

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, Rebecca Scheer, Peihua Wu, Rene Meyer, Janine Bleil, Adelheid Ditten, Christoph Sichau, Kristina Conradt, In-Sok Hong

AG homepage: www.rheumatologie-berlin.de

Forschungsfeld

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 Spondyloarthritiden (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 die primäre Immunantwort insbesondere bei der ankylosierenden Spondylitis gegen Knorpelantigene gerichtet ist. Diese Vermutung stützt sich auf kernspintomographische Untersuchungen, histopathologische Untersuchungen und den Nachweis von T-Zellantworten gegen Knorpelantigene in vitro. Wir selbst haben CD8+ T-Zellantworten gegen Aggrecan, einem Protein aus dem Knorpel nachweisen können (Zou, 2004). Im Folgenden haben wir dann die Suche nach möglichen Knorpelantigenen auf alle Knorpelproteine ausgedehnt und konnten in der Tat 2 Peptide identifizieren, die gegenüber CD8+ T-Zellen durch das HLA-B27 Molekül präsentiert wurden (Atagunduz, 2005). Wir haben weiterhin Untersuchungen am Modell der HLA-B27 transgenen Maus durchgeführt und konnten in der Tat eine Arthritis im Maus-Modell durch Immunisierung mit einem Aggrecan-Peptid induzieren (Kuon, 2004). Zum Nachweis von antigenspezifischen T-Zellen im Gewebe haben wir die Herstellung von HLA-B27 Peptiden-Tetrameren in unserem Labor etabliert und konnten sowohl in Gelenkflüssigkeit als auch im Gewebe solche antigenspezifischen T-Zellen nachweisen (Appel 2004a, 2004b). Unser Ziel ist es hierbei zunächst, Peptide zu identifizieren und dann deren Bedeutung für den Nachweis von Peptidspezifischen T-Zellen im Gewebe von SpA-Patienten mit Hilfe der Tetramer-Technologie nachzuweisen. Kürzlich ist es uns gelungen zu zeigen, dass Chondrozyten HLA-B27 restringierten Peptiden gegenüber CD8+ T-Zellen präsentieren können (Kuhne et al, Arthritis Rheum 2009, 60; 1635-46). Zur Zeit weiten wir diese Untersuchungen auch auf antigen-spezifische Th-17-Zellen (Appel et al, Arthritis Res Ther 2011, 13) und regulatorisch T-Zellen (Appel et al, J Rheumatol 2011, 38;2445-2451) aus.

Weiterhin haben wir immunhistologische Untersuchungen von Hüftköpfen durchgeführt, die wir von Patienten mit AS erhalten haben, bei denen eine Hüftgelenk-Ersatzoperation durchgeführt wurde. Eine solche Operation ist bei bis zu 5% der AS-Patienten erforderlich da der Hüftkopf im Rahmen einer Entzündung betroffen sein kann. Hier konnten wir zeigen, dass T-Zellinfiltrate nur dort subchondral nachweisbar waren, wo auch noch Knorpel auf der Gelenkoberfläche vorhanden war, ein weiteres Argument, dass der Knorpel eine wichtige Rolle in der Immunantwort spielt (Appel et al Arthritis Rheum 54;1805-13, 2006 u. 54;2845-51, 2006). In weiteren Untersuchungen haben wir kürzlich die Expression/Sekretion des Proteins Sklerostin im Knochengewebe und Serum von AS-Patienten untersucht und konnten zeigen, dass eine negative Korrelation zwischen Sklerostin und Knochenneubildung besteht (Appel et al, Arthritis Rheum 60; 3257-62, 2009). Weiterhin haben wir die IL-17-Expression im Knochengewebe, Synovialflüssigkeit und Serum bei AS-Patienten untersucht und dies korreliert mit RA- und OA-Patienten.

