28 bzw. anti-CD3/CD28/IgM nachweisbar. Im Gegensatz dazu zeigte sich in der CB₂-Modulation eine weitgehend konsistente Verstärkung der IL-6-Produktion durch die Ko-Kultur, unabhängig von der eingesetzten Modulation.

Die vorliegenden Daten legen nahe, dass die erhöhte IL-6-Sekretion primär auf die Präsenz von RASFs als Hauptquelle der Zytokinproduktion zurückzuführen ist. Eine Beeinflussung dieses Effekts durch die Aktivierung von CB₂-Rezeptoren konnte nicht beobachtet werden, was auf eine CB₂-unabhängige Regulation der IL-6-Freisetzung in diesem zellulären Modell hinweist (OpenAI 2025). Allerdings deuten die Daten daraufhin, dass die CB₁-Modulation durch den inversen CB₁-Agonisten Rimonabant einen Einfluss auf die IL-6-Produktion hat. Auffallend war eine deutlich höhere IL-6-Produktion unter anti-CD3/CD28 sowohl in der PBMC-Monokultur, als auch in der RASF-Ko-Kultur.

3.1.3 IL-10-Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs unter verschiedenen Stimulationsbedingungen

IL-10 als antiinflammatorisches Zytokin zeigte in früheren Arbeiten einen hemmenden Einfluss auf die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen bei RA-Patienten (Katsikis PD 1994). Die Analyse der IL-10-Produktion nach 7-tägiger Stimulation ergab bei Modulation des CB₁-Rezeptors keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in dieser Arbeit (Abb. 18). Bei der CB₂-Modulation hingegen traten deutliche Unterschiede auf. Unter CpG-Stimulation, die sowohl die B- als auch T-Zellaktivierung und -Proliferation fördert, war die IL-10-Produktion in der PBMC-Monokultur signifikant höher als in der RASF-Ko-Kultur (MW RASFs: 204 pg/ml vs. PBMCs: 359 pg/ml; $p=0,03$) (Abb. 4).

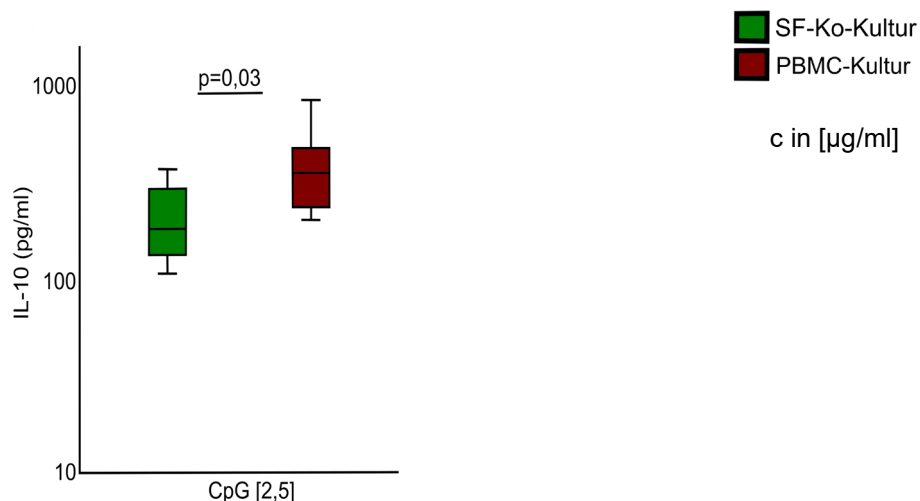


Abb. 4: IL-10-Sekretion nach 7-tägiger Stimulation mit CpG in PBMC-Mono- und Ko-Kultur mit RASFs

Unterschiede wurden als signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$. Die Analyse erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. n ist die Anzahl der technischen Replikate aus 9-19 verschiedenen Spenderproben ($n = 11-31$).

Auch unter anti-CD3/CD28-Stimulation, die gezielt die T-Zellaktivierung fördert, war die IL-10-Produktion in der Ko-Kultur im Vergleich zur Monokultur signifikant geringer (MW RASFs: 556 pg/ml vs. PBMCs: 856 pg/ml; $p=0,03$).

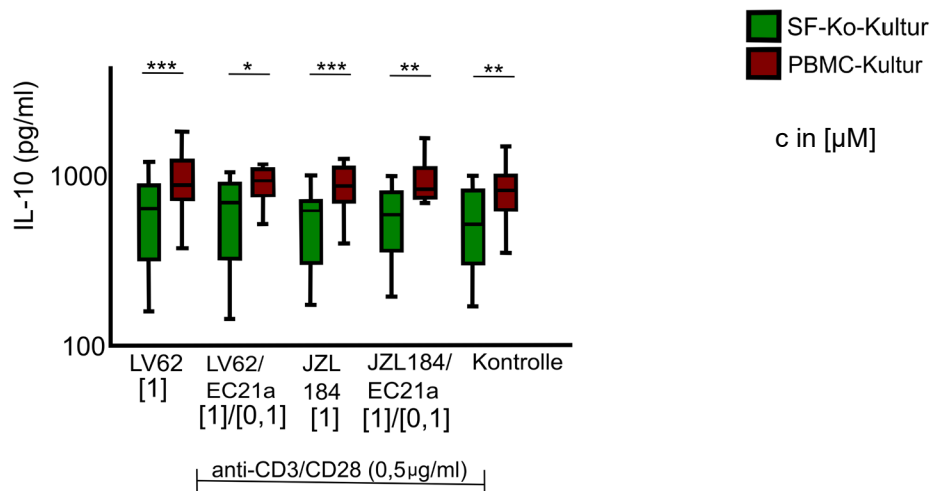


Abb. 5: IL-10-Sekretion nach 7-tägiger Stimulation mit anti-CD3/CD28 und Modulation mit CB₂-Liganden LV62, EC21a und JZL 184 in PBMC-Mono- und Ko-Kultur mit RASFs

Unterschiede wurden als signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$ und mit **** für $p < 0,001$, *** $p < 0,01$, ** für $p < 0,02$, * für $p < 0,05$. Die Analyse erfolgte mittels Kuskal Wallis-Test mit nachgeschaltetem Dunn-Test als Post-hoc-Test. n ist die Anzahl der technischen Replikate aus 9-19 verschiedenen Spenderproben ($n = 14-34$).

Dieser Effekt blieb auch bei zusätzlicher CB₂-Rezeptor-Modulation mit LV62 (MW RASFs 643 pg/ml vs. PBMCs 943 pg/ml; $p = 0,001$), JZL184 (MW RASFs: 533 pg/ml vs. PBMCs: 863 pg/ml; $p = 0,001$) und EC21a bestehen (MW RASFs: 574 pg/ml vs. PBMCs: 892 pg/ml, $p = 0,02$; RASFs: 620 pg/ml vs PBMCs: 881 pg/ml, $p = 0,04$) (Abb. 5).

3.1.3.1 Einfluss von RASFs auf die IL-10-Produktion von PBMCs

Bei der Modulation des CB₁-Rezeptors konnte kein signifikanter Unterschied in der IL-10-Sekretion zwischen der RASF-Ko-Kultur und der PBMC-Monokultur festgestellt werden (Abb. 18). Obwohl IL-10 in früheren Studien zur RA als ein zentrales antiinflammatorisches Zytokin beschrieben wurde, das potenziell CB₁- und CB₂-vermittelte immunmodulatorische Effekte beeinflusst, zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung kein Effekt der CB₁-Modulation auf die IL-10-Produktion.

Im Gegensatz dazu wurde in der PBMC-Monokultur unabhängig von einer CB₂-Modulation eine signifikant höhere IL-10-Sekretion im Vergleich zur RASF-Ko-Kultur beobachtet. Dieses Ergebnis weist auf einen suppressiven Einfluss der RASFs auf die IL-10-Produktion hin, der offenbar durch CB₂-Liganden nicht aufgehoben, sondern möglicherweise zusätzlich unterstützt wird.

3.1.4 TNF- α -Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs unter verschiedenen Stimulationsbedingungen

In der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich nach sieben Tagen Stimulation kein signifikanter Unterschied in der TNF- α -Produktion, weder zwischen der Ko-Kultur mit RASFs und PBMC-Monokultur noch in Abhängigkeit von der Modulation der Cannabinoidrezeptoren CB₁ und CB₂ (Abb. 15 und 16). In der TNF- α -Analyse unter CB₂-Modulation zeigte die Ko-Kultur mit RASFs im Vergleich zur PBMC-Monokultur eine deutlich reduzierte TNF- α -Produktion. Aufgrund der insgesamt niedrigen TNF- α -Sekretion konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachgewiesen werden. Ein erheblicher Anteil der Messwerte lag zudem unterhalb der Nachweisgrenze des verwendeten Assays. Frühere Arbeiten von Lowin et al. berichteten, dass eine Behandlung mit THC in Kombination mit CpG- und IFN- γ -Stimulation zu einer signifikanten Reduktion der TNF- α -Sekretion führte (Lowin 2022). THC entfaltet jedoch auch CB-Rezeptor-unabhängige Wirkmechanismen, wodurch die Vergleichbarkeit der vorliegenden Daten mit den Ergebnissen dieser Arbeit nicht gegeben ist.

3.2 Einfluss von CB₁- und CB₂-Liganden auf die Antikörper-Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs

3.2.1 IgM-Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs unter verschiedenen Stimulationsbedingungen mit CB₁-Liganden

Frühere Studien zur RA haben gezeigt, dass die Bildung von IgM, insbesondere als RF-IgM, eine zentrale Rolle in der frühen Phase der Autoimmunantwort spielt und häufig als diagnostischer und prognostischer Marker bei seropositiven Patienten gemessen wird (Olsen N 1982). In dieser Arbeit wurde zuerst die IgM-Produktion von PBMCs über sieben Tage in Einzel- und Co-Kultur untersucht. Unter der Stimulation mit CpG und dem CB₁-Agonisten ACEA (1 μ M) wurde nach sieben Tagen Stimulation in der PBMC-Monokultur signifikant mehr IgM produziert (MW RASFs: 2903 ng/ml vs PBMCs: 8542 ng/ml; $p=0,04$) (Abb. 6).

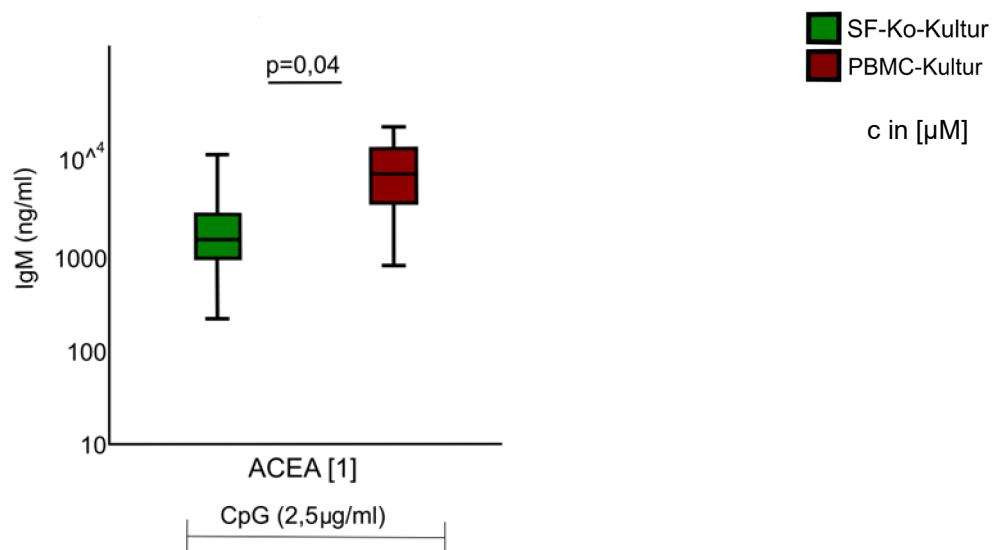


Abb. 6: IgM-Sekretion nach 7-tägiger Stimulation mit CpG und ACEA in PBMC-Mono- und Ko-Kultur mit RASFs

Unterschiede wurden als signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$. Die Analyse erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. n ist die Anzahl der technischen Replikate aus 9-19 verschiedenen Spenderproben ($n = 40$).

Durch den Einsatz von CpG wird im Versuch die Aktivierung von B-Zellen sowie plasmazytoiden dendritischen Zellen induziert und gleichzeitig die Differenzierung

von B-Zellen gefördert. Diese immunstimulatorischen Effekte könnten, die unter CpG-Behandlung beobachtete, sehr hohe IgM-Produktion erklären.

Dieser Effekt bestätigte sich auch nach Stimulation der B- und T-Zellaktivierung durch anti-CD3/CD28 (MW RASFs: 37 ng/ml vs PBMCs: 195 ng/ml, $p < 0,001$) und anti-CD3/CD28/IgM (MW RASFs: 46 ng/ml vs PBMCs: 312 ng/ml; $p < 0,001$) (Abb. 7).

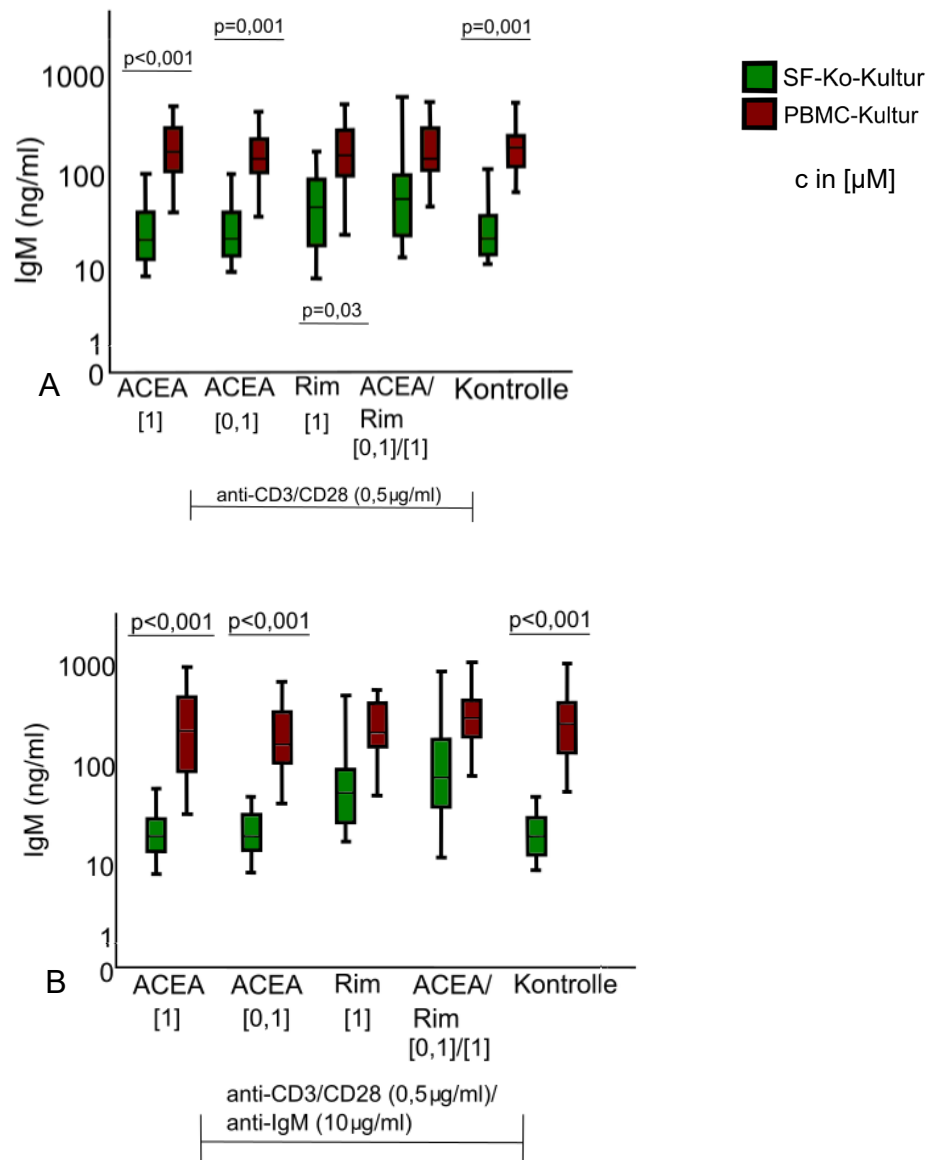


Abb. 7: IgM-Sekretion nach 7-tägiger Stimulation mit anti-CD3/CD28 (A) und anti-CD3/CD28/IgM (B) und Modulation durch CB₁-Liganden ACEA und Rimonabant in PBMC-Mono- und Ko-Kultur mit RASFs

Unterschiede wurden als signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$. Die Analyse erfolgte mittels Kuskal Wallis-Test mit nachgeschaltetem Dunn-Test als Post-hoc-Test. n ist die Anzahl der technischen Replikate aus 9-19 verschiedenen Spenderproben (A n = 12-32, B n = 14-34).

Nach der Stimulation mit anti-CD3/CD28 und anti-CD3/CD28/IgM wurde auch mit ACEA 0,1 μM (anti-CD3/CD28 $p=0,001$; anti-CD3/CD28/IgM $p < 0,001$), ACEA 1 μM (anti-CD3/CD28 $p=0,001$; anti-CD3/CD28/IgM $p < 0,001$) und der Kontrolle (anti-CD3/CD28 $p=0,001$; anti-CD3/CD28/IgM $p=0,001$) mehr IgM in der PBMC-Monokultur produziert (Abb. 7) (Tab. 13).

	RASF-Ko-Kultur (ng/ml) ACEA 0,1 μM	PBMC-Monokultur (ng/ml) ACEA 0,1 μM
Kontrolle	50 $\pm$ 27 SD	215 $\pm$ 197 SD
anti-CD3/CD28	27 $\pm$ 20 SD	157 $\pm$ 87 SD
anti-CD3/CD28/IgM	33 $\pm$ 40 SD	225 $\pm$ 171 SD
	RASF-Ko-Kultur (ng/ml) ACEA 1 μM	PBMC-Monokultur (ng/ml) ACEA 1 μM
Kontrolle	60 $\pm$ 38 SD	133 $\pm$ 124 SD
anti-CD3/CD28	37,41 $\pm$ 42 SD	195 $\pm$ 128 SD
anti-CD3/CD28/IgM	46 $\pm$ 94 SD	312 $\pm$ 268 SD

Tabelle 13: Mittelwerte der IgM-Produktion mit Standardabweichung (SD) in der RASF-Ko-Kultur und PBMC-Monokultur unter ACEA 0,1 μM und ACEA 1 μM und anti-CD3/CD28 und anti-CD3/CD28/IgM und der Kontrolle

Mit Hinzunahme des inversen CB_1 -Agonisten Rimonabant ändert sich das Verhältnis zwischen beiden Gruppen nach sieben Tagen Stimulation. Nach der Stimulation mit anti-CD3/CD28 wurde noch signifikant mehr IgM in der PBMC-Monokultur produziert (MW RASFs: 111 ng/ml vs PBMCs: 259 ng/ml; $p=0,03$). Im Gegensatz dazu zeigte die Stimulation mit anti-CD3/CD28/IgM keine signifikante Differenz in der IgM-Produktion zwischen den Kulturen. Die Stimulation mit IFN- γ , anti-IgM und der Kontrolle wiesen in der CB_1 -Analyse keine signifikanten Unterschiede auf (Abb. 21).

3.2.1.1 IgM-Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs unter verschiedenen Stimulationsbedingungen mit CB₂-Liganden

Wie in 3.2.1 gezeigt, führte die Stimulation des CB₁-Rezeptors mittels ACEA (1 µM) in Kombination mit CpG zu einer signifikant erhöhten IgM-Produktion in der PBMC-Monokultur. Unter Basalbedingungen zeigte sich eine erhöhte IgM-Produktion nach Stimulation mit CpG (MW RASFs 4521 ng/ml vs. PBMCs 18826 ng/ml; $p=0,001$) und anti-CD3/CD28 (MW RASFs 98 ng/ml vs. PBMCs 555 ng/ml; $p=0,002$) (Abb. 8).

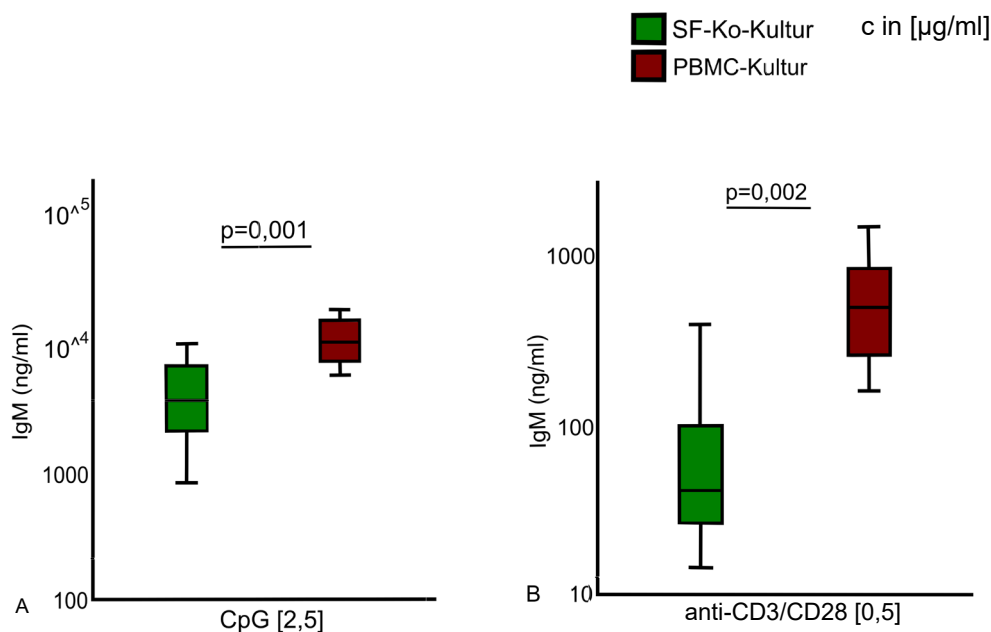


Abb. 8: IgM-Sekretion nach 7-tägiger Stimulation mit CpG (A) und anti-CD3/CD28 (B) in PBMC-Mono- und Ko-Kultur mit RASFs

Unterschiede wurden als signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$. Die Analyse erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. n ist die Anzahl der technischen Replikate aus 9-19 verschiedenen Spenderproben (A n = 11-31, B n = 13-33).

