

## Forschungsmeeting der GKJR im Rahmen der diesjährigen Jahrestagung in Innsbruck

In Innsbruck wurde die Tradition fortgesetzt, zwei Beiträge des Forschungsmeetings („Young and Old Investigator Meeting“) zu prämiieren. Wie in den Vorjahren wurden der beste grundlagenwissenschaftliche und der beste klinische Beitrag des Forschungsmeetings der insgesamt 20 Vorträge mit einem Preis ausgezeichnet. Beim Gesellschaftsabend der GKJR konnten **Jonas Fischer** (RWTH Aachen) und **Dirk Holzinger** (Universitätskinderklinik Essen) ihre Auszeichnungen entgegennehmen.

### Abstracts

#### Expansion von IFN- $\gamma$ +IL-21+ folliculären T-Helferzell-ähnlichen Zellen in der Synovialflüssigkeit von Patienten mit ANA+ juveniler idiopathischer Arthritis (Jonas Fischer)

Innerhalb der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) bilden Patienten mit Antikörpern (ANA) eine klinisch homogene Subgruppe, die sich durch einen frühen Krankheitsbeginn, hohes Uveitis-Risiko und überwiegend weibliches Geschlecht auszeichnet. Ob dieser Patientengruppe jedoch eine gemeinsame Pathogenese zugrunde liegt, ist bisher unbekannt. Bei diversen anderen Autoimmunerkrankungen konnte der Einfluss von folliculären T-Helferzellen (TFH) auf die unkontrollierte Aktivierung autoreaktiver B-Zellen gezeigt werden. Unser Ziel ist, das Auftreten sowie Phänotyp und Funktion von TFH in Gelenken von JIA-Patienten zu untersuchen.

Aus peripherem Blut und Synovialflüssigkeit von JIA-Patienten wurden monokleäre Zellen gewonnen und mittels Durchflusszytometrie analysiert. Der Anteil der TFH-Zellen, sowie deren Phänotyp und Zytokinprofil wurde einerseits zwischen den verschiedenen Erkrankungsgruppen und andererseits zu TFH-Zellen der Tonsille verglichen. Die Fähigkeit der

TFH zur B-Zell-Aktivierung wurde in vitro Assay mit FACS-sortierten TFH und B-Zellen untersucht.

In der Synovialflüssigkeit von JIA-Patienten konnten CD4+CD45RO+PD1++ICOS+ Zellen nachgewiesen werden, die überwiegend CXCR3+ und HLA-DR+ waren, aber im Gegensatz zu den TFH der Tonsille kein CXCR5 und Bcl-6 exprimierten. Wie die Zellen der Tonsille sezernierten sie IL-21, zeigten darüber hinaus jedoch eine Koexpression von IFN- $\gamma$ . Der Anteil der TFH in der Synovialflüssigkeit korrelierte mit dem ANA-Status des Patienten und war am höchsten in der ANA+ Oligo-/Polyarthritis Subgruppe und am niedrigsten in der Enthesitis-assoziierten Arthritis (EAA). Während der Anteil der CD19+CD27++ Plasmazellen innerhalb des synovialen B-Zell Kompartimentes gering war, zeigten die B-Zellen überwiegend einen CD21lo/-T-bet+ Phänotyp, welcher auch in vitro in B-Zellen gesunder Kontrollen durch B-Zell-Rezeptor-Stimulation unter Einfluss von IFN- $\gamma$  induziert werden konnte. Unsere bisherigen Ergebnisse deuten darauf hin, dass sowohl TFH als auch Gedächtnis-T-Zellen der Synovialflüssigkeit eine T-bet-Induktion in B-Zellen bewirken, TFH jedoch zusätzlich die Kapazität zur Induktion von Plasmazellen aufweisen.