Bessere Kenntnisse über Prognose und Verlauf bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis und anderen Spondyloarthritiden sind dringend erforderlich. Bisher gibt es dazu nur begrenzte Aussagen. Berichte über AS-Kohorten beinhalteten nur Patienten mit langer Krankheitsdauer. Aus diesem Grunde hatten wir innerhalb des Kompetenznetzes Rheumatologie in Deutschland eine Spondyloarthritis-Inzeptionskohorte vor 5 Jahren begonnen, bei denen Patienten nur eingeschlossen werden konnten, wenn die Krankheitsdauer nicht länger als 5-10 Jahre war. Die ersten Patienten aus dieser Kohorte werden z.Zt. bereits 5 Jahre beobachtet und erste Auswertungen wurden publiziert (Rudwaleit et al, Arthritis Rheum 2009, 60; 3402-12). Wir erwarten dadurch wichtige Einblicke in dieses Krankheitsbild. Im Rahmen dieser Kohorte werden im Labor begleitende serologische, DANN- und T-Zell-Untersuchungen durchgeführt.

Weiterhin haben wir innerhalb des NGFN (Nationales Genomforschungsnetz) aktiv dazu beigetragen, die entzündlichen Signaturen von hochgereinigten Lymphozyten und Thrombozyten bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis zu analysieren, dies auch im Vergleich zu anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen.

Zusätzliche Projekte sind serielle immunhistologische Untersuchungen der Synovialmembran von Patienten mit reaktiver Arthritis unter TNF-Blocker-Therapie (DFG-Projekt innerhalb der Klinischen Forschergruppe KFO SI620/8-4) und serielle immunhistologische Untersuchungen der Synovialmembran von Patienten mit Arthritis unter intraartikulärer Injektion von Morphin (DFG-Projekt innerhalb der Klinischen Forschergruppe KFO- 100/2-1) und Identifizierung und Charakterisierung von E. coli Antigen-spezifischen T-Zellen bei Morbus Crohn und seinen rheumatologischen Manifestationen (DFG-Projekt SFB 633, TP 4), Ergin et al I, Micro Cell Fact 2007; 6:18ff).

Multi-User-Geräte

Mikroskop von Olympus: Synovialmembranen, Femurköpfe von AS-, RA- und OA-Patienten, Facetengelenke (Wirbelsäule) von AS- und OA-Patienten mikroskopieren. Konv. Immunhistologie und Immunfluoreszenzmikroskopie vornehmen. Kamera von Olympus: Digitale Speicherung und Dokumentation der Untersuchungsergebnisse.

Publikationen (Auswahl)

1. Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Krause A, Golder W, Gromnica-Ihle E, Kellner H, Schneider M, Sörensen H, Zeidler H, Thriene W, **Sieper J**: Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab – a double-blind placebo controlled multicenter trial. **The Lancet** 359:1187-93, 2002

Impact-Factor 23.878

2. Appel H, Kuon W, Kuhne M, Hülsmeier M, Kollnberger S, Kuhlmann S, Weiss E, Zeitz M, Wucherpfennig K, Bowness P, **Sieper J**: The solvent-inaccessible Cys-67 residue of HLA-B27 contributes to T cell recognition of HLA-B27/peptide complexes. **J Immunol** 173:6564-73, 2004

Impact-Factor 6.387

3. Atagunduz P, Appel H, Kuon W, Wu P, Thiel A, Kloetzel PM, **Sieper J**: HLA-B27-restricted CD8+ T cell response to cartilage-derived self peptides in ankylosing spondylitis. **Arthritis Rheum** 52(3):892-901, 2005

Impact-Factor 7.421

4. Appel H, Kuhne M, Spiekermann S, Kohler D, Zachr J, Stein H, **Sieper J**, Loddenkemper C: Immunohistochemical analysis of hip arthritis in ankylosing spondylitis: evaluation of the bone-cartilage interface and subchondral bone marrow. **Arthritis Rheum** 54:1805-13, 2006

Impact-Factor 7.421

5. Appel H, Ruiz-Heiland G, Listing J, Zwerina J, Hermann M, Haibel H, Baraliakos X, Hempfing A, Rudwaleit M, **Sieper J**, Schett G: Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. **Arthritis Rheum** 60: 3257-62, 2009

Impact-Factor 7.421

6. Song IH, Appel H, Haibel H, Loddenkemper C, Braun J, **Sieper J**, Rudwaleit M: New onset of Crohn's disease during treatment of active ankylosing spondylitis with etanercept. **J Rheumatol** 35; 532-6, 2008

Drittmittelprojekte

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

SFB 633: TP 4 "Identifizierung krankheitsbedingter T-Zell-Epitope für die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und ihre rheumatischen Manifestationen. 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 Osteophylenformation und Ankylose TP 4 Prof. Sieper