Nach der Zugabe des CB₂-Agonisten LV62 in Kombination mit dem allosterischen Modulator EC21a zeigte sich nach siebentägiger Stimulation zusammen mit anti-IgM ein signifikanter Anstieg der IgM-Produktion in der PBMC-Monokultur (MW RASFs: 26 ng/ml vs. PBMCs: 163 ng/ml; $p=0,05$) (Abb. 9). Die Stimulation mit anti-

IgM führt über die Quervernetzung der membranständigen Untereinheit des B-Zell-Rezeptors zur Aktivierung und Proliferation naiver B-Zellen.

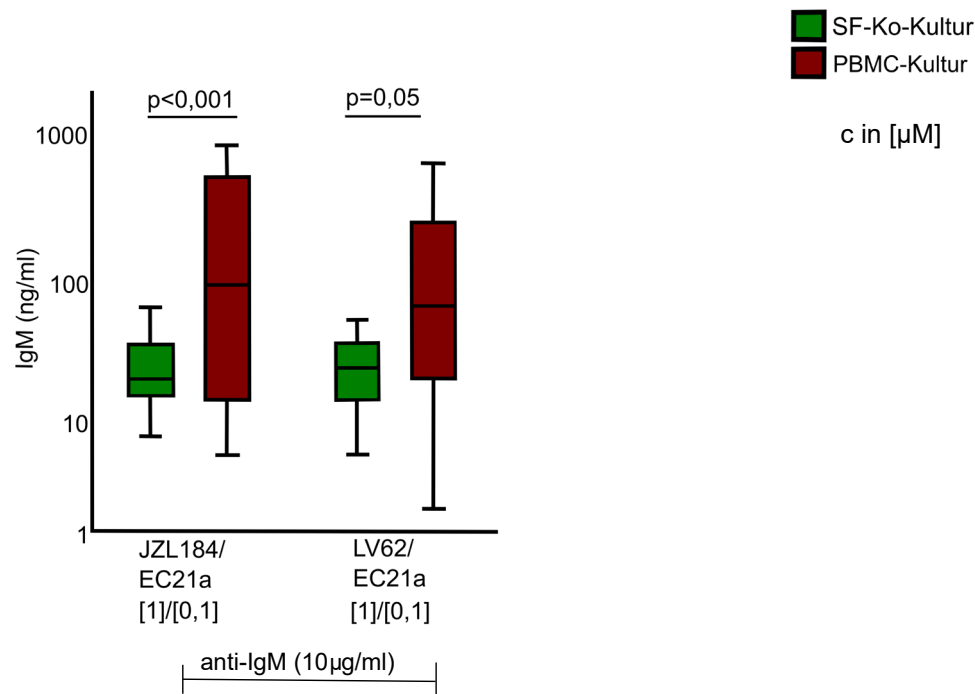


Abb. 9: IgM-Sekretion nach 7-tägiger Stimulation mit anti-IgM und Modulation mit CB₂-Liganden EC21a, JZL 184 und LV62 in PBMC-Mono- und Ko-Kultur mit RASFs

Unterschiede wurden als signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$. Die Analyse erfolgte mittels Kuskal Wallis-Test mit nachgeschalteten Dunn-Test als Post-hoc-Test. n ist die Anzahl der technischen Replikate aus 9-19 verschiedenen Spenderproben ($n = 38-40$).

Dieser Effekt bestätigte sich nach der Stimulation mit dem MAGL-Hemmer JZL 184 und dem allosterischen Modulator EC21a (MW RASFs: 26 ng/ml vs PBMCs: 248 ng/ml; $p < 0,001$), jedoch nicht mit dem CB₂-Agonisten und MAGL-Hemmer allein.

Mit der Aktivierung von B- und T-Zellen durch anti-CD3/CD28 und anti-CD3/CD28/IgM ändert sich dies. Hier wurde unabhängig von der CB₂-Modulation mehr IgM in der PBMC-Monokultur produziert. So wurde nach Hinzugabe des CB₂-Liganden LV62 ($p = 0,002$), dem allosterischen Modulator EC21a ($p < 0,001$), JZL 184 ($p = 0,009$) und JZL mit EC21a ($p = 0,01$) mehr IgM in der PBMC-Monokultur produziert (Abb. 10) (Tabelle 13).

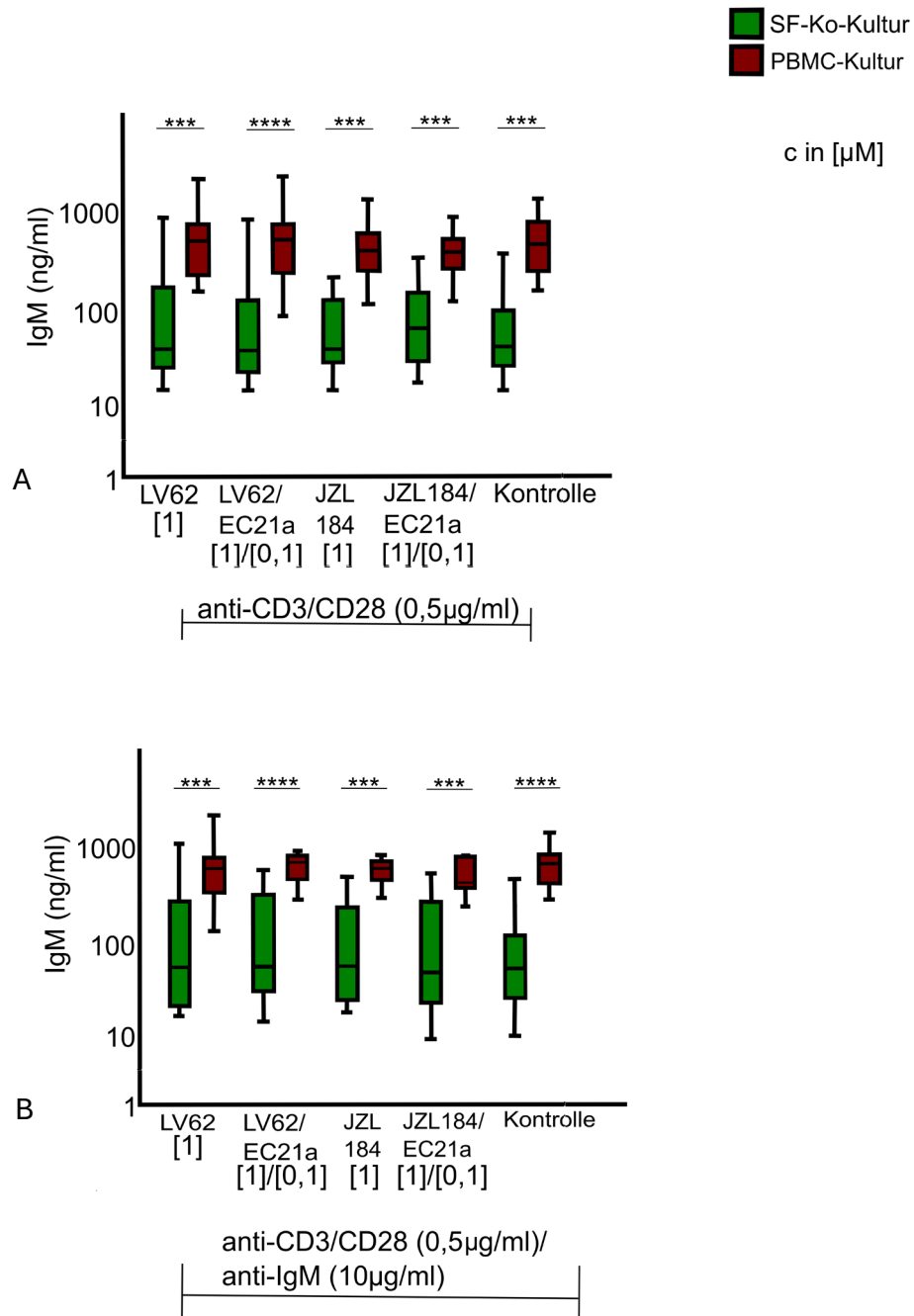


Abb. 10: IgM-Sekretion nach 7-tägiger Stimulation mit anti-CD3/CD28 (A) und anti-CD3/CD28/IgM (B) und Modulation mit CB₂-Liganden EC21 am JZL 184 und LV62 in PBMC-Mono- und Ko-Kultur mit RASFs

Unterschiede wurden als signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$ und mit **** für $p < 0,001$, *** $p < 0,01$, ** für $p < 0,02$, * für $p < 0,05$. Die Analyse erfolgte mittels Kuskal Wallis-Test mit nachgeschaltetem Dunn-Test als Post-hoc-Test. n ist die Anzahl der Replikate aus 9-19 verschiedenen Spenderproben (A n = 14-32, B n = 12-32).

Die Ergebnisse ließen sich nach der Stimulation mit anti-CD3/CD28/IgM reproduzieren. Nach Hinzugabe des CB₂-Liganden LV62 wurde erneut signifikant mehr IgM in der PBMC-Monokultur produziert (p=0,002). Dies bestätigte sich nach der Stimulation mit EC21a (p<0,001), JZL 184 (p=0,001) und JZL 184 mit EC21a (p=0,003) (Abb. 10). Die Mittelwerte sind Tabelle 14 zu entnehmen.

	RASF-Ko-Kultur (ng/ml) LV62	PBMC-Monokultur (ng/ml) LV62	RASF-Ko-Kultur (ng/ml) LV62/ EC21a	PBMC-Monokultur (ng/ml) LV62/ EC21a
anti-CD3/CD28	151 ± 217 SD	631 ± 532 SD	132 ± 214 SD	630 ± 549 SD
anti-CD3/CD28/ IgM	190 ± 280 SD	625 ± 480 SD	161 ± 192 SD	776 ± 677 SD
	RASF-Ko-Kultur (ng/ml) JZL184	PBMC-Monokultur (ng/ml) JZL184	RASF-Ko-Kultur (ng/ml) JZL184/ EC21a	PBMC-Monokultur (ng/ml) JZL184/ EC21a
anti-CD3/CD28	79 ± 69 SD	481 ± 300 SD	102 ± 92 SD	472 ± 343 SD
anti-CD3/CD28/ IgM	120 ± 127 SD	581 ± 259 SD	133 ± 147 SD	664 ± 594 SD

Tabelle 14: Mittelwerte der IgM-Produktion mit Standardabweichung (SD) in der RASF-Ko-Kultur und PBMC-Monokultur unter LV62, EC21a und JZL 184 und anti-CD3/CD28 und anti-CD3/CD28/IgM

3.2.1.2 Einfluss von RASFs auf die IgM-Produktion von PBMCs

Insgesamt zeigte sich in der IgM-Analyse, dass mit T- und B-Zellaktivierung durch CpG, anti-IgM und anti-CD3/CD28 die IgM-Produktion in der PBMC-Monokultur signifikant höher ausfällt, unabhängig von der CB₂-Modulation. In Anwesenheit von RASFs könnte die IgM-Produktion supprimiert sein. Dieser hemmende Effekt ließ sich auch nach Stimulation mit CpG und ACEA in der IgM-Analyse zur CB₁-Modulation beobachten. Interessanterweise konnte der supprimierende Effekt von RASFs mit Hinzugabe von Rimonabant unter anti-CD3/CD28/IgM aufgehoben werden. Auch in der CB₂-Analyse zeigte die Stimulation mit IFN-γ und der Kontrolle keine signifikanten Unterschiede (Abb. 22).

3.2.2 IgG-Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs unter verschiedenen Stimulationsbedingungen mit CB₁-Liganden

IgG als Träger spezifischer Autoantikörper, wie beispielsweise ACPA, spielt in der Pathogenese der RA eine zentrale Rolle und wird in früheren Studien als verlässlicher Marker für Diagnostik und Prognose beschrieben (Pruijn 2010, OpenAI 2025). In der Analyse der IgG-Produktion konnten nach siebentägiger Stimulation keine signifikanten Unterschiede in der durch IFN- γ -, CpG-, anti-IgM-, anti-CD3/CD28- sowie anti-CD3/CD28/IgM-induzierten IgG-Sekretion in der CB₁-Modulation festgestellt werden. Ebenso zeigten sich keine Differenzen zwischen der RASF-Ko-Kultur und der PBMC-Monokultur (Abb. 19).

Im Gegensatz dazu ergab die Stimulation mit anti-IgM unter Basalbedingungen einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,01$) (Abb. 11).

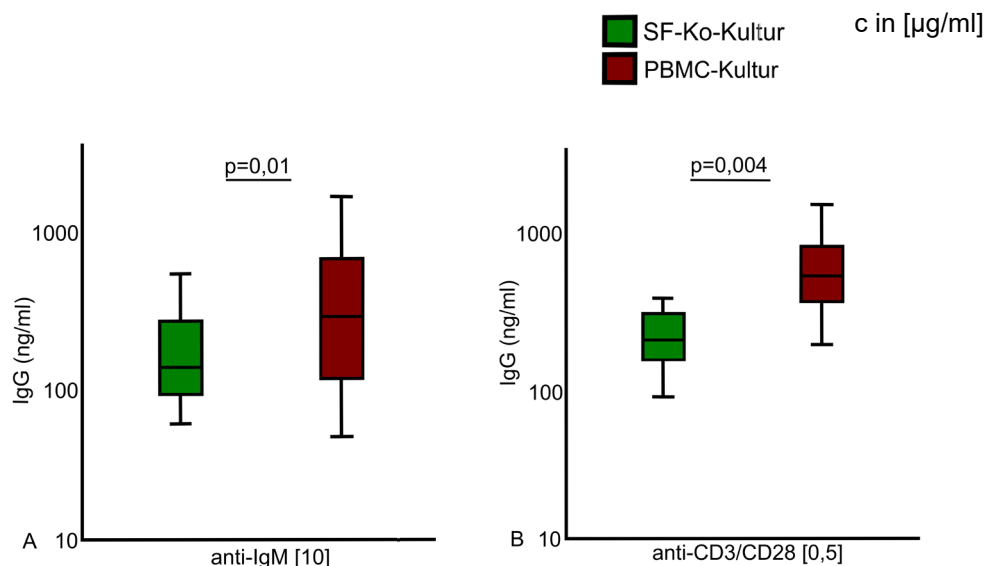


Abb. 11: IgG-Sekretion nach 7-tägiger Stimulation mit anti-IgM (A), anti-CD3/CD28 (B) in PBMC-Mono- und Ko-Kultur mit RASFs

Unterschiede wurden als signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$. Die Analyse erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. n ist die Anzahl der technischen Replikate aus 19 verschiedenen Spenderproben (A n = 10-30, B n = 12-32).

Dieser Effekt bestätigte sich nach der Stimulation mit anti-CD3/CD28 ($p=0,004$) und anti-CD3/CD28/IgM ($p=0,001$) (Abb. 11 und 12). Die Mittelwerte sind Tabelle 15 zu entnehmen.

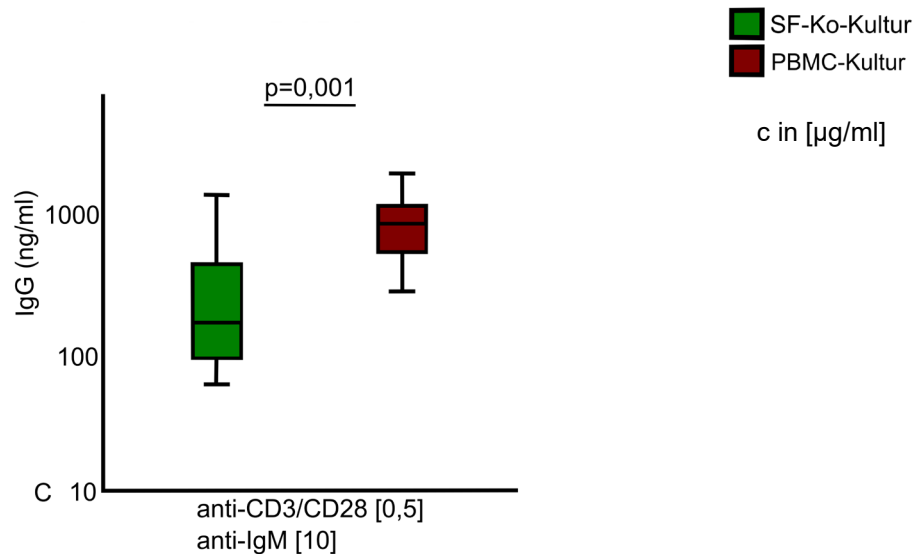


Abb. 12: IgG-Sekretion nach 7-tägiger Stimulation mit anti-CD3/CD28/IgM (C) in PBMC-Mono- und Ko-Kultur mit RASFs

Unterschiede wurden als signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$. Die Analyse erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. n ist die Anzahl der technischen Replikate aus 9-19 verschiedenen Spenderproben (n = 14-34).

	RASF-Ko-Kultur (ng/ml)	PBMC-Monokultur (ng/ml)
anti-IgM	378 ± 307 SD	939 ± 1086 SD
anti-CD3/CD28	278 ± 322 SD	637 ± 437 SD
anti-CD3/CD28/IgM	302 ± 425 SD	611 ± 510 SD

Tabelle 15: Mittelwerte der IgG-Produktion mit Standardabweichung (SD) in der RASF-Ko-Kultur und PBMC-Monokultur anti-IgM, anti-CD3/CD28 und anti-CD3/CD28/IgM

3.2.2.1 IgG-Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs unter verschiedenen Stimulationsbedingungen mit CB₂-Liganden

Im Gegensatz zur CB₁-Analyse zeigte die Untersuchung der CB₂-Modulation signifikante Unterschiede. Nach der Zugabe des selektiven Monoacylglycerase-Hemmers JZL 184 zeigte sich unter der Stimulation mit anti-IgM (MW RASFs: 184 ng/ml vs. PBMCs: 377 ng/ml; $p=0,001$) und anti-CD3/CD28/IgM (MW RASFs: 323 ng/ml vs. PBMCs: 819 ng/ml; $p=0,02$) auch eine höhere IgG-Produktion in der PBMC-Monokultur (Abb. 13).

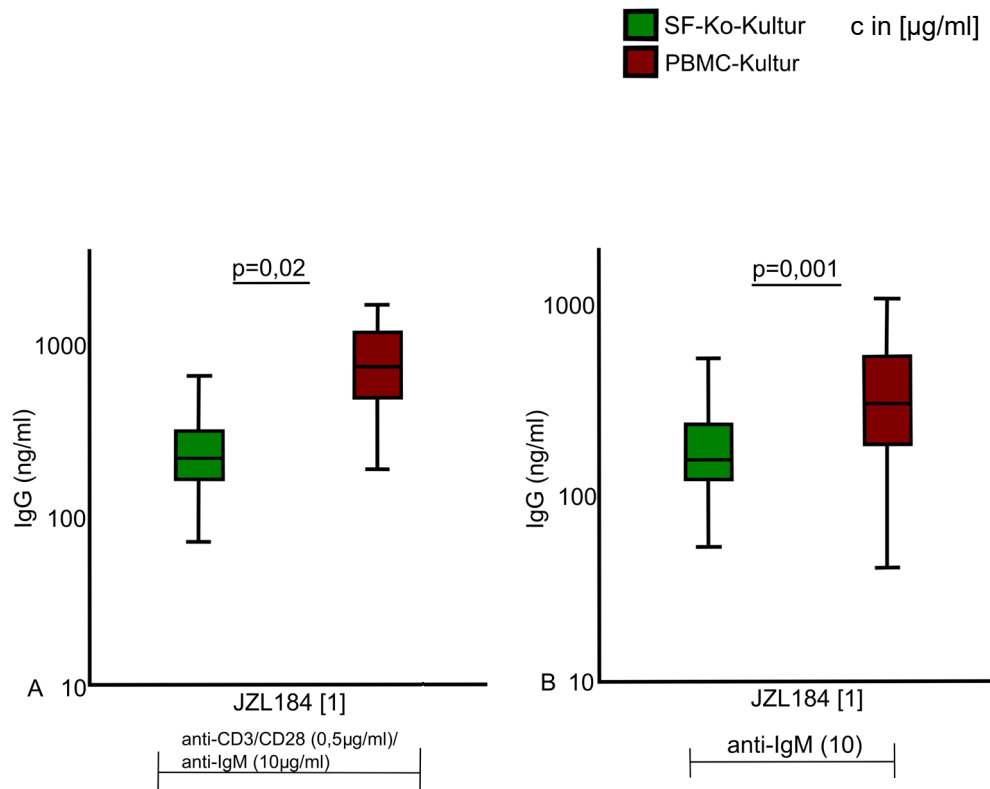


Abb. 13: IgG-Sekretion nach 7-tägiger Stimulation mit anti-CD3/CD28/IgM (A) und JZL 184 und anti-IgM und JZL184 (B) in PBMC-Mono- und Ko-Kultur mit RASFs

Unterschiede wurden als signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$. Die Analyse erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. n ist die Anzahl der technischen Replikate aus 9-19 verschiedenen Spenderproben (A n = 14-34, B n = 10-30).

Nach der Zugabe des CB₂-Agonisten LV62 wurde mit zusätzlicher Stimulation mit anti-CD3/CD28 der gleiche Effekt gezeigt (MW RASFs: 314 ng/ml vs. PBMCs: 664 ng/ml; $p=0,03$) (Abb. 14).