In der Synovialflüssigkeit von ANA+ JIA-Patienten zeigt sich eine Expansion CD4+PD1++IL-21+IFN- $\gamma$ + TFH-ähnlicher Zellen. Die Korrelation zwischen dem ANA-Status des Patienten und dem Auftreten dieser TFH-ähnlichen Population lässt eine Rolle dieser T-Zellen bei der unkontrollierten Aktivierung autoreaktiver B-Zellen vermuten. Die funktionellen Zusammenhänge zwischen TFH-ähnlichen Zellen, dem Toleranzverlust der B-Zellen gegenüber nukleären Antigenen und einer dysregulierten B-Zell-Aktivierung werden momentan aufgearbeitet.

#### Etablierung von Biomarkerprofilen zur Differenzierung zwischen SJIA-assoziiertem MAS und HLH (Dirk Holzinger)

Das Makrophagenaktivierungs-Syndrom (MAS) ist eine schwere Komplikation autoimmunologischer und autoinflammatorischer Erkrankungen und tritt insbesondere bei der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (SJIA) auf. Das MAS gehört zur Gruppe der hämophagozytischen Lymphohistiozytosen (HLH) und lässt sich klinisch nur schwer von primären (genetisch determinierten) und sekundären (häufig Infekt-getriggerten) Formen der HLH unterscheiden. Diese Differenzierung ist klinisch eine große Herausforderung mit wichtigen Folgen für die entsprechende Behandlung.

Schon länger ist bekannt, dass das granulozytäre Protein S100A12 in hoher Konzentration bei der SJIA gefunden wird und als diagnostisches Mittel bei der Erkennung der SJIA bei Fieber unklarer Genese helfen kann. Kürzlich wurde zudem beobachtet, dass IFN $\gamma$ , IFN $\gamma$ -induzierte Chemokine und IL-18 eine besondere Rolle beim Auftreten des MAS spielen. In einer internationalen Studie, an der Einrichtungen aus den USA, den Niederlanden, Italien, Schweden und Deutschland teilnahmen, untersuchten wir daher, ob Biomarkerprofile aus dem Serum von Patienten mit MAS und HLH bei der initialen Diagnose hilfreich sein können. Um Kandidatenmarker zu identifizieren, wurde zunächst ein Multiplex Bead Array Assay – der in der Lage ist, 53 Zytokine und Chemokine, die im Zusammenhang mit Entzündungsvorgängen oder MAS bzw. HLH

#### Kontaktadresse

### Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie

Geschäftsstelle  
c/o Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), Programmbereich Epidemiologie  
Gabriele Berg  
Charitéplatz 1, 10117 Berlin  
Tel.: 030/28 460-743, Fax: 030/28 460-744  
E-Mail: gabriele.berg@drfz.de

stehen, zu detektieren – sowie ein S100A12 ELISA verwendet. Mit Hilfe von Seren von insgesamt 44 Patienten mit aktiver primärer und sekundärer HLH sowie klinisch aktivem oder inaktivem SJI-MAS und gesunden Kontrollen identifizierten wir insgesamt 17 Marker, die SJIA-MAS von den anderen HLH-Formen unterscheiden konnten. Acht dieser Marker (sFAS-L, MCP-2, M-CSF, Cathepsin, IL-18, IL18/IP10, S100A12/MIG, S100A12/IP10) waren in der Lage, SJIA-MAS von den beiden ande-

ren Formen zu unterscheiden. Basierend auf diesen Ergebnissen wurden ausgewählte Marker auf einer weiteren diagnostischen Plattform etabliert, um mit kommerziell erhältlichen Analyten künftige Untersuchungen in unabhängigen Patientenkollektiven durchführen zu können.

Ein Set von acht verschiedenen Serum-Biomarkern hat das Potenzial, künftig dabei zu helfen, SJIA-assoziiertes MAS von anderen HLH-Formen zu unterscheiden. Für Untersuchungen, die den Nutzen die-

ser Marker bei der Differenzialdiagnose validieren sollen, stehen zudem kommerziell erhältliche Werkzeuge zur Verfügung.

### Impressum

#### Verantwortlich für den Inhalt

Prof. Dr. Kirsten Minden, Universitätsmedizin Berlin – Charité Campus Virchow und Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Berlin; Martina Niewerth, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Berlin

Anzeige

Anzeige