

Arbeitsgruppenleiter:

Prof. Dr. Joachim Sieper
Campus Benjamin Franklin (CBF)
Medizinische Klinik I
Rheumatologie
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin
Tel.: 030/8445-4535
E-Mail: joachim.sieper@charite.de

**Genutzte Räume:**

E 03 bis E 07 und E 21

Mitarbeiter:

Dr. Uta Syrbe, Dr. Denis Poddubnyy, Rebecca Scheer, Peihua Wu, Rene Maier, Janine Bleil, Adelheid Ditten, Christoph Sichau, Kristina Conrad

AG homepage: www.rheumatologie-berlin.de

Forschungsthemen:

Wir haben in den letzten Jahren unser Forschungsinteresse auf die Untersuchung der Pathogenese, der Epidemiologie, der Diagnose und der Behandlung einer Gruppe von entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, die als Spondyloarthritis (SpA) bezeichnet werden, konzentriert. Zu dieser Gruppe zählen die ankylosierende Spondylitis (Morbus Bechterew) als der Prototyp dieser Erkrankungen, die reaktive Arthritis, die Arthritis/Spondylitis bei Psoriasis und bei den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Die Gesamtprävalenz der SpA ist mit 0,6 bis 1,5 sicherlich ebenso hoch wie die der rheumatoiden Arthritis.

Bezüglich der Pathogenese haben wir die Hypothese aufgestellt und verfolgt, dass mukosale Antigene eine pathogenetische Rolle in der ankylosierenden Spondylitis (AS) spielen. Diese Vermutung stützt sich auf den Nachweis einer mikroskopischen mukosalen Entzündung bei einem Großteil der Patienten mit ankylosierender Spondylitis und die starke Assoziation von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen mit dem Auftreten einer ankylosierenden Spondylitis. Wir haben die Frequenz von Th1-Zellen bestimmt, die auf Antigene von *Escherichia coli* (*E. coli*), einem typischen Vertreter der normalen humanen Darmflora, Th1-Zytokine produzieren. Wir beobachteten, dass bei Pat. mit Mb. Crohn, d.h. bei Patienten mit einer klassischen chronischen Darmentzündung, aber auch bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis, im Blut eine verminderte Frequenz von *E. coli*-spezifischen Th1-Zellen messbar war (1). Im Gegensatz dazu fanden wir eine Anreicherung *E. coli*-spezifischer Th1-Zellen in der Synovialflüssigkeit entzündeter Gelenke (2). Dies könnte darauf hindeuten, dass tatsächlich mukosale Antigene ein Trigger der Gelenkentzündung bei ankylosierender Spondylitis sein könnte.

Daneben haben wir immunhistologische Untersuchungen an Facettengelenken von Patienten mit ankylosierender Spondylitis durchgeführt mit dem Ziel, die lokale Immunantwort und die in den Wirbelgelenken stattfindenden Umbauprozesse zu charakterisieren. Die Facettengelenke stammen dabei von Patienten, die sich einer Aufrichtungsoperation auf Grund einer ausgeprägten Kyphose unterzogen haben.

Wir fanden, dass sowohl IL-17-exprimierende Zellen (3) als auch IL-23-exprimierende Zellen (4) im subchondralen Knochenmark von Patienten mit ankylosierender Spondylitis erhöht waren im Vergleich zu Autopsie-Kontrollen. Dies ist besonders interessant unter dem Aspekt, dass Genom-

weite Assoziationsstudien Gene des IL-23-IL-17-Signalweges als Risikogene der ankylosierenden Spondylitis identifiziert haben. Unsere Daten belegen somit, dass IL-17 und IL-23 tatsächlich im Bereich von Entzündung bzw. Gelenkumbau erhöht bei der ankylosierenden Spondylitis exprimiert sind und direkt an der Pathogenese beteiligt sein könnten. Interessanterweise waren nicht nur die IL-23-exprimierenden Zellen sondern auch die IL-17-exprimierenden Zellen vorwiegend myeloischen Ursprungs, was auf eine besondere Bedeutung von Zellen der natürlichen Immunität für die Pathogenese hindeuten könnte.

Der Gelenkumbau bei der ankylosierenden Spondylitis ist durch eine überschießende Knochenneubildung im Bereich stattgehabter Entzündung gekennzeichnet. Um Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung solcher struktureller, irreversibler Schäden zu identifizieren, haben wir im Serum nach Biomarkern gesucht, die mit Knochenneubildung bei AS-Patienten assoziiert sind. Ein erhöhtes C-reaktives Protein, Raucherstatus und erniedrigte Sklerostin-Spiegel konnten als unabhängige Prädiktoren von Knochenneubildung im Bereich der Wirbelsäule bei AS-Patienten identifiziert werden (5, 6).

Neben diesen Untersuchungen führt unsere AG klinische Studien mit dem Ziel durch, die Therapiemöglichkeiten der Patienten mit ankylosierender Spondylitis zu verbessern.

Multi-User-Geräte

Mikroskop von Olympus für konv. Immunhistologie und Immunfluoreszenzmikroskopie. Kamera von Olympus: Digitale Speicherung und Dokumentation der Untersuchungsergebnisse.

Ausgewählte Publikationen:

1. Ergin A, Syrbe U, Scheer R, Thiel A, Adam T, Bussow K, Duchmann R, Zeitz M, **Sieper J.** 2011. Impaired peripheral Th1 CD4+ T cell response to Escherichia coli proteins in patients with Crohn's disease and ankylosing spondylitis. *J Clin Immunol* 31: 998-1009
2. Syrbe U, Scheer R, Wu P, **Sieper J.** 2012. Differential synovial Th1 cell reactivity towards Escherichia coli antigens in patients with ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 71: 1573-6
3. Appel H, Maier R, Wu P, Scheer R, Hempfing A, Kayser R, Thiel A, Radbruch A, Loddenkemper C, **Sieper J.** 2011. Analysis of IL-17+ cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther* 13: R95
4. Appel H, Maier R, Bleil J, Hempfing A, Loddenkemper C, Schlichting U, Syrbe U, **Sieper J.** 2013. In situ analysis of IL-23 and IL-12 secreting cells in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* in press
5. Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, **Sieper J,** Rudwaleit M. 2012. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 64: 1388-98
6. Heiland GR, Appel H, Poddubnyy D, Zwerina J, Hueber A, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Schett G, **Sieper J.** 2012. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 71: 572-4

Drittmittelprojekte:

SFB 650: TP22 „Antigen-spezifische regulatorische T-Zellen für zelluläre Therapie“. Dr. A. Thiel/Prof. Dr. J. Sieper. DFG-Projekt

DFG Projekt GZ: SI 620/11-1: Osteoimmunology – IMMUNOBONE – Untersuchungen zur Interaktion zwischen Entzündung, Knochenzerstörung und Knochenneubildung bei Patienten mit AS

BMBF/DLR Projekt FKZ 01EC1009A: ArthroMark Verbund: Biomarker und Bildgebung zur Diagnose und Stratifizierung der Rheumatoiden Arthritis und Spondyloarthritis.

BMBF/DLR Projekt FKZ 01EC1002D: ANCYLOSS Verbund: Klinik und Pathophysiologie von Osteophytenformation und Ankylose/TP 4 Prof. Sieper