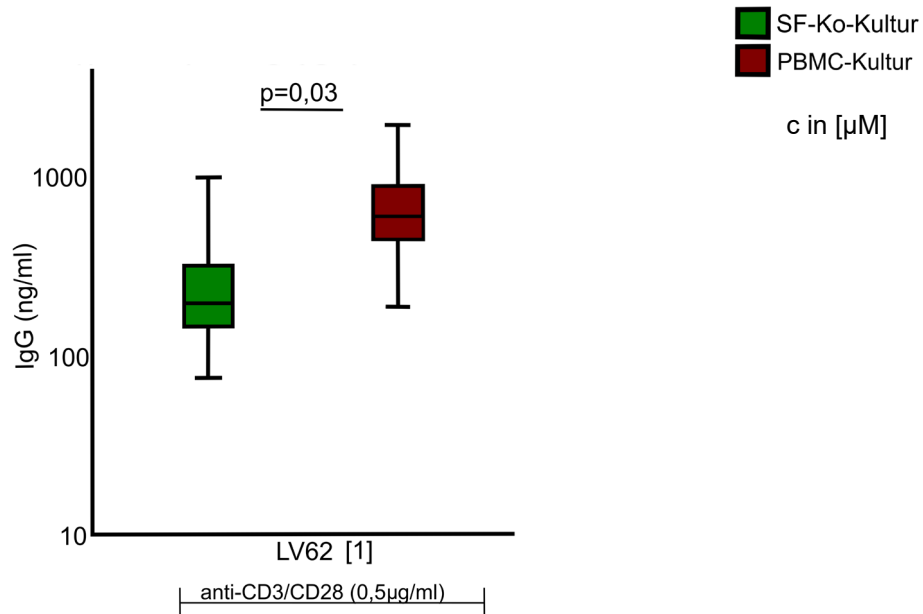


Abb. 14: IgG-Sekretion nach 7-tägiger Stimulation mit anti-CD3/CD28 und LV62 in PBMC-Mono- und Ko-Kultur mit RASFs

Unterschiede wurden als signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$ definiert. Die Analyse erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. n ist die Anzahl der technischen Replikate aus 9-19 verschiedenen Spenderproben (n = 12-32).

3.2.2.2 Einfluss von RASFs auf die IgG-Produktion von PBMCs

Auch in der IgG-Analyse zeigte sich, dass in Anwesenheit von RASFs die IgG-Produktion signifikant reduziert war. Dieser Effekt steht im Einklang mit den bereits beobachteten Ergebnissen zur IgM- und IL-10-Produktion und spricht erneut für einen suppressiven Einfluss der Synovialfibroblasten auf die humorale Immunantwort. Diese Effekte konnten jedoch im Rahmen der CB₁-Modulation nicht in der IgG-Produktion nachvollzogen werden.

3.3 Supplementäre Ergebnisse

3.3.1 TNF- α -Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs

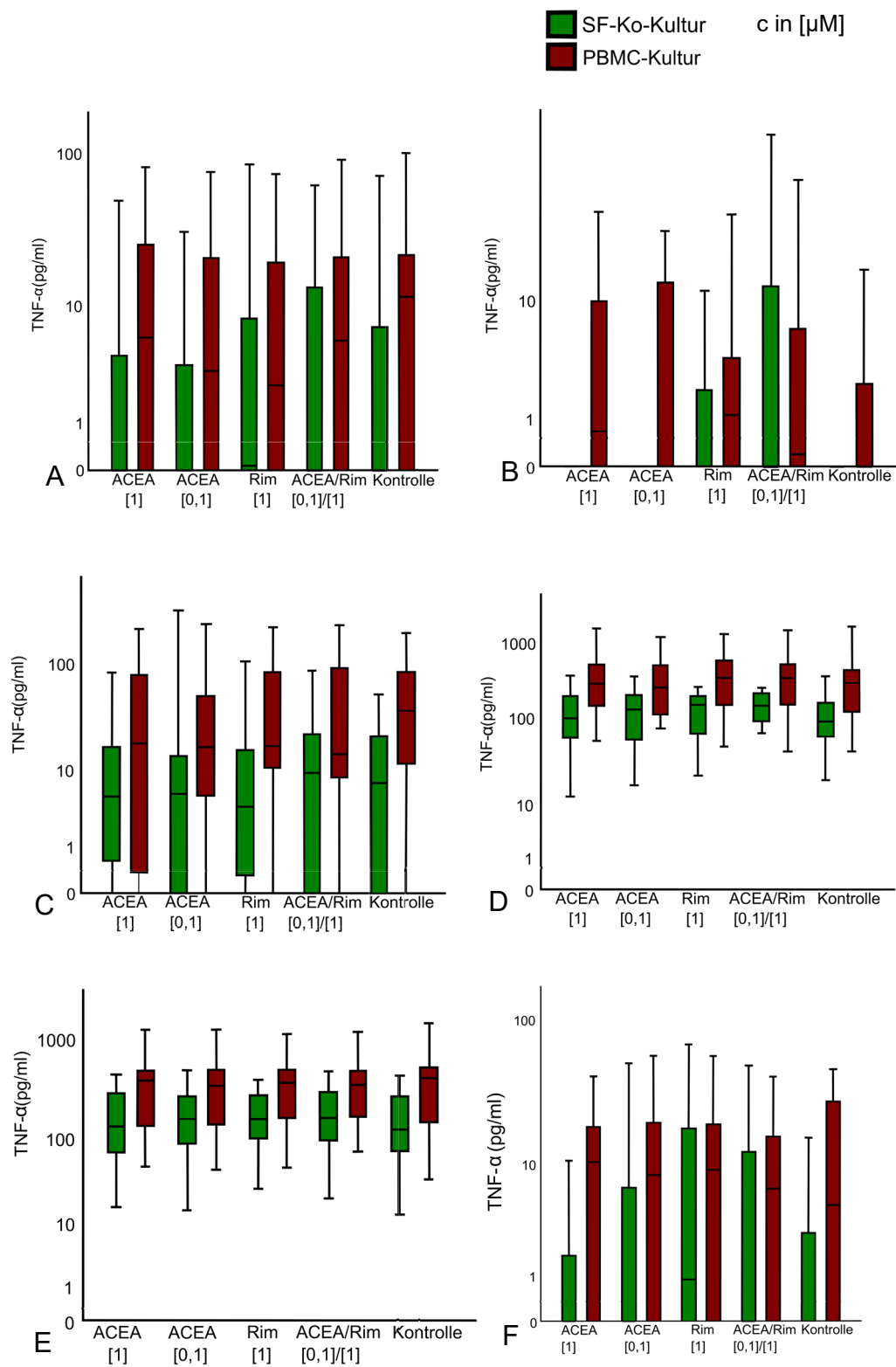


Abb. 15: TNF- α -Sekretion nach 7-tägiger Stimulation mit CB₁-Modulation und Stimulation mit IFN- γ (A), CpG (B), anti-IgM (C), anti-CD3/CD28 (D), anti-CD3/CD28/IgM (E) und der Kontrolle (F) in PBMC-Mono- und Ko-Kultur mit RASFs

Die Analyse erfolgte mittels Kuskal Wallis-Test mit nachgeschaltetem Dunn-Test als Post-hoc-Test. n ist die Anzahl der Replikate aus 9-19 verschiedenen Spenderproben (A n = 14-32, B n = 12-32, C n = 11-33, D n = 12-31, E n = 15-36, F n = 16-34).

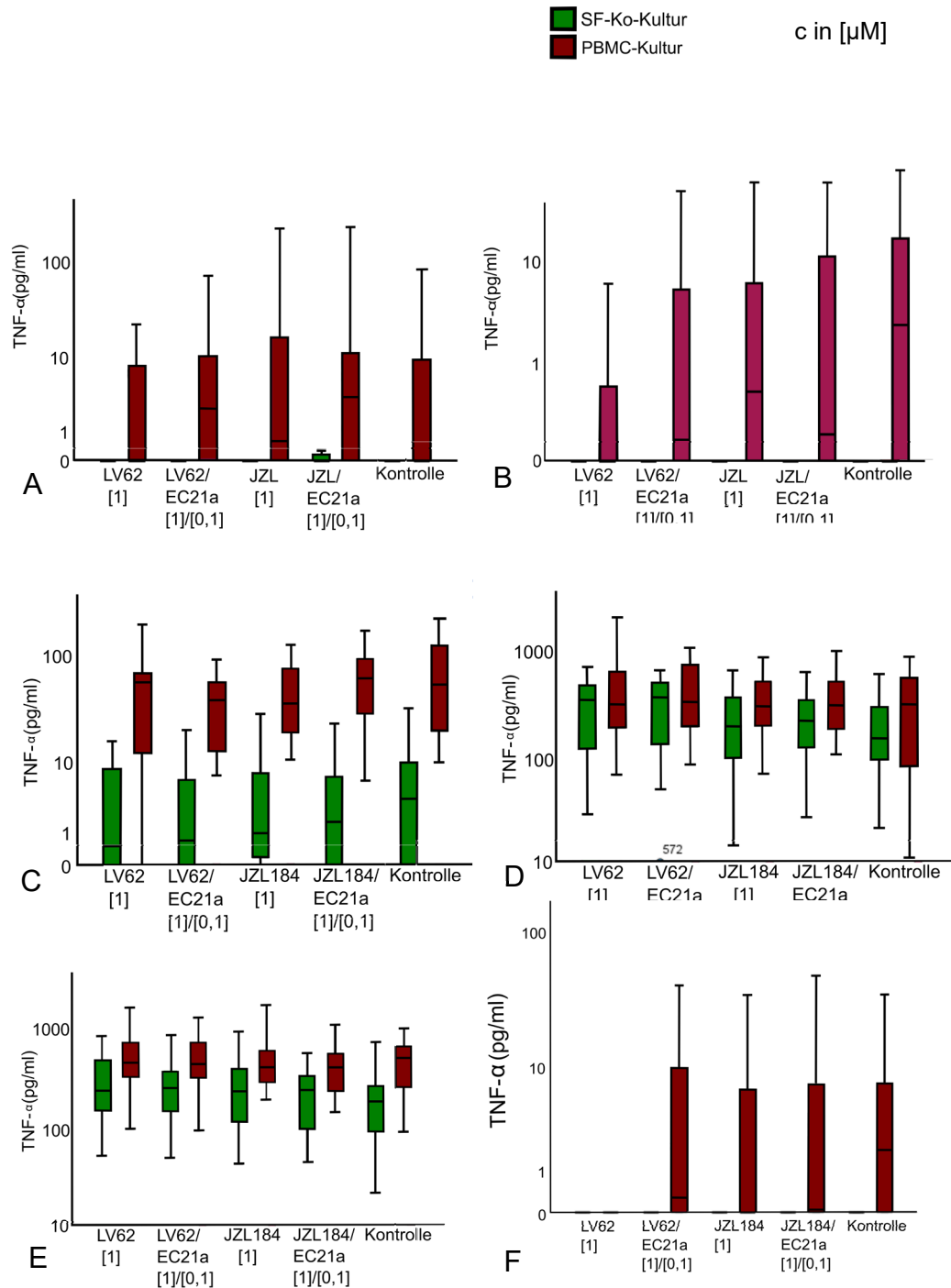


Abb. 16: TNF- α -Sekretion nach 7-tägiger Stimulation mit CB₂-Modulation und Stimulation mit IFN- γ (A), CpG (B), anti-IgM (C), anti-CD3/CD28 (D), anti-CD3/CD28/IgM (E) und der Kontrolle (F) in PBMC-Mono- und Ko-Kultur mit RASFs

Die Analyse erfolgte mittels Kuskal Wallis-Test mit nachgeschaltetem Dunn-Test als Post-hoc-Test. n ist die Anzahl der Replikate aus 9-19 verschiedenen Spenderproben (A n = 12-31, B n = 12-32, C n = 11-33, D n = 12-31, E n = 15-36, F n = 12-32).

3.3.2 IL-10-Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs

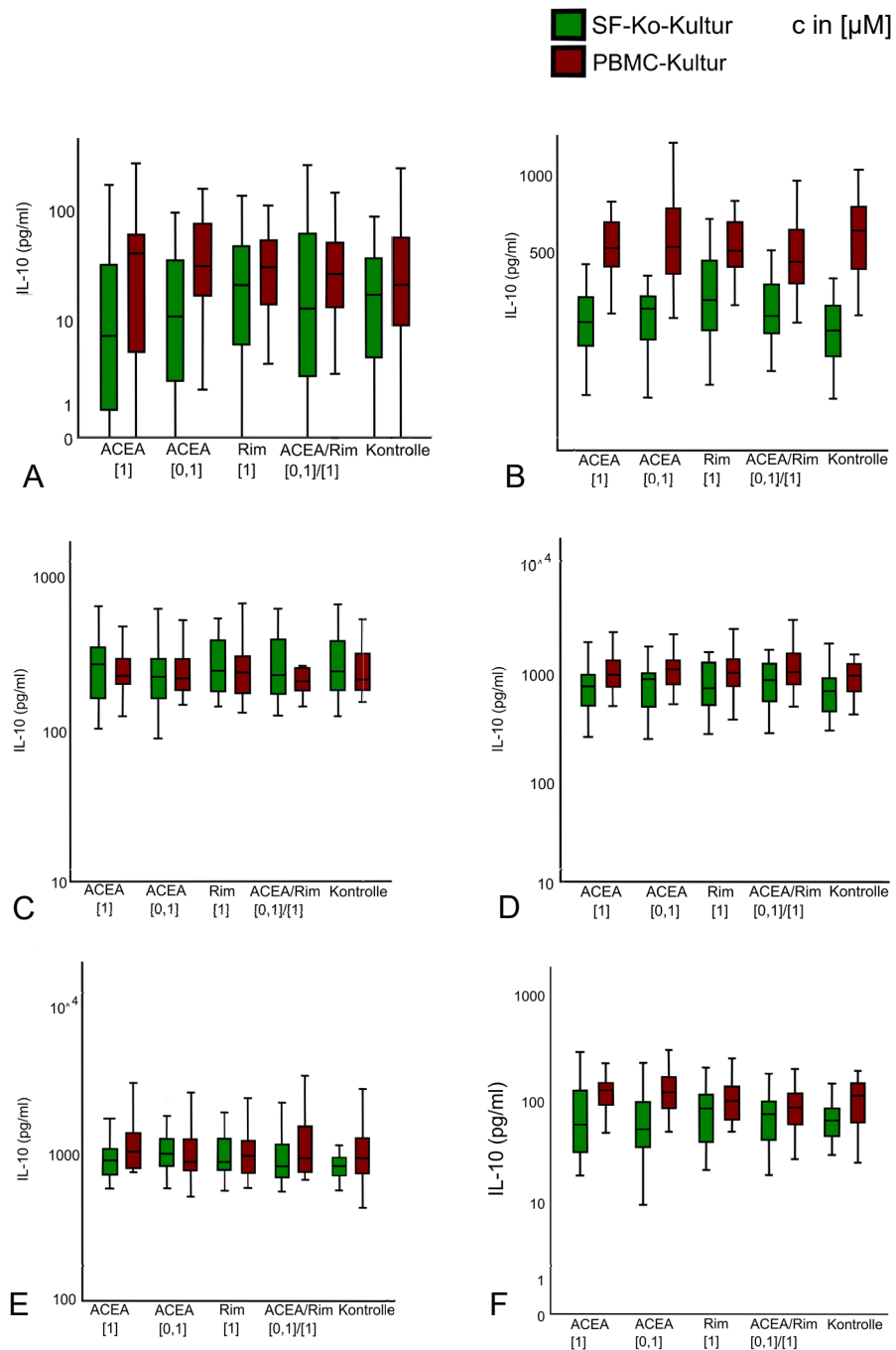


Abb. 17: IL-10-Sekretion nach 7-tägiger Stimulation mit CB₁-Modulation und Stimulation mit IFN- γ (A), CpG (B), anti-IgM (C), anti-CD3/CD28 (D), anti-CD3/CD28/IgM (E) und der Kontrolle (F) in PBMC-Mono- und Ko-Kultur mit RASFs

Unterschiede wurden als signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$ und mit **** für $p < 0,001$, *** $p < 0,01$, ** für $p < 0,02$, * für $p < 0,05$. Die Analyse erfolgte mittels Kuskal Wallis-Test mit nachgeschaltetem Dunn-Test als Post-hoc-Test. n ist die Anzahl der Replikate aus 9-19 verschiedenen Spenderproben (A n = 14-32, B n = 12-32, C n = 11-33, D n = 12-31, E n = 15-36, F n = 14-32).

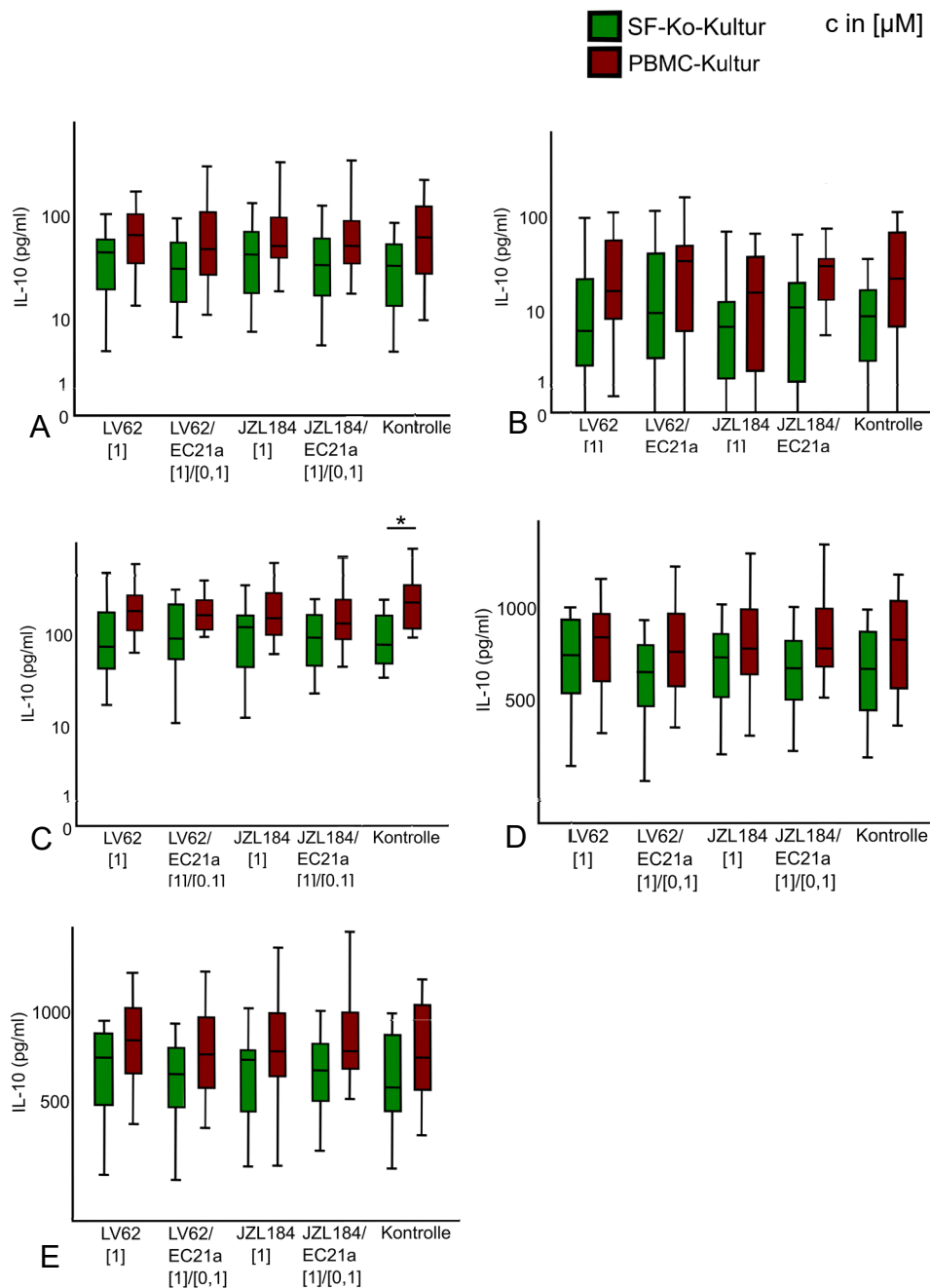


Abb. 18: IL-10-Sekretion nach 7-tägiger Stimulation mit CB₂-Modulation und Stimulation mit IFN- γ (B), CpG (C), anti-IgM (D), anti-CD3/CD28/IgM (E) und der Kontrolle (A) in PBMC-Mono- und Ko-Kultur mit RASFs

Unterschiede wurden als signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$ und mit **** für $p < 0,001$, *** $p < 0,01$, ** für $p < 0,02$, * für $p < 0,05$. Die Analyse erfolgte mittels Kuskal Wallis-Test mit nachgeschaltetem Dunn-Test als Post-hoc-Test. n ist die Anzahl der Replikate aus 9-19 verschiedenen Spenderproben (A n = 14-32, B n = 12-32, C n = 11-33, D n = 12-31, E n = 15-36).

3.3.3 IgG-Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs

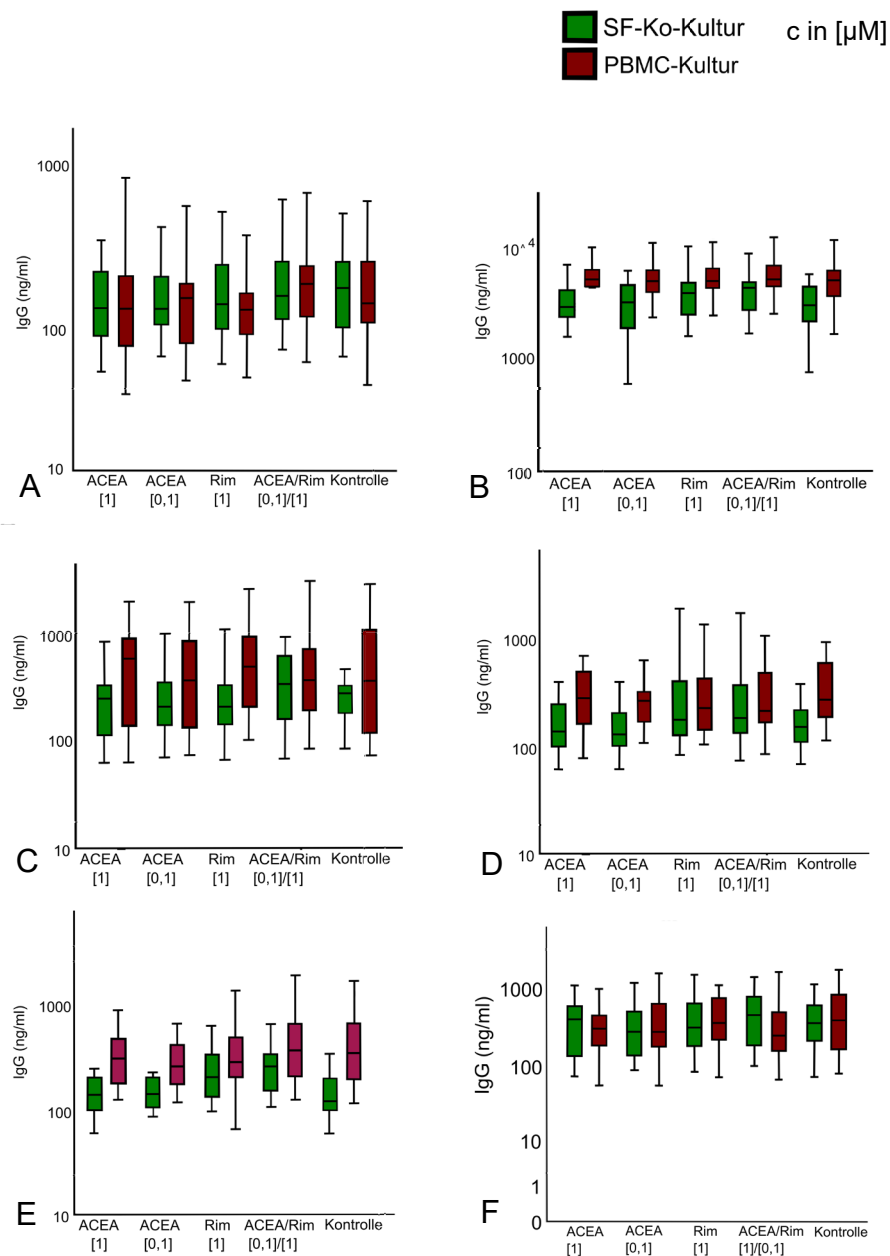


Abb. 19: IgG-Sekretion nach 7-tägiger Stimulation mit CB₁-Modulation und Stimulation mit IFN- γ (A), CpG (B), anti-IgM (C), anti-CD3/CD28 (D), anti-CD3/CD28/IgM (E) und der Kontrolle (F) in PBMC-Mono- und Ko-Kultur mit RASFs

Die Analyse erfolgte mittels Kuskal Wallis-Test mit nachgeschaltetem Dunn-Test als Post-hoc-Test. n ist die Anzahl der Replikate aus 9-19 verschiedenen Spenderproben (A n = 14-32, B n = 12-32, C n = 11-33, D n = 12-31, E n = 15-36, F n = 14-32).

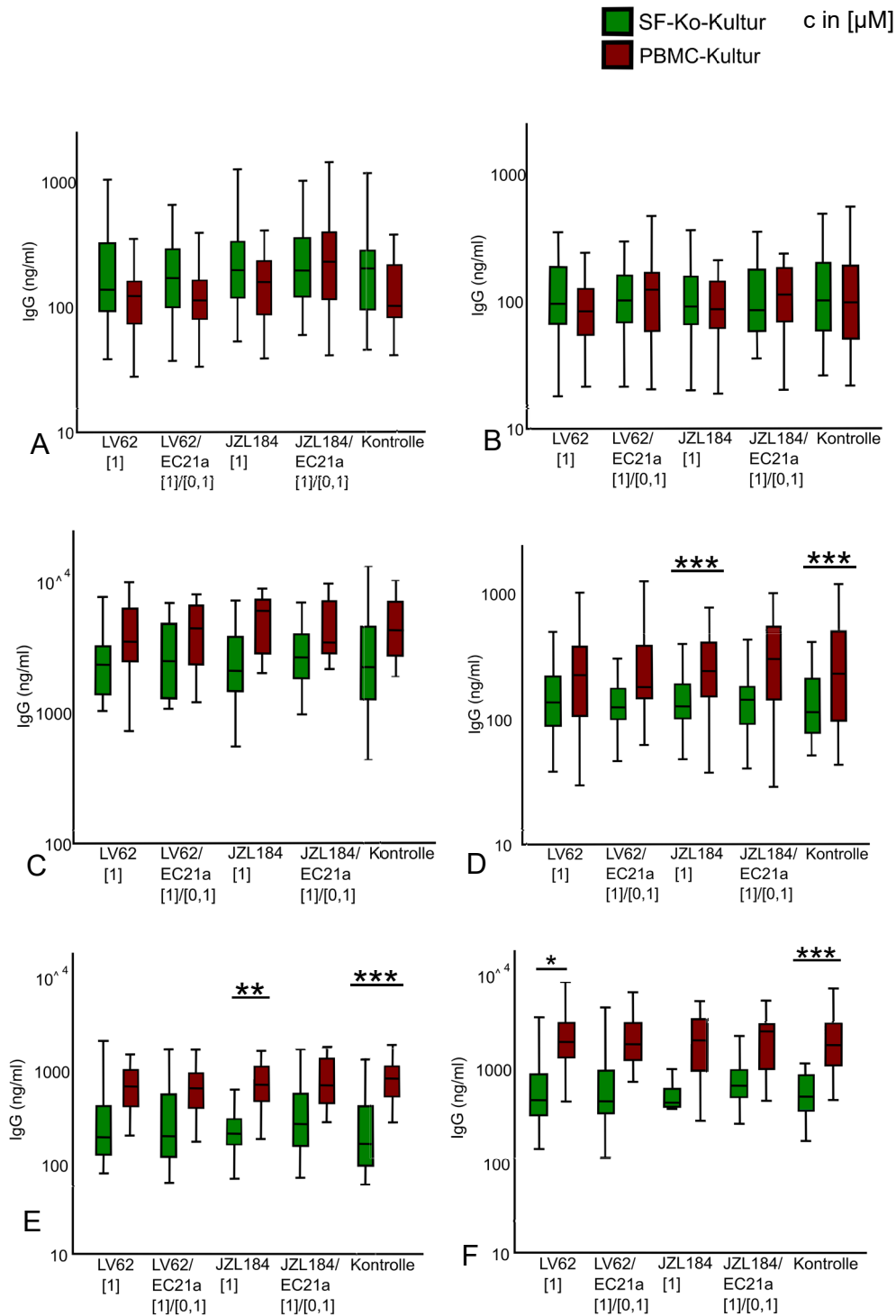


Abb. 20: IgG-Sekretion nach 7-tägiger Stimulation mit CB₂-Modulation und Stimulation mit IFN- γ (B), CpG (C), anti-IgM (D), anti-CD3/CD28/IgM (E), anti-CD3/CD28 (F) und der Kontrolle (A) in PBMC-Mono- und Ko-Kultur mit RASFs

Unterschiede wurden als signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$ und mit **** für $p < 0,001$, *** $p < 0,01$, ** für $p < 0,02$, * für $p < 0,05$. Die Analyse erfolgte mittels Kuskal Wallis-Test mit nachgeschaltetem Dunn-Test als Post-hoc-Test. n ist die Anzahl der Replikate aus 9-19 verschiedenen Spenderproben (A n = 14-32, B n = 12-32, C n = 11-33, D n = 12-31, E n = 15-36, F n = 9-18).

3.3.4 IgM-Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs

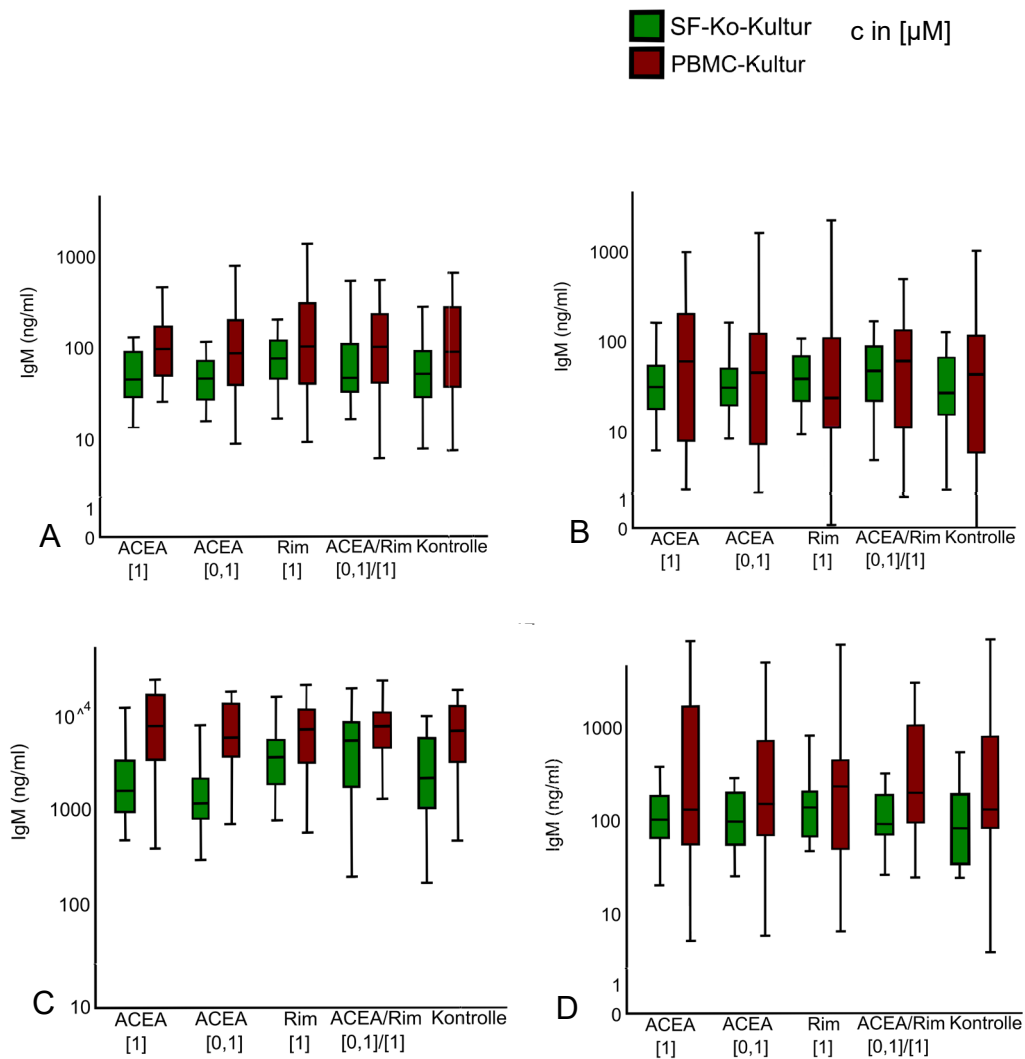


Abb. 21: IgM-Sekretion nach 7-tägiger Stimulation mit CB₁-Modulation und Stimulation mit IFN- γ (B), CpG (C), anti-IgM (D) und der Kontrolle (A) in PBMC-Mono- und Ko-Kultur mit RASFs

Die Analyse erfolgte mittels Kuskal Wallis-Test mit nachgeschaltetem Dunn-Test als Post-hoc-Test. n ist die Anzahl der Replikate aus 9-19 verschiedenen Spenderproben (A n = 14-32, B n = 12-32, C n = 11-33, D n = 12-31).

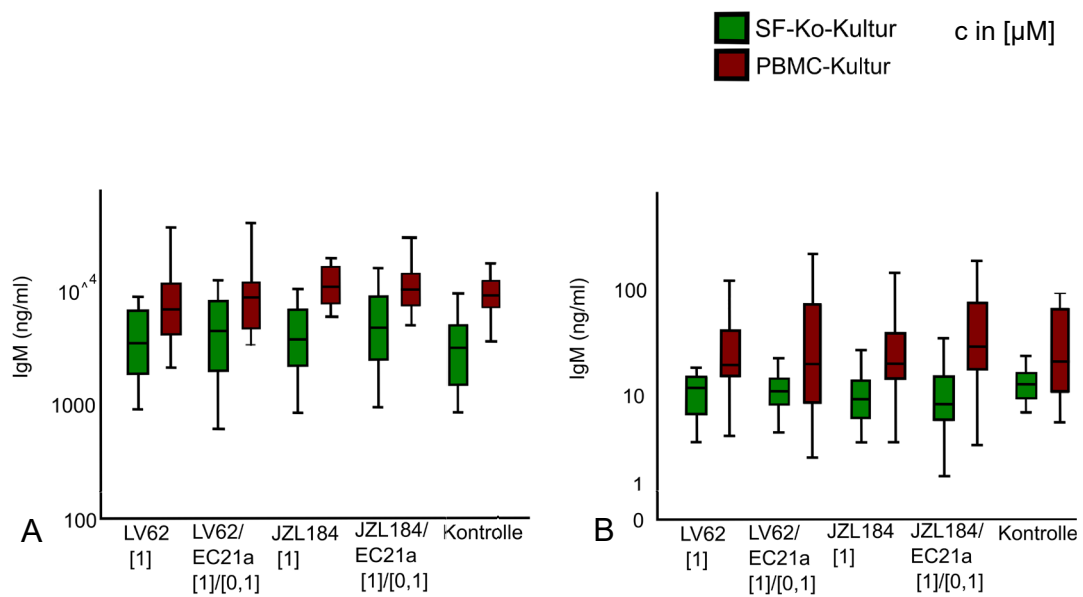


Abb. 22: IgM-Sekretion nach 7-tägiger Stimulation mit CB₂-Modulation und Stimulation mit IFN- γ (B) und der Kontrolle (A) in PBMC-Mono- und Ko-Kultur mit RASFs

Die Analyse erfolgte mittels Kuskal Wallis-Test mit nachgeschalteten Dunn-Test als Post-hoc-Test. n ist die Anzahl der Replikate aus 9-19 verschiedenen Spenderproben (A n = 13-32, B n = 12-32).

3.3.5 IL-6-Produktion von PBMCs in Einzel- und Ko-Kultur mit RASFs

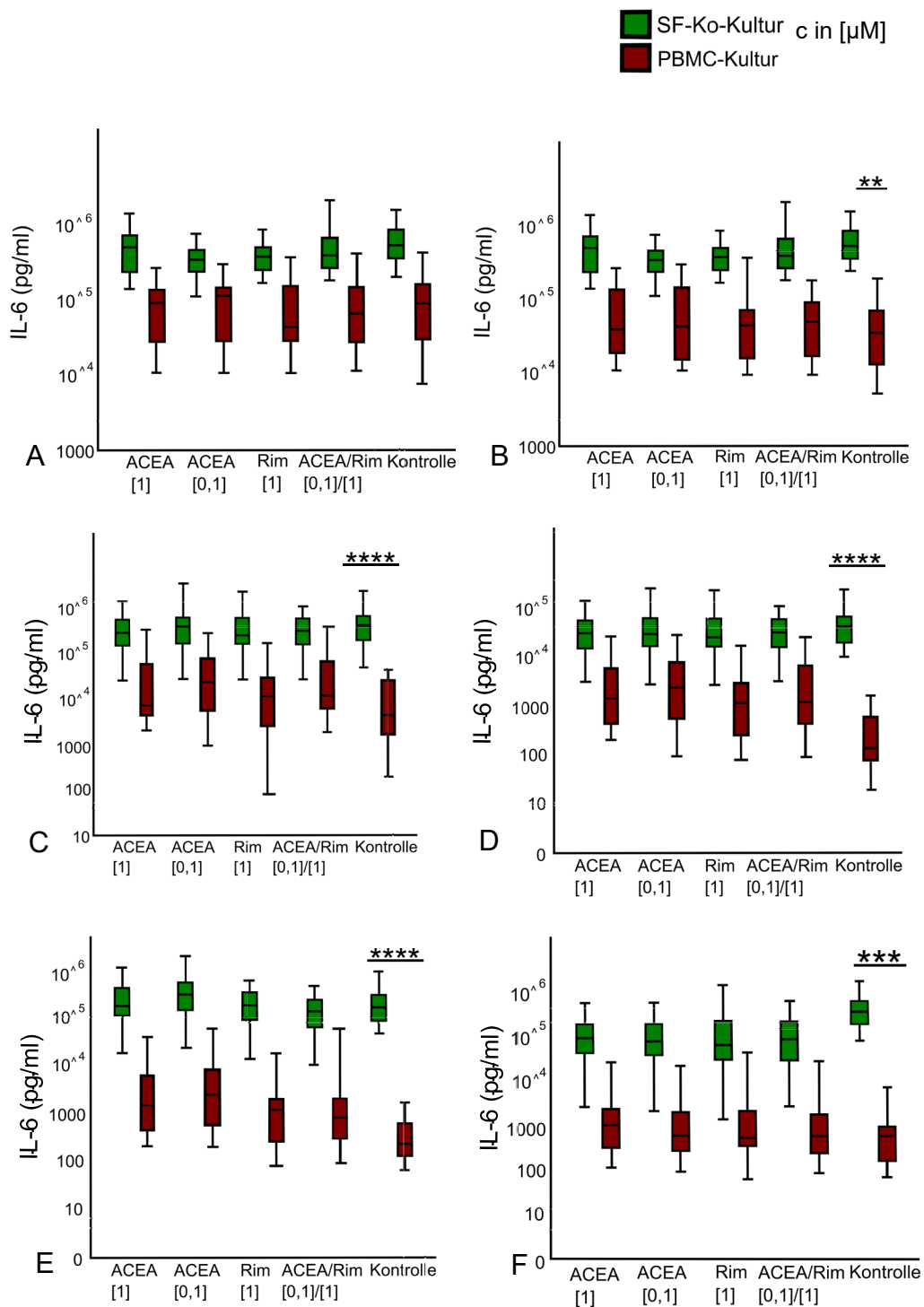


Abb. 23: IL-6-Sekretion nach 7-tägiger Stimulation mit CB₁-Modulation und Stimulation mit anti-IgM (A), IFN-γ (B), anti-CD3/CD28 (C), anti-CD3/CD28/IgM (D), CpG (E) und der Kontrolle (F) in PBMC-Mono- und Ko-Kultur mit RASFs

Unterschiede wurden als signifikant betrachtet, wenn $p < 0,05$ und mit **** für $p < 0,001$, *** $p < 0,01$, ** für $p < 0,02$, * für $p < 0,05$. Die Analyse erfolgte mittels Kuskal Wallis-Test mit nachgeschaltetem Dunn-Test als Post-hoc-Test. n ist die Anzahl der Replikate aus 9-19 verschiedenen Spenderproben (A n = 14-32, B n = 12-32, C n = 11-33, D n = 12-31, E n = 15-36, F n = 14-31).

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde die Antikörper- und Zytokinproduktion von PBMCs gesunder Probanden unter dem Einfluss von CB₁- und CB₂-Rezeptorliganden sowie des inversen CB₁-Agonisten Rimonabant untersucht. Dabei zeigte sich insbesondere der modulierende Einfluss von Synovialfibroblasten von Patienten mit rheumatoider Arthritis in einem Ko-Kultur-Modell, das mit einer reduzierten B- und T-Zell-vermittelten Antikörper- und Zytokinproduktion der PBMCs assoziiert war (OpenAI 2025).

Die pharmakologische Modulation durch CB₁- und CB₂-Agonisten allein führte in dieser Arbeit nicht zu signifikanten Veränderungen in der Antikörper- oder Zytokinfreisetzung. Im Gegensatz dazu zeigte die Behandlung mit dem inversen CB₁-Agonisten Rimonabant in der RASF-Ko-Kultur einen Effekt. Zum einen ließ sich eine Aufhebung der suppressiven Wirkung von RASFs auf die IgM-Produktion unter anti-CD3/CD28/IgM beobachten, zum anderen wurde unter kombinierter Stimulation mit dem CB₁-Agonisten ACEA eine verstärkte IL-6-Produktion nach Stimulation mit anti-CD3/CD28 oder anti-CD3/CD28/IgM detektiert.

4.1 Vergleich Synovialfibroblasten-Ko-Kultur und PBMC-Monokultur

4.1.1 Zytokin-Produktion

4.1.1.1 IL-6

In der vorliegenden Arbeit wurde im Vergleich zur PBMC-Monokultur eine signifikant gesteigerte IL-6-Produktion in der Ko-Kultur mit RASFs beobachtet. Dieser Effekt war auch unter stimulierenden Bedingungen mit ACEA und Rimonabant sowie in Kombination mit anti-CD3/CD28 oder anti-CD3/CD28/IgM nachweisbar.

Dass RASFs aktiv zur IL-6-Produktion beitragen, wurde bereits durch Störch et al. beschrieben (Störch 2016). Darüber hinaus ist bekannt, dass aktivierte B-Zellen über die Sekretion proinflammatorischer Zytokine wie TNF- α und IL-1 β Synovialfibroblasten zur IL-6-Produktion stimulieren können (Lee 2013, Kugler M 2023). In dieser Arbeit wurde durch Stimulation von B-Zellen mit CpG und anti-IgM die TNF- α -Freisetzung verstärkt (Hendrik Poeck 2004, Leonie Fleige 2024). Parallel dazu führte die Aktivierung von T-Zellen mittels anti-CD3/CD28 zu einer erhöhten TNF- α -Produktion aus dieser Zellpopulation (Calianese D 2021). TNF- α induziert die Expression von IL-6, unter anderem über die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie NF- κ B (Monu 2024). Dieser Signalweg weist

Ähnlichkeiten zu den durch Toll-like-Rezeptoren (TLR) vermittelten Mechanismen auf (OpenAI 2025). RASFs exprimieren verschiedene TLR, darunter TLR2, TLR3 und TLR4, die sowohl auf mikrobielle Pathogen-assoziierte molekulare Muster (PAMPs) als auch auf endogene Gefahrensignale reagieren können (Seibl R 2003, Ospelt C 2008). Die Bindung entsprechender Liganden an diese Rezeptoren löst eine intrazelluläre Signalkaskade aus, die zur Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie NF- κ B führt. Über die Bindung von NF- κ B an Promotorregionen proinflammatorischer Gene, einschließlich IL-6, resultiert eine verstärkte IL-6-Expression (Ospelt C 2008, Lee 2013, Nyati KK 2017). Zudem wurde gezeigt, dass aktivierte B-Zellen in Anwesenheit von RASFs eine verlängerte Überlebensdauer aufweisen, was zur Aufrechterhaltung eines chronisch inflammatorischen Milieus beitragen kann (Lowin T 2020). Diese komplementären Mechanismen können eine Erklärung für die, in dieser Arbeit beobachtete, IL-6-Zunahme in der RASF-Ko-Kultur sein.

4.1.1.2 IL-10

Im Gegensatz zur gesteigerten IL-6-Produktion in der Ko-Kultur von PBMCs mit RASFs wurde in dieser Arbeit nach Aktivierung von B- und T-Zellen mit CpG und anti-CD3/CD28 eine verminderte IL-10-Produktion beobachtet. Die Präsenz von RASFs war demnach mit einer reduzierten Freisetzung antiinflammatorischer Zytokine assoziiert. Ein möglicher Mechanismus hierfür ist die erhöhte IL-6-Sekretion durch RASFs, welche die Differenzierung IL-10-produzierender regulatorischer T-Zellen hemmen und gleichzeitig die Entwicklung proinflammatorischer Th17-Zellen fördern kann (Bartok B 2010). Die in dieser Arbeit eingesetzten Stimuli, CpG und anti-CD3/CD28, führten zudem durch aktivierte Immunzellen zur vermehrten Freisetzung von IL-1 β und TNF- α und verstärkten sekundär die IL-6-Produktion (Lee 2013, OpenAI 2025).

Ein weiterer relevanter Faktor ist die metabolische Situation in der RA-Synovia. Unter Bedingungen limitierter Energieverfügbarkeit – etwa durch Glukosemangel, Hypoxie oder mitochondrialer Dysfunktion – kommt es zu einer unterschiedlichen Regulation von Zytokinen (Fearon 2016). IL-10 wird unter diesen Bedingungen häufig herunterreguliert, da seine Expression eine funktionelle mitochondriale Atmung und ausreichende oxidative Phosphorylierung voraussetzt (Ip WKE 2017). IL-6 hingegen kann unter Energiestress aufrechterhalten oder sogar verstärkt exprimiert werden, da seine Transkription durch glykolytische Signalwege und Transkriptionsfaktoren wie NF- κ B und HIF-1 α gesteuert wird, die unter

hypoxischen Bedingungen aktiv sind (Jeong HJ 2005). Die entzündete Synovialmembran bei RA ist charakterisiert durch Hypoxie und gesteigerten Energieverbrauch, was insbesondere in Makrophagen und FLS zu einer metabolischen Umstellung auf Glykolyse und damit zu einer vermehrten IL-6-Produktion führt (Wang G 2023). Gleichzeitig wird die IL-10-Synthese gehemmt, was zur Persistenz eines proinflammatorischen Milieus beiträgt. Besonders M1-polarisierte Makrophagen, die in RA-Entzündungsherden überwiegen, sind stark auf Glykolyse angewiesen und zeigen eine reduzierte IL-10-Produktion bei gleichzeitiger Hochregulation proinflammatorischer Zytokine wie IL-6 (Cutolo M 2022, OpenAI 2025).

Darüber hinaus konnte Tykocinski et al. zeigen, dass Synovialfibroblasten über die Expression von Indoleamin-2,3-Dioxygenase 1 (IDO1) gezielt Th1-Zellen supprimieren, indem sie den extrazellulären Tryptophanspiegel senken (Tykocinski LO 2017). Dieser Tryptophanentzug aktiviert eine integrierte zelluläre Stressantwort, unter anderem durch eIF2 α -Phosphorylierung und Suppression der TCR- ζ -Kettenexpression, was letztlich die Proliferation und Funktion von Th1-Zellen einschränkt. Sowohl Th1- als auch Th2-Zellen können IL-10 produzieren; bei Th1-Zellen dient dieses Zytokin insbesondere der Selbstkontrolle, um ihre eigene entzündungsfördernde Aktivität zu begrenzen (OpenAI 2025). Da diese IL-10-Produktion von Th1-Zellen unter anderem in den Arbeiten von Del Prete et al. beschrieben wurde, ist anzunehmen, dass die IDO1-vermittelte Tryptophandepletion indirekt deren autoregulatorische IL-10-Bildung vermindert. (Del Prete G 1993, G. 2007, RO. 2013, Tykocinski LO 2017). Th17-Zellen hingegen zeigen eine geringe Sensitivität gegenüber IDO1-vermittelten Effekten und sind in der Lage, ihre IL-6-Produktion unter diesen Bedingungen aufrechtzuerhalten oder zu steigern (Harbour SN 2020).

Zusammenfassend deuten die vorliegenden Daten darauf hin, dass die verminderte IL-10-Produktion in der RASF-Ko-Kultur multifaktoriell bedingt ist. Neben der direkten Wirkung proinflammatorischer Zytokine und der fibroblastenvermittelten Modulation von Immunzellfunktionen spielen auch metabolische Bedingungen sowie regulatorische Enzyme wie IDO1 eine zentrale Rolle (OpenAI 2025).

4.1.2 Antikörper-Produktion

4.1.2.1 IgM und IgG

In der vorliegenden Arbeit wurde wiederholt eine verminderte IgM- und IgG-Produktion in der Ko-Kultur von PBMCs mit RASFs beobachtet. Dieser Effekt trat konsistent nach Stimulation mit anti-IgM, anti-CD3/CD28 sowie der Kombination aus anti-CD3/CD28 und anti-IgM auf. Die Stimulation mit anti-IgM induzierte, in Übereinstimmung mit früheren Befunden, die Aktivierung naiver B-Zellen und deren Proliferation (Leonie Fleige 2024), während anti-CD3/CD28 die Aktivierung von T-Zellen und über Bystander-Effekte auch von B-Zellen vermittelte (Johnson-Léger C 1998, Calianese D 2021).

Bereits zuvor wurde ein suppressiver Einfluss von RASFs auf B-Zellen beschrieben. Störch et al. diskutierten dabei mehrere immunsuppressive Mediatoren im Synovialgewebe von Patienten mit rheumatoider Arthritis, darunter Stickstoffmonoxid (NO), Indoleamin-2,3-dioxygenase 1 (IDO1), Prostaglandin E₂ (PGE₂) sowie TGF- β (Störch 2016). NO wird unter anderem durch Fibroblasten-ähnliche Synovialzellen, Makrophagen und NK-Zellen produziert (Huang JB 2023). Seine Synthese erfolgt über die induzierbare NO-Synthase (iNOS), deren Expression durch proinflammatorische Zytokine wie TNF- α und IL-6 über NF- κ B reguliert wird (Grandvuillemin I 2018, Huang 2023). NO entfaltet immunmodulatorische Effekte unter anderem über den cGMP/PKG-Signalweg und fördert die Expansion regulatorischer T-Zellen (Tregs), welche wiederum die Aktivierung von B- und T-Zellen sowie die Zytokinproduktion inhibieren (Niedbala W 2007, Wang P 2013).

Ein weiterer immunsuppressiver Faktor ist Prostaglandin (PG) E₂, das über die Prostaglandin-E-Rezeptoren EP2 und EP4 eine Erhöhung des intrazellulären cAMP-Spiegels bewirkt. Dies führt zur Hemmung der Zytokinproduktion durch Th1- und Th2-Zellen, sowie zur Beeinträchtigung der Aktivierung, Proliferation und Differenzierung von B-Zellen (Sugimoto Y 2007, Daiji Sakata 2010, Gheorghe KR 2011, Sandra M. J. Paulissen 2013).

Interessanterweise zeigt PGE₂ jedoch auch dosisabhängige, teilweise gegensätzliche Effekte. So wurde in murinen B-Zellen nachgewiesen, dass PGE₂ in Kombination mit IL-4 die Antikörpersynthese modulieren kann, insbesondere mit einer Förderung von IgG1- und IgE-Produktion bei gleichzeitiger Suppression von IgM und IgG3 (Roper RL 1990, Lund J 1991). Darüber hinaus existieren Hinweise auf cAMP-unabhängige Wirkmechanismen von PGE₂, die direkt die Differenzierung zu immunglobulinproduzierenden Plasmazellen hemmen können

(Jelinek DF 1985). Ein weiterer Mechanismus betrifft die Aktivität des Enzyms IDO1, das bei RA-Patienten verstärkt exprimiert wird (Park MK 2011, Chang 2022). IDO1 katalysiert den Tryptophanabbau im Kynurenin-Stoffwechselweg. Der resultierende Tryptophan-Mangel hemmt die B-Zell-Proliferation, während bestimmte Kynurenin-Metabolite die Expansion von Treg-Zellen fördern (Nguyen NT 2010, RO. 2013).

Zusammenfassend lassen sich mehrere durch RASFs vermittelte Mechanismen identifizieren, die entweder direkt oder über regulatorische Zellpopulationen wie Tregs zu einer verminderten B-Zell-Aktivität und Antikörperproduktion beitragen. Diese beinhalten die Produktion immunsuppressiver Mediatoren (NO, IDO1, PGE₂, TGF-β), die Modulation zellulärer Signalwege (z. B. cAMP, NF-κB) sowie metabolische Einschränkungen durch Tryptophanverarmung.

4.2 Vergleich zwischen CB₁ und CB₂-Modulation

4.2.1 CB₁-Modulation

4.2.1.1 IL-6-Produktion

Die Aktivierung von CB₁-Rezeptoren zeigte in dieser Arbeit insgesamt keinen signifikanten Effekt. Eine Ausnahme stellte die kombinierte Anwendung von Rimonabant und dem CB₁-Agonisten ACEA dar, unter zusätzlicher Stimulation mit anti-CD3/CD28 oder anti-CD3/CD28/IgM. Nur unter diesen Bedingungen konnte in der RASF-Ko-Kultur eine reproduzierbare Erhöhung der IL-6-Sekretion beobachtet werden.

Eine verminderte Zytokinproduktion infolge der pharmakologischen Blockade von CB₁-Rezeptoren in RASFs wurde bereits in mehreren Studien dokumentiert (Huang NL 2010). Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Rimonabant als inverser Agonist die CB₁-vermittelte, Gi/o-gekoppelte (GPCR, engl.: G-Protein-coupled receptor) Hemmung der Adenylylzyklase aufhebt. Dies resultiert in einem Anstieg der intrazellulären cAMP-Spiegel, einer verstärkten Aktivierung der cAMP-abhängigen Proteinkinase A (PKA) sowie der nachfolgenden Inhibition proinflammatorischer Signalwege, was schließlich zu einer Reduktion der IL-6-Sekretion beiträgt (Huang NL 2010, Chen W 2017).

Neben der Expression von CB₁-Rezeptoren weisen RASFs auch eine hohe Dichte an TRPV1-Rezeptoren auf, deren Aktivierung die IL-6-Produktion fördern kann

(Engler A 2007, Terenzi R 2013). In der vorliegenden Arbeit kann die kombinierte Anwendung des dualen CB₁- und TRPV1-Agonisten ACEA mit dem inversen CB₁-Agonisten Rimonabant zu einer funktionellen Verschiebung des Signalgleichgewichts zugunsten nicht-CB₁-vermittelter Effekte geführt haben (Christiansen IM 2022, OpenAI 2025). Im Ergebnis zeigte sich unter diesen Bedingungen eine verstärkte IL-6-Freisetzung. Dies könnte zumindest teilweise auf die selektive Blockade CB₁-vermittelter inhibitorischer Signalwege zurückzuführen sein.

4.2.1.2 IgM-Produktion

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass der supprimierende Effekt von RASFs auf die IgM-Produktion durch die Behandlung mit Rimonabant – sowohl als Monosubstanz als auch in Kombination mit dem CB₁-Agonisten ACEA – aufgehoben wurde (OpenAI 2025). Obwohl RASFs bekanntermaßen hohe TGF- β -Spiegel und aktive TGF- β /SMAD-Signalwege aufweisen, deuten Arbeiten in anderen Zelltypen auf eine Suppression von TGF- β durch Rimonabant hin (Luft 2013, Slavic 2013, Peng D 2022). Eine verminderte TGF- β -Produktion kann zu einer Enthemmung des NF- κ B- und SMAD-Signalwegs führen, was die Differenzierung von B-Zellen zu Plasmazellen sowie die Antikörperproduktion fördert (Arsura M 1996, Yan X 2009, Humeres C 2022). Darüber hinaus hemmt TGF- β 3 die IgM-Sekretion durch B-Zellen direkt und kann Apoptoseprozesse in diesen Zellen induzieren (Tsuchida Y 2017). Ein Wegfall von TGF- β 3 könnte demnach zur Aufhebung dieser regulatorischen Effekte führen.

Eine weitere Ursache könnte die Überexpression von CB₂-Rezeptoren in der RASF-Ko-Kultur und die zusätzliche Blockierung von CB₁-Rezeptoren durch Rimonabant sein. Ihre Aktivierung führt über die Kopplung an Gi/o-Proteine zur Hemmung der Adenylylzyklase und damit zu einer Reduktion des intrazellulären cAMP-Spiegels (Monsif Bouaboula 1999, Mensching 2020). Der Einfluss einer verminderten intrazellulären cAMP-Bildung auf die TGF- β -Produktion in RASFs wurde bislang nicht direkt untersucht. Allerdings existieren mehrere Arbeiten aus verwandten Zellmodellen, insbesondere aus der Osteoarthritis-Forschung und Fibroblastenmodellen, die nahelegen, dass cAMP als negativer Regulator der TGF- β /Smad-Signaltransduktion fungiert. In humanen OA-Synoviocyten konnte gezeigt werden, dass eine pharmakologische Erhöhung des cAMP-Spiegels – beispielsweise durch Forskolin oder cAMP-Analoga – die TGF- β 1-induzierte

Expression fibrotischer Marker wie Collagen Typ I, α -SMA (eng.: Alpha Smooth Muscle Actin) und TIMP-1 (engl.: Tissue Inhibitor of Metalloproteinase 1)

signifikant reduziert (Qadri MM 2018). Vergleichbare Ergebnisse wurden in Arbeiten mit Phosphodiesterase-4-Inhibitoren beobachtet, die durch Hemmung des cAMP-Abbaus eine anti-fibrotische Wirkung über die Suppression der TGF- β /SMAD-Signalkaskade entfalten (Togo S 2009). Diese Daten legen nahe, dass eine Reduktion des cAMP-Spiegels – beispielsweise infolge CB₂-vermittelter Gi/o-gekoppelter Hemmung der Adenylylzyklase – potenziell zu einer Enthemmung der TGF- β -Signalübertragung führen könnte. In Ermangelung direkter Studien an RASFs bleibt dies jedoch bislang eine Hypothese, die weiterer experimenteller Validierung bedarf (OpenAI 2025).

Im Gegensatz dazu könnte eine pharmakologisch bedingte Erhöhung des cAMP-Spiegels, wie sie beispielsweise durch den CB₁-Antagonisten Rimonabant ausgelöst wird, andere immunologische Konsequenzen haben. In B-Zellen ist ein Anstieg von cAMP mit einer verstärkten Antikörperproduktion assoziiert, sodass eine solche Modulation potenziell humorale Immunantworten fördern könnte (Gilbert KM 1985, Raker VK 2016).

4.2.2 CB₂-Modulation

4.2.2.1 Zytokin-Produktion

In dieser Arbeit zeigte sich nach der Aktivierung und CB₂-Modulation von PBMCs kein signifikanter Unterschied in der Produktion der Zytokine IL-6 und IL-10. Dennoch deuten zahlreiche Studien darauf hin, dass die über CB₂-Rezeptoren vermittelte Signalübertragung in Immunzellen sowie RASFs einen wesentlichen Einfluss auf die Zytokinregulation ausübt. Wie bereits in Abschnitt 4.2.1 dargestellt, wurde eine verstärkte IL-6-Produktion in Zusammenhang mit der Aktivierung von CB₂-Rezeptoren sowie deren erhöhter Expression in RASFs beschrieben (OpenAI 2025).

Im Gegensatz dazu zeigen andere Arbeiten eine suppressive Wirkung der CB₂-Stimulation auf die Zytokinproduktion in peripheren Immunzellen. So berichteten Capozzi et al., sowie Simard et al., dass die Behandlung aktivierter humaner PBMCs mit den CB₂-Agonisten JT11 und JWH-133 zu einer signifikanten Reduktion der IL-6- und TNF- α -Expression führte. Dieser Effekt wurde durch die Inhibition des NF- κ B-Signalwegs vermittelt (Capozzi A 2021, Simard M 2022).

In der Studie von Henriquez et al. wurde gezeigt, dass die CB₂-selektiven Agonisten JWH-015 und JWH-133 die, durch CpG-ODN induzierte Zytokinproduktion, in humanen plasmacytoiden dendritischen Zellen dosisabhängig hemmen. Bereits im niedrigen Mikromolarbereich führten beide Substanzen zu einer signifikanten Reduktion der IFN- α - und TNF- α -Freisetzung. JWH-133 zeigte dabei eine stärkere Hemmwirkung als JWH-015 und war bereits bei niedrigeren Konzentrationen wirksam (Henriquez JE 2019).

Die zugrundeliegenden Mechanismen beruhen auf der Aktivierung des Gi/o-gekoppelten CB₂-Rezeptors. Diese führt zur Hemmung der Adenylylzyklase und damit zur Absenkung des intrazellulären cAMP-Spiegels. In der Folge wird die Aktivierung zentraler inflammatorischer Signalwege unterdrückt, insbesondere die Phosphorylierung von IRF7 (engl.: Interferon regulatory factor), TBK1 (engl.: TRAF-associated NF- κ B activator-binding kinase 1), NF- κ B (p65) sowie AKT (Proteinkinase B).

Auch THC, ein nicht-selektiver Agonist von CB₁ und CB₂, zeigte dosisabhängige immunsuppressive Effekte in plasmacytoiden dendritischen Zellen. THC unterdrückte ähnlich effektiv wie JWH-133 die Produktion von IFN- α und TNF- α und hemmte ebenfalls die Phosphorylierung der genannten Signalproteine. Im Gegensatz zu den selektiven CB₂-Agonisten beeinflusste THC jedoch beide AKT-Phosphorylierungsstellen gleichzeitig und zeigte ein breiteres Wirkprofil, was auf zusätzliche Interaktionen mit CB₁- oder anderen Rezeptoren (z. B. TRPA1, engl.: transient receptor potential ankyrin 1) hindeutet und seine pleiotrope Wirkung erklärt (Henriquez JE 2019).

Einen weiteren Mechanismus zeigte die Arbeit von Correa et al. bei der nach Stimulation mit dem CB₂-Agonisten JWH-133 ERK1/2-abhängig die IL-10-Produktion in aktivierten Makrophagen gesteigert wurde (Correa F 2005).

Für den auch in dieser Arbeit eingesetzten CB₂-Agonisten LV-62 wurde in jüngeren Arbeiten außerdem ein dualer Wirkmechanismus beschrieben, der sowohl eine Signalweiterleitung über Gi/o-gekoppelte G-Proteine als auch über den β -Arrestin-vermittelten Signalweg umfasst (Gado F 2022).

Diese Befunde verdeutlichen, dass die Wirkung von CB₂-Rezeptoren auf die Zytokinproduktion stark zelltyp- und kontextabhängig ist. In der vorliegenden Arbeit konnten, die in der Literatur beschriebenen immunmodulatorischen Effekte der CB₂-Aktivierung jedoch nicht bestätigt werden. Mögliche Ursachen hierfür sind Unterschiede in der Stimulationsdauer, in den verwendeten Liganden-Konzentrationen oder in der Liganden-spezifischen Rezeptorbindung. Jeder CB₂-

Ligand besitzt ein eigenes funktionelles Wirkprofil, das nicht nur die Stärke und Dauer der Signalweiterleitung, sondern auch die Auswahl spezifischer intrazellulärer Signalwege beeinflusst (Soethoudt M 2017). Wie gezeigt wurde, können CB₂-Agonisten unterschiedlich stark entweder G-Protein- oder β -Arrestin-abhängige Pfade aktivieren, was zu divergenten zellulären Antworten führen kann. Da die in dieser Arbeit verwendeten Verbindungen pharmakologisch bisher nur unzureichend charakterisiert sind, kann nicht ausgeschlossen werden, dass bevorzugt Signalwege aktiviert wurden, die nur in geringem Maße an der Regulation der Zytokinproduktion beteiligt sind

4.2.2.2 Antikörper-Produktion

In der vorliegenden Arbeit führte die Modulation von PBMCs mit CB₂-Rezeptorliganden zu keiner signifikanten Veränderung der IgM- oder IgG-Produktion.

Mehrere Arbeiten weisen jedoch darauf hin, dass die Aktivierung von CB₂-Rezeptoren in spezifischen zellulären Kontexten mit einer veränderten Proliferation und Differenzierung von B- und T-Zellen assoziiert sein kann. Rayman et al. zeigten, dass B-Lymphozyten CB₂-Rezeptoren exprimieren und dass deren Aktivierung – insbesondere in Kombination mit ko-stimulierenden Signalen wie CD40 – die Migration von B-Zellen in Keimzentren lymphatischer Organe fördert (Rayman N 2004). Dieser Mechanismus deutet auf eine mögliche Beteiligung des CB₂-Signalwegs an Prozessen der B-Zell-Reifung und des Antikörperklassenswitchs hin (OpenAI 2025).

Darüber hinaus konnte Ziring et al. in einem murinen Modell nachweisen, dass das Fehlen funktioneller CB₂-Rezeptoren mit einer gestörten B- und T-Zell-Entwicklung einhergeht (Ziring D 2006). Daran anschließend führte die Aktivierung von CB₂-Rezeptoren bereits bei niedrigen Konzentrationen zur gesteigerten B-Zell-Proliferation (Derocq JM 1995). Neben der rezeptorvermittelten Modulation durch exogene Liganden ist auch bekannt, dass B- und T-Zellen selbst Endocannabinoide synthetisieren. Diese autokrinen oder parakrinen Signale entfalten immunmodulatorische Effekte, die unter anderem mit einer verminderten Aktivierung proinflammatorischer T-Helferzellen vom Typ 1 und Typ 17 sowie einer reduzierten Proliferation von B- und T-Zellen assoziiert sind (Sido JM 2016).

4.2.2.3 IgG-Produktion

Im Gegensatz zur IgM-Analyse zeigten sich in Bezug auf die IgG-Produktion signifikante Unterschiede zwischen der PBMC-Monokultur und der Ko-Kultur mit RASFs. In der vorliegenden Arbeit konnte eine in der Ko-Kultur beobachtete Reduktion der IgG-Produktion nach Stimulation mit anti-IgM sowie anti-CD3/CD28/IgM nur unter dem Einfluss von JZL184 reproduziert werden. Ein vergleichbarer Effekt zeigte sich ebenfalls nach Stimulation mit dem CB₂-Agonisten LV-62 in Kombination mit anti-CD3/CD28.

JZL184 ist ein selektiver Hemmer der Monoacylglycerinlipase (MAGL), dem primären Enzym für den Abbau des Endocannabinoids 2-Arachidonylglycerol (2-AG). Durch Inhibition von MAGL führt JZL184 zu einem bis zu sechsfachen Anstieg intrazellulärer 2-AG-Spiegel, was zu einer verstärkten Aktivierung sowohl von CB₁- als auch CB₂-Rezeptoren führt (Long 2009, Blankman JL 2013). Obwohl 2-AG eine höhere Affinität für CB₁-Rezeptoren aufweist, wirkt es auch als funktioneller Agonist an CB₂-Rezeptoren (Bow EW 2016).

Die Aktivierung dieser Rezeptoren führt in Synovialfibroblasten unter anderem zur Inhibition des NF-κB- und MAPK-Signalwegs, was mit einer verminderten IL-6-Produktion assoziiert ist (Okazaki Y 2005, Panikashvili D 2005).

Darüber hinaus zeigten Ouyang et al., dass 2-AG unabhängig von CB₁- und CB₂-Rezeptoren die Transkription nukleärer Aktivierungsfaktoren wie NF-κB hemmen kann (Ouyang Y 1998). Dies resultiert in einer Reduktion der IL-2-Expression. Da IL-2 über die Aktivierung des Transkriptionsfaktors STAT5 maßgeblich an der Differenzierung und dem Überleben von B-Zellen beteiligt ist, könnte ein solcher Mechanismus zur Einschränkung der humoralen Immunantwort beitragen (Lin JX 1995, Malin S 2010).

5. Limitationen

Die in dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse lassen eine Generalisierung aus den nachfolgenden Gründen nicht zu. Der Erkrankungsgipfel der RA liegt bei Frauen typischerweise im Alter von 55–64 Jahren und bei Männern im Alter von 65–74 Jahren. Demgegenüber weist die in dieser Untersuchung betrachtete Kohorte mit einem mittleren Alter von 23–35 Jahren ein deutlich niedrigeres Lebensalter auf.

Die RA ist mit einer beschleunigten Immunoseneszenz assoziiert, die den physiologischen Alterungsprozess des Immunsystems übersteigt (Bauer 2020). Charakteristische Mechanismen umfassen eine Telomerverkürzung, epigenetische Modifikationen sowie eine chronische systemische Inflammation, welche die proliferative Kapazität naiver Lymphozyten vermindern und die Neubildung von Immunzellen aus Thymus und Knochenmark einschränken (Andrews NP 2010). Senescente T-Zellen, insbesondere CD28-negative Subpopulationen, entwickeln einen sogenannten senescence-associated secretory phenotype (SASP) und produzieren persistierend erhöhte Mengen proinflammatorischer Zytokine wie IL-6 und TNF- α (Sallusto F 1999, Bauer 2020). Zudem exprimieren CD4⁺-T-Zellen ohne CD28-Kostimulation vermehrt RANKL, was wiederum die Produktion von TNF- α und IL-6 fördert (Fessler J 2018, Bauer 2020).

Diese Mechanismen beeinflussen die Interleukin- und Antikörper-Produktion und wurden in dieser Arbeit nicht erfasst. Das niedrige Alter der Kohorte schränkt die Übertragbarkeit ein. Die beschleunigte Immunoseneszenz bei RA könnte jedoch relevante immunologische Veränderungen schon in jungen Jahren erklären.

Ein weiterer Grund ist der vorzeitige Abbau des CB₁-Agonisten ACEA durch die Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH), ein Mechanismus, der in mehreren Arbeiten diskutiert wurde. Aufgrund der strukturellen Ähnlichkeit zu dem Endocannabinoid Anandamid (AEA) erscheint eine enzymatische Hydrolyse durch FAAH plausibel (Hillard CJ 1999, Luszczki JJ 2017). Aus diesem Grund wäre ein Hemmer des FAAH, wie Phenylmethylsulfonylfluorid (PMSF) eine Möglichkeit den vorzeitigen Abbau von ACEA zu vermeiden (Compton DR 1997). Auch könnte der Einsatz eines stabilen synthetischen CB₁-Agonisten, wie JWH-018, das sich dem Abbau von FAAH entzieht, sinnvoll sein.

Der in dieser Arbeit dargestellte potenzielle Einfluss einer variablen Rezeptorexpression auf RASFs und PBMCs deutet darauf hin, dass eine quantitative Bestimmung der TRPV1-, CB₁- und CB₂-Rezeptorexpression auf PBMCs von wissenschaftlichem Interesse sein könnte (OpenAI 2025). Eine solche Analyse könnte Informationen über die rezeptorspezifische Immunmodulation und mögliche pathophysiologische Zusammenhänge im Rahmen der RA liefern.

6. Quellenverzeichnis

- AC., H. (2004). "Efficacy in CB1 receptor-mediated signal transduction." *British Journal of Pharmacology* Vol. 142 (Nr. 8): S. 1209–1218.
- Albrecht K, B. S., Minden K, Poddubnyy D, Regierer AC, Strangfeld A, Callhoff J. (2023). "Systematisches Review zur Schätzung der Prävalenz entzündlich rheumatischer Erkrankungen in Deutschland." *Zeitschrift für Rheumatologie* Vol. 82 (Nr. 9): S. 727–738
- Aldridge J, E. A., Mark L, Bergström B, Andersson K, Gjertsson I, Lundell AC, Rudin A. (2020). "T helper cells in synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis primarily have a Th1 and a CXCR3+Th2 phenotype. ." *Arthritis Research & Therapy* Vol. 22 (Nr. 1): S. 245.
- Andrews NP, F. H., Goronzy JJ, Weyand CM. (2010). "Telomeres and immunological diseases of aging. ." *Gerontology*. Vol. 56: S. 390-403.
- Antoniv TT, I. L. (2006). "Dysregulation of interleukin-10-dependent gene expression in rheumatoid arthritis synovial macrophages. ." *Arthritis & Rheumatology* Vol. 54 (Nr. 9): S. 2711-2721.
- Arase H, A. N., Saito T. (1996). "Interferon gamma production by natural killer (NK) cells and NK1.1+ T cells upon NKR-P1 cross-linking." *Journal of Experimental Medicine (JEM)* Vol. 183 (Nr. 5): S. 2391-2396.
- Arsura M, W. M., Sonenshein GE. (1996). "TGF beta 1 inhibits NF-kappa B/Rel activity inducing apoptosis of B cells: transcriptional activation of I kappa B alpha. ." *Immunity* Vol. 5 (Nr. 1): S. 31-40.
- Avanzi GC, C. A., Brizzi MF, Clark SC, Pegoraro L, Matera L. (1989). "Biological and molecular evidence for the production of IL-6 by human natural killer cells in culture." *Life Sciences* Vol. 45 (Nr. 26): S. 2621-2626.
- Bartok B, F. G. (2010). "Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis." *Immunological Reviews* Vol. 233 (Nr. 1): S. 233-255.
- Bauer, M. E. (2020). "Accelerated immunosenescence in rheumatoid arthritis: impact on clinical progression." *Immunity & Ageing* Vol. 17.
- Blake DR, R. P., Ho M, Jubb RW, McCabe CS. (2006). "Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. ." *Rheumatology (Oxford)* Vol. 45 (Nr. 1): S. 50-52.
- Blankman JL, C. B. (2013). "Chemical probes of endocannabinoid metabolism. ." *Pharmacological Reviews* Vol. 65 (Nr. 2): S. 849-871.
- Blasi A, M. C., Balducci L, Saldarelli M, Soleti A, Navone SE, Canzi L, Cristini S, Invernici G, Parati EA, Alessandri G. (2011). "Dermal fibroblasts display similar phenotypic and differentiation capacity to fat-derived mesenchymal stem cells, but differ in anti-inflammatory and angiogenic potential." *Vascular Cell* Vol. 3 (Nr. 1): 5.

- Boer AC, B. D., Niemantsverdriet E, van der Helm-van Mil A. (2020). "The contribution of tenosynovitis of small joints to the symptom morning stiffness in patients presenting with Undifferentiated and Rheumatoid Arthritis." *Scandinavian Journal of Rheumatology*. Vol. 49 (Nr. 3): S. 181–185.
- Boots AM, W.-B. A., Rijnders AW. (1994). "Antigen-presenting capacity of rheumatoid synovial fibroblasts." *Immunology* Vol. 82 (Nr. 2): S. 268–274.
- Bow EW, R. J. (2016). "The Structure–Function Relationships of Classical Cannabinoids: CB1/CB2 Modulation. ." *Perspectives in Medicinal Chemistry* Vol. 8: S. 17-39.
- Brennan FM, C. D., Jackson A, Maini R, Feldmann (1989). "Inhibitory effect of TNF α antibodies on synovial cell interleukin-1 production in rheumatoid arthritis." *The Lancet* Vol. 2 (Nr. 8657): S. 244-247.
- Brennan FM, M. I. (2008). "Evidence that cytokines play a role in rheumatoid arthritis." *The Journal of Clinical Investigation* Vol. 118 (Nr. 11): S. 3537-3545.
- Bugatti S, V. B., Caporali R, Montecucco C, Manzo A. (2014). "B cells in rheumatoid arthritis: from pathogenic players to disease biomarkers." *BioMed Research International*. Vol. 2014: 681678.
- C., O. (2017). "Synovial fibroblasts in 2017." *RMD Open* Vol. 3 (Nr. 2): e000471.
- Calianese D, K. T., Kasikara C, Davra V, Lahey KC, Gadiyar V, Geng K, Singh S, Honnen W, Jaijyan DK, Reichman C, Siekierka J, Gennaro ML, Kotenko SV, Ucker DS, Brekken RA, Pinter A, Birge RB, Choudhary A. (2021). "Phosphatidylserine-Targeting Monoclonal Antibodies Exhibit Distinct Biochemical and Cellular Effects on Anti-CD3/CD28-Stimulated T Cell IFN- γ and TNF- α Production. ." *Journal of Immunology* Vol. 207 (Nr. 2): S. 436-448.
- Capozzi A, C. D., Mattei V, Gado F, Martellucci S, Longo A, Recalchi S, Manganelli V, Riitano G, Garofalo T, Sorice M, Manera C, Misasi R. (2021). "Anti-Inflammatory Activity of a CB2 Selective Cannabinoid Receptor Agonist: Signaling and Cytokines Release in Blood Mononuclear Cells." *Molecules*. Vol. 27 (Nr. 1): S. 64.
- Casanova-Vallve N, C.-T. D., Filer A, Hardy RS, Greenhaff PL, Chapman V. (2020). "Skeletal muscle dysregulation in rheumatoid arthritis: Metabolic and molecular markers in a rodent model and patients." *PLoS ONE* Vol. 15 (Nr. 7): e0235702.
- Chang, Y., Han, P., Wang, Y., Jia, C., Zhang, B., Zhao, Y., Li, S., Li, S., Wang, X., Yang, X., & Wei, W. (2022). "Tryptophan 2,3-dioxygenase 2 plays a key role in regulating the activation of fibroblast-like synoviocytes in autoimmune arthritis." *British Journal of Pharmacology* Vol. 179 (Nr. 12): S. 3024–3042.
- Charles P, E. M., Davis D, Potter A, Kalden JR, Antoni C, Breedveld FC, Smolen JS, Eberl G, deWoody K, Feldmann M, Maini RN. (1999). "Regulation of cytokines, cytokine inhibitors, and acute-phase proteins following anti-TNF- α therapy in rheumatoid arthritis." *The Journal of Immunology* Vol. 163 (Nr. 3): S. 1521-1528.

Chen S, C. B., Wen Z, Huang Z, Ye L. (2017). "IL-33/ST2-mediated inflammation in macrophages is directly abrogated by IL-10 during rheumatoid arthritis." *Oncotarget* Vol. 8 (Nr. 20): S. 32407-32418.

Chen W, L. H., Guan H, Xue N, Wang L. (2017). "Cannabinoid CB1 receptor inverse agonist MJ08 stimulates glucose production via hepatic sympathetic innervation in rats. ." *European Journal of Pharmacology* Vol. 5 (Nr. 814): S. 232-239.

Chen XX, W. H., Ke DS, Zhu YR. (2023). "IL-17A inhibits the degradation of RANKL in osteoblasts by inhibiting BCL2-Beclin1-autophagy signaling. ." *In Vitro Cellular & Developmental Biology – Animal*. Vol. 59 (Nr. 4): S. 300-311.

Chin A, S. A., Wong SW, Wechalekar MD. (2025). "T Cell Dysregulation in Rheumatoid Arthritis: from Genetic Susceptibility to Established Disease. ." *Current Rheumatology Reports* Vol. 27 (Nr. 1): S. 14.

Christiansen IM, E. J., Reducha PV, Edvinsson L, Haanes KA. (2022). "Dual action of the cannabinoid receptor 1 ligand arachidonyl-2'-chloroethylamide on calcitonin gene-related peptide release." *The Journal of Headache and Pain* Vol. 23 (Nr. 1): 30.

Collins T, K. A., Wake CT, Boss JM, Kappes DJ, Fiers W, Ault KA, Gimbrone MA Jr, Strominger JL, Pober JS. (1984). "Immune interferon activates multiple class II major histocompatibility complex genes and the associated invariant chain gene in human endothelial cells and dermal fibroblasts." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* Vol. 81 (Nr. 15): S. 4917-4921.

Compton DR, M. B. (1997). "The effect of the enzyme inhibitor phenylmethylsulfonyl fluoride on the pharmacological effect of anandamide in the mouse model of cannabimimetic activity. ." *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* Vol. 283: S. 1138-1143.

Correa F, M. L., Docagne F, Guaza C. (2005). "Activation of cannabinoid CB2 receptor negatively regulates IL-12p40 production in murine macrophages: role of IL-10 and ERK1/2 kinase signaling." *British Journal of Pharmacology* Vol. 145 (Nr. 4): S. 441-448.

Cravatt BF, G. D., Mayfield SP, Boger DL, Lerner RA, Gilula NB. (1996). "Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides." *Nature* Vol. 384 (Nr. 6604): S. 83-87.

Cronstein BN, N. D., Ostad E. (1993). "The antiinflammatory mechanism of methotrexate. Increased adenosine release at inflamed sites diminishes leukocyte accumulation in an in vivo model of inflammation." *The Journal of Clinical Investigation*. Vol. 92 (Nr. 6): S. 2675-2682.

Cutolo M, C. R., Gotelli E, Soldano S. (2022). "The Role of M1/M2 Macrophage Polarization in Rheumatoid Arthritis Synovitis. ." *Frontiers in Immunology* Vol. 13: 867260.

Daiji Sakata, C. Y., Shuh Narumiya (2010). "Prostaglandin E2, an Immunoactivator." *Journal of Pharmacological Sciences* Vol. 112 (Nr. 1): S. 1-5.

Dallagi A, G. J., Hamelin-Morrisette J, Dadzie R, Laurent L, Vaillancourt C, Lafond J, Carrier C, Reyes-Moreno C. (2015). "The activating effect of IFN- γ on monocytes/macrophages is regulated by the LIF-trophoblast-IL-10 axis via Stat1 inhibition and Stat3 activation. ." Cellular & Molecular Immunology Vol. 13 (Nr. 3): S. 326-341.

Damle NK, D. L., Grosmaire LS, Ledbetter JA. (1988). "Differential regulatory signals delivered by antibody binding to the CD28 (Tp44) molecule during the activation of human T lymphocytes." The Journal of Immunology. Vol. 140 (Nr. 6): S. 1753-1761.

Danning CL, I. G., Hitchon C, Greer MR, Boumpas DT, McInnes IB. (2000). "Macrophage-derived cytokine and nuclear factor kappaB p65 expression in synovial membrane and skin of patients with psoriatic arthritis. ." Arthritis & Rheumatism Vol. 43 (Nr. 6): S. 1244-1256.

de Brito Rocha S, B. D., Andrade LEC. (2019). "Clinical and pathophysiologic relevance of autoantibodies in rheumatoid arthritis. ." Advances in Rheumatology Vol. 59 (Nr. 1): S. 2.

de Gruijter NM, J. B., Rosser EC. (2022). "Cytokine production by human B cells: role in health and autoimmune disease. ." Clinical & Experimental Immunology Vol. 210 (Nr. 3): S. 253-262.

Del Prete G, D. C. M., Almerigogna F, Giudizi MG, Biagiotti R, Romagnani S. (1993). "Human IL-10 is produced by both type 1 helper (Th1) and type 2 helper (Th2) T cell clones and inhibits their antigen-specific proliferation and cytokine production." The Journal of Immunology Vol. 150 (Nr. 2): S. 353-360.

Derocq JM, S. M., Marchand J, Le Fur G, Casellas P. (1995). "Cannabinoids enhance human B-cell growth at low nanomolar concentrations." FEBS Letters. Vol. 369 (Nr. 2-3): S. 177-182.

Dinh TP, C. D., Leslie FM, Freund TF, Katona I, Sensi SL, Kathuria S, Piomelli D. (2002). "Brain monoglyceridelipase participating in endocannabinoid inactivation." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS) Vol. 99 (Nr. 16): S. 10819-10824.

Dolhain RJ, t. H. N., Hoefakker S, Tak PP, de Ley M, Claassen E, Breedveld FC, Miltenburg AM. (1996). "Increased expression of interferon (IFN)-gamma together with IFN-gamma receptor in the rheumatoid synovial membrane compared with synovium of patients with osteoarthritis. ." British Journal of Rheumatology. Vol. 35 (Nr. 1): S. 24-32.

Edwards JC, S. L., Szechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, Stevens RM, Shaw T. (2004). "Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. ." The New England Journal of Medicine Vol. 350 (Nr. 25): S. 2572-2581.

EH, C. (2019). "Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity." Rheumatology (Oxford) Vol. 58 (Nr. 6): S. 953-962.

- Engler A, A. A., Simmen BR, Michel BA, Gay RE, Gay S, Sprott H. (2007). "Expression of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) in synovial fibroblasts from patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis." *Biochemical and Biophysical Research Communications (BBRC)*. Vol. 359 (Nr. 4): S. 884-888.
- FA, I. (2024). "Cannabinoids, Endocannabinoids, and Synthetic Cannabimimetic Molecules in Neuromuscular Disorders." *International Journal of Molecular Sciences* Vol. 25 (Nr. 1): S. 238.
- Fearon, U., Canavan, M., Biniecka, M. et al. (2016). "Hypoxia, mitochondrial dysfunction and synovial invasiveness in rheumatoid arthritis." *Nature Reviews Rheumatology*. Vol. 12 (Nr. 7): S. 385–397.
- Felson DT, S. J., Wells G, Zhang B, van Tuyl LH, Funovits J, Aletaha D, Allaart CF, Bathon J, Bombardieri S, Brooks P, Brown A, Matucci-Cerinic M, Choi H, Combe B, de Wit M, Dougados M, Emery P, Furst D, Gomez-Reino J, Hawker G, Keystone E, Khanna D, Kirwan J, Kvien TK, Landewé R, Listing J, Michaud K, Martin-Mola E, Montie P, Pincus T, Richards P, Siegel JN, Simon LS, Sokka T, Strand V, Tugwell P, Tyndall A, van der Heijde D, Verstappen S, White B, Wolfe F, Zink A, Boers M; (2011). "American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional definition of remission in rheumatoid arthritis for clinical trials. ." *Annals of the rheumatic diseases* Vol. 70 (Nr. 3): S. 573-578.
- Ferrisi R, G. F., Polini B, Ricardi C, Mohamed KA, Stevenson LA, Ortore G, Rapposelli S, Saccomanni G, Pertwee RG, Laprairie RB, Manera C, Chiellini G. (2022). "Design, synthesis and biological evaluation of novel orthosteric-allosteric ligands of the cannabinoid receptor type 2 (CB2R). ." *Frontiers in Chemistry* Vol. 10: 984069.
- Fessler J, H. R., Schwetz V, Lerchbaum E, Aberer F, Fasching P, Ficjan A, Obermayer-Pietsch B, Duftner C, Graninger W, Stradner MH, Dejaco C. (2018). "Senescent T-Cells Promote Bone Loss in Rheumatoid Arthritis." *Frontiers in Immunology* Vol. 1: S. 95.
- Flores-Borja F, B. A., Ng D, Reddy V, Ehrenstein MR, Isenberg DA, Mauri C. (2013). "CD19+CD24hiCD38hi B cells maintain regulatory T cells while limiting TH1 and TH17 differentiation. ." *Science Translational Medicine* Vol. 5 (Nr. 173): 173ra123.
- Francesca Gado, K. A. M., Serena Meini, Rebecca Ferrisi, Simone Bertini, Maria Digiacomo, Felicia D'Andrea, Lesley A. Stevenson, Robert B. Laprairie, Roger G. Pertwee, Clementina Manera (2021). "Variously substituted 2-oxopyridine derivatives: Extending the structure-activity relationships for allosteric modulation of the cannabinoid CB2 receptor." *European Journal of Medicinal Chemistry* Vol. 211: S. 113116.
- Frucht DM, F. T., Bogdan C, Schindler H, O'Shea JJ, Koyasu S. (2001). "IFN-gamma production by antigen-presenting cells: mechanisms emerge. ." *Trends in Immunology* Vol. 22 (Nr. 10): S. 556-560.
- Fukuda, S., Kohsaka, H., Takayasu, A. et al. (2014). "Cannabinoid receptor 2 as a potential therapeutic target in rheumatoid arthritis. ." *BMC Musculoskeletal Disorders* Vol. 15: 275.

- G., T. (2007). "Interleukin-10 production by effector T cells: Th1 cells show self control. ." *The Journal of Experimental Medicine* Vol. 204 (Nr. 2): S. 239-243.
- Gado F, F. R., Di Somma S, Napolitano F, Mohamed KA, Stevenson LA, Rapposelli S, Saccomanni G, Portella G, Pertwee RG, Laprairie RB, Malfitano AM, Manera C. (2022). "Synthesis and In Vitro Characterization of Selective Cannabinoid CB2 Receptor Agonists: Biological Evaluation against Neuroblastoma Cancer Cells." *Molecules*. Vol. 27 (Nr. 9): 3019.
- Galiègue S, M. S., Marchand J, Dussossoy D, Carrière D, Carayon P, Bouaboula M, Shire D, Le Fur G, Casellas P. (1995). "Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations. ." *European Journal of Biochemistry* Vol. 232 (Nr. 1): S. 54-61.
- García-Arellano S, H.-P. L., Bucala R, Hernández-Bello J, De la Cruz-Mosso U, García-Iglesias T, Cerpa-Cruz S, Padilla-Gutiérrez JR, Valle Y, Soñanez-Organis JG, Parra-Rojas I, Pereira-Suárez AL, Muñoz-Valle JF. (2018). "Th1/Th17 Cytokine Profile is Induced by Macrophage Migration Inhibitory Factor in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Rheumatoid Arthritis Patients. ." *Current Molecular Medicine* Vol. 18 (Nr. 10): S. 679-688.
- Gerd R Burmester, J. E. P. (2017). "Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis." *The Lancet* Vol. 389 (Nr. 10086): S. 2338-2348.
- Gheorghe KR, T. R., Westman M, Boumans MJ, Malmström V, Trollmo C, Korotkova M, Jakobsson PJ, Tak PP. (2011). "Prostaglandin E2 Synthesizing Enzymes in Rheumatoid Arthritis B Cells and the Effects of B Cell Depleting Therapy on Enzyme Expression." *PLoS ONE* Vol. 6 (Nr. 1): e16378.
- Gil-Ordóñez A, M.-F. M., Ortega-Gutiérrez S, López-Rodríguez ML. (2018). "Monoacylglycerol lipase (MAGL) as a promising therapeutic target." *Biochemical Pharmacology* Vol. 157: S. 18-32.
- Gilbert KM, H. M. (1985). "cAMP is an essential signal in the induction of antibody production by B cells but inhibits helper function of T cells." *The Journal of Immunology* Vol. 135 (Nr. 3): S. 2084-2089.
- Grandvuillemin I, B. C., Boubred F, Lamy E, Fromonot J, Charpiot P, Simoncini S, Sabatier F, Dignat-George F, Peyter AC, Simeoni U, Zydzorczyk C. (2018). "Arginase upregulation and eNOS uncoupling contribute to impaired endothelium-dependent vasodilation in a rat model of intrauterine growth restriction. ." *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* Vol. 315 (Nr. 5): R509-R520.
- GS, F. (1996). "Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors?" *Arthritis & Rheumatology* Vol. 39 (Nr. 11): S. 1781-1790.
- Gui H, L. X., Liu LR, Su DF, Dai SM. (2015). "Activation of cannabinoid receptor 2 attenuates synovitis and joint distruction in collagen-induced arthritis." *Immunobiology*. Vol. 220 (Nr. 6): S. 817-822.
- Habets KL, T. L., Levarht EW, Korporaal SJ, Habets PA, de Groot P, Huizinga TW, Toes RE (2015). "Anti-citrullinated protein antibodies contribute to platelet

activation in rheumatoid arthritis. ." Arthritis Research & Therapy Vol. 17 (Nr. 1): S. 209.

Han YP, T. T., Wu H, Hughes M, Garner WL. (2001). "TNF-alpha stimulates activation of pro-MMP2 in human skin through NF-(kappa)B mediated induction of MT1-MMP. ." Journal of Cell Science. Vol. 114 (Nr. 1): S. 131-139.

Harbour SN, D. D., Witte SJ, Zindl CL, Gao M, Schoeb TR, Jones GW, Jones SA, Hatton RD, Weaver CT. (2020). "TH17 cells require ongoing classic IL-6 receptor signaling to retain transcriptional and functional identity." Science Immunology. Vol. 5 (Nr. 49): S. eaaw2262.

Hendrik Poeck, M. W., Julia Battiany, Simon Rothenfusser, Daniela Wellisch, Veit Hornung, Bernd Jahrsdorfer, Thomas Giese, Stefan Endres, Gunther Hartmann (2004). "Plasmacytoid dendritic cells, antigen, and CpG-C license human B cells for plasma cell differentiation and immunoglobulin production in the absence of T-cell help." Blood Vol. 103 (Nr. 8): S. 3058–3064.

Henriquez JE, C. R., Kaminski NE. (2019). "Suppression of CpG-ODN-mediated IFN α and TNF α response in human plasmacytoid dendritic cells (pDC) by cannabinoid receptor 2 (CB2)-specific agonists. ." Toxicology and Applied Pharmacology Vol. 15 (Nr. 369): S. 82-89.

Hillard CJ, M. S., Greenberg MJ, DiCamelli R, Ross RA, Stevenson LA, Murphy V, Pertwee RG, Campbell WB. (1999). " Synthesis and characterization of potent and selective agonists of the neuronal cannabinoid receptor (CB1)." Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics Vol. 289: S. 1427-1433.

Huan Gui, X. L., Zhi-Wei Wang, Dong-Yi He, Ding-Feng Su, Sheng-Ming Dai (2014). "Expression of cannabinoid receptor 2 and its inhibitory effects on synovial fibroblasts in rheumatoid arthritis." Rheumatology Vol. 53 (Nr. 5): S. 802–809.

Huang, J.-B. C., Z.-R.; Yang, S.-L.; Hong, F.-F. (2023). "Nitric Oxide Synthases in Rheumatoid Arthritis." Molecules Vol. 28 (Nr. 4414).

Huang JB, C. Z., Yang SL, Hong FF. (2023). "Nitric Oxide Synthases in Rheumatoid Arthritis." Molecules Vol. 28 (Nr. 11): S. 4414.

Huang NL, J. J., Wang YH, Hsueh CH, Liang YJ, Lin JL, Tsai CT, Lai LP. (2010). "Rimonabant inhibits TNF- α -induced endothelial IL-6 secretion via CB1 receptor and cAMP-dependent protein kinase pathway. ." Acta Pharmacologica Sinica Vol. 31 (Nr. 11): S. 1447–1453.

Humeres C, S. A., Hanna A, Alex L, Hernández SC, Li R, Chen B, Conway SJ, Frangogiannis NG. (2022). "Smad7 effects on TGF- β and ErbB2 restrain myofibroblast activation and protect from postinfarction heart failure." Journal of Clinical Investigation Vol. 132 (Nr. 3): e146926.

Ip WKE, H. N., Shouval DS, Snapper S, Medzhitov R. (2017). "Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophages. ." Science. Vol. 356 (Nr. 6337): S. 513-519.

- Irina Gessl, M. D., Miriam Hucke, Michaela Loiskandl, Paul Studenic Michael Zauner, Josef S Smolen, Daniel Aletaha, Peter Mandl (2021). "Role of joint damage, malalignment and inflammation in articular tenderness in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and osteoarthritis." *Annals of the Rheumatic Diseases*. Vol. 80 (Nr. 7): S. 884–890.
- Iyer SS, C. G. (2012). "Role of interleukin 10 transcriptional regulation in inflammation and autoimmune disease." *Critical Reviews in Immunology* Vol. 32 (Nr. 1): S. 23-63.
- J E Baggott, W. H. V., B B Hudson (1986). "Inhibition of 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribotide transformylase, adenosine deaminase and 5'-adenylate deaminase by polyglutamates of methotrexate and oxidized folates and by 5-aminoimidazole-4-carboxamide riboside and ribotide. ." *Biochemical Journal* Vol. 236 (Nr. 1): S. 193–200.
- Jang S, K. E., Lee JJ. (2022). "Rheumatoid Arthritis: Pathogenic Roles of Diverse Immune Cells." *International Journal of Molecular Sciences (MDPI)*. Vol. 23 (Nr. 2): S. 905.
- Jelinek DF, T. P., Lipsky PE. (1985). "Regulation of human B cell activation by prostaglandin E2. Suppression of the generation of immunoglobulin-secreting cells. ." *The Journal of Clinical Investigation* Vol. 75 (Nr. 4): S. 1339-1349.
- Jeong HJ, H. S., Park RK, Shin T, An NH, Kim HM. (2005). "Hypoxia-induced IL-6 production is associated with activation of MAP kinase, HIF-1, and NF-kappaB on HEI-OC1 cells." *Hearing Research*. Vol. 207 (Nr. 1-2): S. 59-67.
- Johnson-Léger C, C. J., Klaus GG. (1998). "CD28 co-stimulation stabilizes the expression of the CD40 ligand on T cells. ." *International Immunology*. Vol. 10 (Nr. 8): S. 1083-1091.
- Kanako Nonaka , S. W., Chiaki Sano , Ryuichi Ohta (2023). "Treating Exudative Pleurisy Accompanied by Felty Syndrome in an Older Patient With Advanced Rheumatoid Arthritis." *Cureus* Vol. 15 (Nr. 4): e37270.
- Katsikis PD, C. C., Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. (1994). "Immunoregulatory role of interleukin 10 in rheumatoid arthritis." *The Journal of Experimental Medicine* Vol. 179 (Nr. 5): S. 1517-1527.
- Kawakami A, E. K., Matsuoka N, Tsuboi M, Urayama S, Kawabe Y, Aoyagi T, Maeda K, Nagataki S (1997). "Inhibitory effects of interleukin-10 on synovial cells of rheumatoid arthritis." *Immunology* Vol. 91 (Nr. 2): S. 252-259.
- Kim EK, K. J., Lee SY, Lee EJ, Kim DS, Moon SJ, Lee J, Kwok SK, Park SH, Cho ML (2017). "IL-17-mediated mitochondrial dysfunction impairs apoptosis in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts through activation of autophagy." *Cell Death & Disease* Vol. 8 (Nr. 1): e2565.
- Kobayashi K, T. N., Jimi E, Udagawa N, Takami M, Kotake S, Nakagawa N, Kinosaki M, Yamaguchi K, Shima N, Yasuda H, Morinaga T, Higashio K, Martin TJ, Suda T. (2000). "Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. ." *The Journal of Experimental Medicine* Vol. 191 (Nr. 2): S. 275-286.

Kondo N, K. T., Kobayashi D. (2021). "Cytokine Networks in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. ." International Journal of Molecular Sciences Vol. 22 (Nr. 20): 10922.

Kotake S, U. N., Takahashi N, Matsuzaki K, Itoh K, Ishiyama S, Saito S, Inoue K, Kamatani N, Gillespie MT, Martin TJ, Suda T. (1999). "IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis." The Journal of Clinical Investigation Vol. 102 (Nr. 9): S. 1345-1352.

Kovarik P, S. D., Novy M, Decker T. (1998). "Stat1 combines signals derived from IFN-gamma and LPS receptors during macrophage activation. ." The EMBO Journal Vol. 17 (Nr. 13): S. 3660-3668.

Kugler M, D. M., Kartnig F, Müller L, Preglej T, Heinz LX, Simader E, Göschl L, Puchner SE, Weiss S, Shaw LE, Farlik M, Weninger W, Superti-Furga G, Smolen JS, Steiner G, Aletaha D, Kiener HP, Lewis MJ, Pitzalis C, Tosevska A, Karonitsch T, Bonelli M. (2023). "Cytokine-directed cellular cross-talk imprints synovial pathotypes in rheumatoid arthritis." Annals of the rheumatic diseases Vol. 82: S. 1142-1152.

Kulakova K, L. T., Mccarthy E, Floudas A. (2024). " The Contribution of Macrophage Plasticity to Inflammatory Arthritis and Their Potential as Therapeutic Targets." Cells. Vol. 13 (Nr. 18): S. 1586.

Kyoung-Woon Kim, H.-R. K., Bo-Mi Kim, Mi-La Cho, Sang-Heon Lee (2015). "Th17 Cytokines Regulate Osteoclastogenesis in Rheumatoid Arthritis." The American Journal of Pathology Vol. 185 (Nr. 11): S. 3011-3024.

Lee, A., Qiao, Y., Grigoriev, G., Chen, J., Park-Min, K. H., Park, S. H., ... & Kalliolias, G. D. (2013). "Tumor necrosis factor α induces sustained signaling and a prolonged and unremitting inflammatory response in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts." Arthritis & Rheumatism Vol. 65: S. 928-938.

Lee, D., Woo, JW., Kwok, SK. et al. (2013). "MRP8 promotes Th17 differentiation via upregulation of IL-6 production by fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis." Experimental & Molecular Medicine Vol. 45: e20

Lee SY, K. S., Son HJ, Ryu JG, Kim EK, Oh HJ, Cho ML, Ju JH, Park SH, Kim HY. (2013). "IL-17-mediated Bcl-2 expression regulates survival of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis through STAT3 activation. ." Arthritis Research & Therapy. Vol. 15 (Nr. 1): R31.

Leonie Fleige, S. F., Maren Claus, Silvia Capellino (2024). "Additional use of α -IgM antibodies potentiates CpG ODN2006-induced B cell activation by targeting mainly naïve and marginal zone-like B cells." Cellular Immunology Vol. 403–404: 104846.

Li F, T. Y., Song B, Yu M, Li Q, Zhang C, Hou J, Yang R. (2019). "Nomenclature clarification: synovial fibroblasts and synovial mesenchymal stem cells " Stem Cell Research & Therapy Vol. 10 (Nr. 1): S. 260.

Lin JX, M. T., Tsang M, Friedmann M, Weatherbee JA, Zhou L, Yamauchi A, Bloom ET, Mietz J, John S, et al. (1995). "The role of shared receptor motifs and

common Stat proteins in the generation of cytokine pleiotropy and redundancy by IL-2, IL-4, IL-7, IL-13, and IL-15. ." Immunity Vol. 2 (Nr. 4): S. 331-339.

Lin YJ, A. M., Schülke S. (2020). "Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. ." Cells Vol. 9 (Nr. 4): S. 880.

Long, J., Li, W., Booker, L. et al. (2009). "Selective blockade of 2-arachidonoylglycerol hydrolysis produces cannabinoid behavioral effects." Nature Chemical Biology. Vol. 5 (Nr. 1): S. 37–44.

Lowin T, A. T., Bäuml M, Classen T, Schneider M, Pongratz G. (2020). "Positive and negative cooperativity of TNF and Interferon- γ in regulating synovial fibroblast function and B cell survival in fibroblast/B cell co-cultures. ." Scientific Reports Vol. 10 (Nr. 1): S. 780.

Lowin, T. K., C.; Smutny, S.; Pongratz, G. (2022). "Impact of Δ^9 - Tetrahydrocannabinol on Rheumatoid Arthritis Synovial Fibroblasts Alone and in Co-Culture with Peripheral Blood Mononuclear Cells." Biomedicines Vol. 10 (Nr. 5): S. 1118.

Luft, F. C. (2013). "Rehabilitating rimonabant." Journal of Molecular Medicine. Vol. 91: S. 777–779.

Lund J, W. G., Jones PT, Pound JD, Tanaka T, Walker MR, Artymiuk PJ, Arata Y, Burton DR, Jefferis R, et al. (1991). "Human Fc gamma RI and Fc gamma RII interact with distinct but overlapping sites on human IgG." The Journal of Immunology. Vol. 147 (Nr. 8): S. 2657-2662.

Luszczki JJ, P. P., Zagaja M, Andres-Mach M, Zaluska K, Kondrat-Wrobel MW, Szpringer M, Chmielewski J, Florek-Luszczki M. (2017). "Effects of arachidonyl-2'-chloroethylamide (ACEA) on the protective action of various antiepileptic drugs in the 6-Hz corneal stimulation model in mice." PLoS ONE Vol. 12: e0183873.

Mabrouk M, W. H., Merhi Y, Abou-Saleh H, Guessous F, Zaid Y. (2025). "The role of soluble CD40L in autoimmune diseases." Journal of Translational Autoimmunity Vol. 19 (Nr. 10): 100288.

MacDonald KP, N. Y., Lipsky PE, Thomas R. (1997). "Functional CD40 ligand is expressed by T cells in rheumatoid arthritis." The Journal of Clinical Investigation Vol. 100 (Nr. 9): S. 2404-2414.

Malin S, M. S., Cobaleda C, Novatchkova M, Delogu A, Bouillet P, Strasser A, Busslinger M. (2010). "Role of STAT5 in controlling cell survival and immunoglobulin gene recombination during pro-B cell development." Nature Immunology. Vol. 11 (Nr. 2): S. 171–179.

Manthey J, R. J., Verthein U. (2024). "Germany's cannabis act: a catalyst for European drug policy reform?" The Lancet Regional Health – Europe Vol. 42: 100929.

Marsicano G, L. B. (2006). "Neuromodulatory functions of the endocannabinoid system." Journal of Endocrinological Investigation. Vol. 29: S. 27-46.

Matias I, D. M. V. (2006). "Endocannabinoid synthesis and degradation, and their regulation in the framework of energy balance." *Journal of Endocrinological Investigation* Vol. 29: S. 15-26.

McInnes, I., Schett, G. (2007). "Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis." *Nature Reviews Immunology* Vol. 7 (Nr. 6): S. 429–442.

Medzhitov R, H. T. (2009). "Transcriptional control of the inflammatory response." *Nature Reviews Immunology* Vol. 9 (Nr. 10): S. 692-703.

Mensching, L. R., S.; Nikolaev, V.; Karsak, M. (2020). "Monitoring Cannabinoid CB2 -Receptor Mediated cAMP Dynamics by FRET-Based Live Cell Imaging. ." *International Journal of Molecular Sciences* Vol. 21 (Nr. 21): 7880.

Moelants EA, M. A., Van Damme J, Proost P. (2013). "Regulation of TNF- α with a focus on rheumatoid arthritis. ." *Immunology & Cell Biology* Vol. 91 (Nr. 6): S. 393-401.

Monsif Bouaboula, N. D., Pierre Carayon, Thérèse Combes, Pierre Casellas (1999). "Gi Protein Modulation Induced by a Selective Inverse Agonist for the Peripheral Cannabinoid Receptor CB2: Implication for Intracellular Signalization Cross-Regulation." *Molecular Pharmacology* Vol. 55 (Nr. 3): S. 473-480.

Monu, A. P., Saquib M, Biswas S. (2024). "Targeting TNF- α -induced expression of TTR and RAGE in rheumatoid arthritis: Apigenin's mediated therapeutic approach." *Cytokine*. Vol. 179: S. 156616.

Morel JC, P. C., Kumar P, Koch AE. (2001). "Interleukin-18 induces rheumatoid arthritis synovial fibroblast CXC chemokine production through NFkappaB activation." *Laboratory Investigation* Vol. 81 (Nr. 10): 1371–1383.

Mori K, Y. M., Oe K, Shimojima M, Yamagishi M. (2018). "Pericarditis-complicated takotsubo cardiomyopathy in a patient with rheumatoid arthritis." *Cardiovascular Diagnosis and Therapy* Vol. 8 (Nr. 4): S. 520-524.

Motta F, B. N., Giavarina D, Franceschini F, Infantino M, Palterer B, Sebastiani GD, Selmi C. (2023). "Rheumatoid factor isotypes in rheumatoid arthritis diagnosis and prognosis: a systematic review and meta-analysis." *RMD Open*. Vol. 9 (Nr. 3): e002817.

Nagy G, R. N., Welsing PM, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC, Kent A, Bakkers M, Blaas E, Senolt L, Szekanecz Z, Choy E, Dougados M, Jacobs JW, Geenen R, Bijlsma HW, Zink A, Aletaha D, Schoneveld L, van Riel P, Gutermann L, Prior Y, Nikiphorou E, Ferraccioli G, Schett G, Hyrich KL, Mueller-Ladner U, Buch MH, McInnes IB, van der Heijde D, van Laar JM. (2021). "EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis." *Annals of the rheumatic diseases* Vol. 80 (Nr. 1): S. 31-35.

Nakahara H, S. J., Sugimoto M, Hagihara K, Kishimoto T, Yoshizaki K, Nishimoto N. (2003). "Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis." *Arthritis & Rheumatology* Vol. 48 (Nr. 6): S. 1521-1529.

- Nass SR, S. F., Ware TB, Libby AH, Hsu KL, Kinsey SG. (2021). "Monoacylglycerol Lipase Inhibition Using JZL184 Attenuates Paw Inflammation and Functional Deficits in a Mouse Model of Inflammatory Arthritis." *Cannabis and Cannabinoid Research* Vol. 6 (Nr. 3): S. 233-241.
- Nejabatbakhsh Samimi L, F. E., Tahmasebi MN, Jamshidi A, Sharafat Vaziri A, Mahmoudi M. (2020). "NF- κ B signaling in rheumatoid arthritis with focus on fibroblast-like synoviocytes." *Autoimmunity Highlights* Vol. 11 (Nr. 1): S. 11.
- Nguyen NT, K. A., Nakahama T, Chinen I, Masuda K, Nohara K, Fujii-Kuriyama Y, Kishimoto T. (2010). "Aryl hydrocarbon receptor negatively regulates dendritic cell immunogenicity via a kynurenine-dependent mechanism. ." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* Vol. 107 (Nr. 46): S. 19961-19966.
- Niedbala W, C. B., Liu H, Pitman N, Chang L, Liew FY. (2007). "Nitric oxide induces CD4+CD25+ Foxp3 regulatory T cells from CD4+CD25 T cells via p53, IL-2, and OX40." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)* Vol. 104 (Nr. 93): S. 15478-15483.
- Nyati KK, M. K., Zaman MM, Dubey PK, Millrine D, Chalise JP, Higa M, Li S, Standley DM, Saito K, Hanieh H, Kishimoto T. (2017). "TLR4-induced NF- κ B and MAPK signaling regulate the IL-6 mRNA stabilizing protein Arid5a." *Nucleic Acids Research* Vol. 45 (Nr. 5): S. 2687-2703.
- Ochi, S., Sonomoto, K., Nakayamada, S. et al. (2022). "Preferable outcome of Janus kinase inhibitors for a group of difficult-to-treat rheumatoid arthritis patients: from the FIRST Registry." *Arthritis Research & Therapy*. Vol. 24 (Nr. 1): 61.
- Okazaki Y, S. T., Nagatani K, Komagata Y, Inoue T, Muto S, Itai A, Yamamoto K. (2005). "Effect of nuclear factor-kappaB inhibition on rheumatoid fibroblast-like synoviocytes and collagen induced arthritis." *The Journal of Immunology* Vol. 32 (Nr. 8): S. 1440-1447.
- Olsen N, Z. M., Jasin HE. (1982). "In vitro synthesis of immunoglobulins and IgM-rheumatoid factor by blood mononuclear cells of patients with rheumatoid arthritis." *Rheumatology International* Vol. 2 (Nr. 2): S. 59–66.
- OpenAI (2025). "ChatGPT (GPT-5) [Large language model]." abgerufen am 28.08.2025.
- Ospelt C, B. F., Rengel Y, Stanczyk J, Kolling C, Tak PP, Gay RE, Gay S, Kyburz D. (2008). "Overexpression of toll-like receptors 3 and 4 in synovial tissue from patients with early rheumatoid arthritis: toll-like receptor expression in early and longstanding arthritis. ." *Arthritis & Rheumatology* Vol. 58 (Nr. 12): S. 3684-3692.
- Ouyang W, R. S., Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. (2011). "Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. ." *Annual Review of Immunology* Vol. 29: S. 71-109.
- Ouyang Y, H. S., Han SH, Kaminski NE. (1998). "Suppression of interleukin-2 by the putative endogenous cannabinoid 2-arachidonyl-glycerol is mediated through down-regulation of the nuclear factor of activated T cells. ." *Molecular Pharmacology* Vol. 53 (Nr. 4): S. 676-683.

Panikashvili D, M. R., Beni SM, Alexandrovich A, Shohami E. (2005). "CB1 cannabinoid receptors are involved in neuroprotection via NF-kappa B inhibition." *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism* Vol. 25 (Nr. 4): S. 477-484.

Park MK, O. H., Heo YM, Park EM, Cho ML, Kim HY, Park SH. (2011). "Myeloid differentiation primary response protein 88 blockade upregulates indoleamine 2,3-dioxygenase expression in rheumatoid synovial fibroblasts. ." *Experimental & Molecular Medicine* Vol. 43: S. 446–454.

Peng D, F. M., Wang M, Wei Y, Wei X. (2022). "Targeting TGF- β signal transduction for fibrosis and cancer therapy." *Molecular Cancer*. Vol. 21 (Nr. 1): S. 104.

Pruijn, G. J., Wiik, A. & van Venrooij, W.J. (2010). "The use of citrullinated peptides and proteins for the diagnosis of rheumatoid arthritis. ." *Arthritis Research & Therapy* Vol. 12 (Nr. 1): S. 203.

Qadri MM, J. G., Ostrom RS, Zhang LX, Elsaid KA. (2018). "cAMP attenuates TGF- β 's profibrotic responses in osteoarthritic synoviocytes: involvement of hyaluronan and PRG4." *The Journal of Cellular Physiology* Vol. 315 (Nr. 3): S. C432-C443.

Raker VK, B. C., Steinbrink K. (2016). "The cAMP Pathway as Therapeutic Target in Autoimmune and Inflammatory Diseases. ." *Frontiers in Immunology* Vol. 31 (Nr. 7): S. 123.

Ramsha Abbas, M. A. K., Anthony El Khoury, AlBatoool AlMahdy, Mohammad Abu Hishmeh (2024). "Rheumatoid arthritis associated recurrent pleural effusion." *Respiratory Medicine Case Reports* Vol. 52 (Nr. 102129).

Rana AK, L. Y., Dang Q, Yang F. (2018). "Monocytes in Rheumatoid Arthritis: Circulating Precursors of Macrophages and Osteoclasts and, Their Heterogeneity and Plasticity Role in RA Pathogenesis." *International Immunopharmacology* Vol. 65: S. 348–359.

Rayman N, L. K., Laman JD, Simons PJ, Löwenberg B, Sonneveld P, Delwel R. (2004). "Distinct expression profiles of the peripheral cannabinoid receptor in lymphoid tissues depending on receptor activation status. ." *The Journal of Immunology* Vol. 172 (Nr. 4): S. 2111-2117.

Richardson D, P. R., Kurian N, Latif ML, Garle MJ, Barrett DA, Kendall DA, Scammell BE, Reeve AJ, Chapman V. (2008). "Characterisation of the cannabinoid receptor system in synovial tissue and fluid in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis." *Arthritis Research & Therapy* Vol. 10 (Nr. 2): R43.

Ridley MG, P. G., Nicholas NS, Murphy J. (1986). "Mechanisms of macrophage activation in rheumatoid arthritis: the role of gamma-interferon. ." *Clinical and Experimental Immunology* Vol. 63 (Nr. 3): S. 587-593.

RO., W. (2013). "Exploitation of the IDO Pathway in the Therapy of Rheumatoid Arthritis. ." *International Journal of Tryptophan Research* Vol. 6 (Nr. 1): S. 67-73.

Robinson DR, T. A. J., Levine L. (1975). "Prostaglandin-stimulated bone resorption by rheumatoid synovia. A possible mechanism for bone destruction in rheumatoid arthritis." *The Journal of Clinical Investigation* Vol. 56 (Nr. 5): S. 1181-1188.

Romas E, G. M., Martin TJ. (2002). "Involvement of receptor activator of NFkappaB ligand and tumor necrosis factor-alpha in bone destruction in rheumatoid arthritis. ." *Bone* Vol. 30 (Nr. 2): S. 340-346.

Rönnelid J, T. C., Kastbom A. (2021). "Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis – Laboratory and Clinical Perspectives." *Frontiers in Immunology*. Vol. 12: Nr. 685312.

Roper RL, C. D., Brown DM, Warner GL, Phipps RP. (1990). "Prostaglandin E2 promotes IL-4-induced IgE and IgG1 synthesis." *The Journal of Immunology*. Vol. 145 (Nr. 8): S. 2644-2651.

Salliot C, v. d. H. D. (2009). "Long-term safety of methotrexate monotherapy in patients with rheumatoid arthritis: a systematic literature research." *Annals of the rheumatic diseases* Vol. 68 (Nr. 7): S. 1100-1104.

Sallusto F, L. D., Förster R, Lipp M, Lanzavecchia A. (1999). "Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. ." *Nature*. Vol. 401: S. 708-712.

Sandra M. J. Paulissen, J. P. v. H., Nadine Davelaar, Patrick S. Asmawidjaja, Johanna M. W. Hazes, Erik Lubberts (2013). "Synovial Fibroblasts Directly Induce Th17 Pathogenicity via the Cyclooxygenase/Prostaglandin E2 Pathway, Independent of IL-23. ." *The Journal of Immunology* Vol. 191 (Nr. 3): S. 1364–1372.

Schellekens GA, d. J. B., van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. (1998). "Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies." *The Journal of Clinical Investigation* Vol. 101 (Nr. 1): S. 273-281.

Schmidt CO, G. K., Goronzy J, Albrecht K, Chenot JF, Callhoff J, Richter A, Kasch R, Ahrens W, Becher H, Berger K, Brenner H, Fischer B, Franzke CW, Hoffmann W, Holleczer B, Jaeschke L, Jennings C, Jöckel KH, Kaaks R, Keil T, Kluttig A, Krause G, Kuß O, Leitzmann M, Lieb W, Linseisen J, Löffler M, Meinke-Franze C, Meisinger C, Michels KB, Mikolajczyk R, Obi N, Peters A, Pischon T, Schikowski T, Schipf S, Specker C, Völzke H, Wirkner K, Zink A, Sander O. (2020). "Häufigkeiten muskuloskelettaler Symptome und Erkrankungen in der bevölkerungsbezogenen NAKO Gesundheitsstudie [Frequencies of musculoskeletal symptoms and disorders in the population-based German National Cohort (GNC)]. ." *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. Vol. 63 (Nr. 4): S. 415-425.

Seibl R, B. T., Loeliger S, Hossle JP, Gay RE, Saurenmann T, Michel BA, Seger RA, Gay S, Lauener RP (2003). "Expression and regulation of Toll-like receptor 2 in rheumatoid arthritis synovium." *The American Journal of Pathology* Vol. 162 (Nr. 4): S. 1221-1227.

Shen F, G. S. (2008). "Structure-function relationships in the IL-17 receptor: implications for signal transduction and therapy. ." *Cytokine* Vol. 41 (Nr. 2): S. 92-104.

Sido JM, N. P., Nagarkatti M. (2016). "Production of endocannabinoids by activated T cells and B cells modulates inflammation associated with delayed-type hypersensitivity." *European Journal of Immunology* Vol. 46 (Nr. 6): S. 1472-1479.

Simard M, R. V., Di Marzo V, Flamand N. (2022). "Expression and Functions of the CB2 Receptor in Human Leukocytes. ." *Frontiers in Pharmacology* Vol. 22 (Nr. 13): 826400.

Slavic, S., Lauer, D., Sommerfeld, M. et al. (2013). "Cannabinoid receptor 1 inhibition improves cardiac function and remodelling after myocardial infarction and in experimental metabolic syndrome." *Journal of Molecular Medicine*. Vol. 91 (Nr. 7): S. 811–823.

Smolen JS, A. D., Barton A, Burmester GR, Emery P, Firestein GS, Kavanaugh A, McInnes IB, Solomon DH, Strand V, Yamamoto K. (2018). "Rheumatoid arthritis." *Nature Reviews Disease Primers* Vol. 4: 18001.

Smolen JS, L. R., Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, Nam J, Ramiro S, Voshaar M, van Vollenhoven R, Aletaha D, Aringer M, Boers M, Buckley CD, Buttgerit F, Bykerk V, Cardiel M, Combe B, Cutolo M, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gabay C, Gomez-Reino J, Gossec L, Gottenberg JE, Hazes JMW, Huizinga T, Jani M, Karateev D, Kouloumas M, Kvien T, Li Z, Mariette X, McInnes I, Mysler E, Nash P, Pavelka K, Poór G, Richez C, van Riel P, Rubbert-Roth A, Saag K, da Silva J, Stamm T, Takeuchi T, Westhovens R, de Wit M, van der Heijde D. (2017). "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. ." *Annals of the rheumatic diseases* Vol. 76 (Nr. 6): S. 960-977.

Smolen JS, L. R., Bijlsma JWW, Burmester GR, Dougados M, Kerschbaumer A, McInnes IB, Sepriano A, van Vollenhoven RF, de Wit M, Aletaha D, Aringer M, Askling J, Balsa A, Boers M, den Broeder AA, Buch MH, Buttgerit F, Caporali R, Cardiel MH, De Cock D, Codreanu C, Cutolo M, Edwards CJ, van Eijk-Hustings Y, Emery P, Finckh A, Gossec L, Gottenberg JE, Hetland ML, Huizinga TWJ, Kouloumas M, Li Z, Mariette X, Müller-Ladner U, Mysler EF, da Silva JAP, Poór G, Pope JE, Rubbert-Roth A, Ruyssen-Witrand A, Saag KG, Strangfeld A, Takeuchi T, Voshaar M, Westhovens R, van der Heijde D. (2020). "EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update." *Annals of the rheumatic diseases* Vol. 79 (Nr. 6): S. 685-699.

Soethoudt M, G. U., Fingerle J, Grim TW, Fezza F, de Petrocellis L, Ullmer C, Rothenhäusler B, Perret C, van Gils N, Finlay D, MacDonald C, Chicca A, Gens MD, Stuart J, de Vries H, Mastrangelo N, Xia L, Alachouzos G, Baggelaar MP, Martella A, Mock ED, Deng H, Heitman LH, Connor M, Di Marzo V, Gertsch J, Lichtman AH, Maccarrone M, Pacher P, Glass M, van der Stelt M. (2017). "Cannabinoid CB2 receptor ligand profiling reveals biased signalling and off-target activity. ." *Nature Communications* Vol. 3 (Nr. 8): 13958.

Sokolova, M. V., Schett, G. & Steffen, U. (2022). "Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis: Historical Background and Novel Findings." *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* Vol. 63 (Nr. 2): S. 138–151

Soussi BG, C. R., Duch K, Kristensen S, Prieto-Alhambra D, Linauskas A, Bork CS, Schmidt EB, Dreyer L. (2024). "Incidence of seropositive and seronegative rheumatoid arthritis in Denmark: a nationwide population-based study." *Scandinavian Journal of Rheumatology* Vol. 53 (Nr. 5): S. 316-324.

Störch, H., Zimmermann, B., Resch, B., Tykocinski, L. O., Moradi, B., Horn, P., ... & Tretter, T. (2016). "Activated human B cells induce inflammatory fibroblasts with cartilage-destructive properties and become functionally suppressed in return. ." *Annals of the rheumatic diseases* Vol. 75 (Nr. 5): S. 924-932.

Sugimoto Y, N. S. (2007). "Prostaglandin E receptors." *Journal of Biological Chemistry* Vol. 282 (Nr. 16): S. 11613–11617.

Symmons D, T. G., Webb R, Asten P, Barrett E, Lunt M, Scott D, Silman A. (2002). "The prevalence of rheumatoid arthritis in the United Kingdom: new estimates for a new century." *Rheumatology (Oxford)* Vol. 41 (Nr. 7): S. 793-800.

Terenzi R, R. E., Manetti M, Peruzzi F, Nacci F, Matucci-Cerinic M, Guiducci S. (2013). "Neuropeptides activate TRPV1 in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes and foster IL-6 and IL-8 production." *Annals of the rheumatic diseases* Vol. 72 (Nr. 6): S. 1107-1109.

Togo S, L. X., Wang X, Sugiura H, Kamio K, Kawasaki S, Kobayashi T, Ertl RF, Ahn Y, Holz O, Magnussen H, Fredriksson K, Skold CM, Rennard SI. (2009). "PDE4 inhibitors roflumilast and rolipram augment PGE2 inhibition of TGF- β 1-stimulated fibroblasts. ." *American Journal of Physiology – Lung Cellular and Molecular Physiology* Vol. 296 (Nr. 6): L959-969.

Tsuchida Y, S. S., Ishigaki K, Suzuki A, Kochi Y, Tsuchiya H, Ota M, Komai T, Inoue M, Morita K, Okamura T, Yamamoto K, Fujio K. (2017). "TGF- β 3 Inhibits Antibody Production by Human B Cells. ." *PLoS ONE* Vol. 12 (Nr. 1): e0169646.

TW., K. (2005). "Cannabinoid-based drugs as anti-inflammatory therapeutics." *Nature Reviews Immunology* Vol. 5 (Nr. 5): S. 400-411.

Tykocinski LO, L. A., Bohnen A, Kaul NC, Krienke S, Tretter T, Adam I, Mohapatra SR, Saikali P, Löhning M, Neidhart M, Gay S, Oezen I, Platten M, Opitz CA, Lorenz HM. (2017). "Synovial Fibroblasts Selectively Suppress Th1 Cell Responses through IDO1-Mediated Tryptophan Catabolism." *The Journal of Immunology*. Vol. 198 (Nr. 8): S. 3109-3117.

van Delft MAM, H. T. (2020). "An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis." *Journal of Autoimmunity* Vol. 110: 102392.

van Riel PL, R. L. (2016). "The Disease Activity Score (DAS) and the Disease Activity Score using 28 joint counts (DAS28) in the management of rheumatoid arthritis." *Clinical and Experimental Rheumatology*. Vol. 34: S. S40-S44.

- Votano, G. M. T., Margaret Ashton-Keyb, Laszlo Göbölösa (2017). "Recurrent constrictive pericarditis associated with seropositive rheumatoid arthritis: A case report." *International Journal of Surgery Case Reports* No. 34: S. 93-95.
- Wang G, W. J., Li X, Wu Q, Yao R, Luo X. (2023). "Hypoxia and TNF- α Synergistically Induce Expression of IL-6 and IL-8 in Human Fibroblast-like Synoviocytes via Enhancing TAK1/NF- κ B/HIF-1 α Signaling." *Inflammation*. Vol. 46 (Nr. 3): S. 912-924.
- Wang M, T. T., Yu S, He N, Ma D (2013). "Th17 and Treg Cells in Bone Related Diseases." *Clinical and Developmental Immunology*: 2013:203705.
- Wang P, Z. S. (2013). "Regulatory T cells and B cells: implication on autoimmune diseases." *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* Vol. 6 (Nr. 12): S. 2668-2674.
- Wang W, Z. H., Liu L. (2018). "Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review." *European Journal of Medicinal Chemistry* Vol. 158: S. 502-516.
- Watanabe R, O. T., Gon T, Yoshida N, Fukumoto K, Yamada S and Hashimoto M (2022). "Difficult-to-treat rheumatoid arthritis: Current concept and unsolved problems." *Frontiers in Medicine (Lausanne)* Vol. 9 (Nr. 1049875).
- Wójcik, P. G. e., A.; Žarković, N.; Skrzydlewska, E. (2021). "Oxidative Stress and Lipid Mediators Modulate Immune Cell Functions in Autoimmune Diseases." *International Journal of Molecular Sciences* Vol. 22 (Nr. 2): S. 723.
- Wortis, H. H., Mark Teutsch, Mindy Higer, Jenny Zheng, and David C. Parker. (1995). "B-Cell Activation by Crosslinking of Surface IgM or Ligation of CD40 Involves Alternative Signal Pathways and Results in Different B-Cell Phenotypes." *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* Vol. 92 (Nr. 8): S. 3348–3352.
- Yamamura Y, G. R., Morita Y, He X, Pai R, Endres J, Freiberg A, Chung K, Fox DA. (2001). "Effector function of resting T cells: activation of synovial fibroblasts." *The Journal of Immunology* Vol. 166 (Nr. 4): S. 2270-2275.
- Yan X, L. Z., Chen Y. (2009). "Regulation of TGF-beta signaling by Smad7." *Acta Biochimica et Biophysica Sinica (ABBS)* Vol. 4 (Nr. 4): S. 263-272.
- Zheng Y, S. L., Jiang T, Zhang D, He D, Nie H. (2014). "TNF α promotes Th17 cell differentiation through IL-6 and IL-1 β produced by monocytes in rheumatoid arthritis." *Journal of Immunology Research* Vol. 2014: 385352.
- Zhou, B., Zhang, H., Su, X. et al. (2019). "Therapeutic effects of a novel BAFF blocker on arthritis. ." *Signal Transduction and Targeted Therapy* Vol. 4.
- Zhou, F. (2009). "Molecular mechanisms of IFN-gamma to up-regulate MHC class I antigen processing and presentation. ." *International Reviews of Immunology* Vol. 28 (Nr. 3-4): S. 239-260.
- Ziegler SF, B. J. (2009). "FOXP3 and the regulation of Treg/Th17 differentiation. ." *Microbes and Infection*. Vol. 11 (Nr. 5): S. 594-598.

Zink, A., Albrecht, K. (2016). "Wie häufig sind muskuloskeletale Erkrankungen in Deutschland?" Zeitschrift für Rheumatologie 4 Vol. 75: S. 346–353.

Ziring D, W. B., Velazquez P, Schrage M, Buckley NE, Braun J. (2006). "Formation of B and T cell subsets require the cannabinoid receptor CB2." Immunogenetics. Vol. 58 (Nr. 9): S. 714-725.

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn PD. Dr. rer. nat. Torsten Lowin, sowie Herrn Professor Dr. med. Hans Neubauer für die Überlassung des Themas, die Anleitung bei der Durchführung, sowie die zahlreichen, anregenden Diskussionen und Ratschläge.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für die liebevolle Unterstützung, Geduld und Zuspruch bedanken.