

## Forschungsprojekte der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie – Teil 3

In den vorhergehenden Ausgaben 2 und 3/2014 der *arthritis + rheuma* haben wir Forschungsberichte verschiedener Mitglieder der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) veröffentlicht. Mit den beiden folgenden Beiträgen setzen wir diese Berichtsreihe aus der Kinder-rheumatologie fort. Wir danken den Autorinnen und Autoren.

### Modifikation des inflammatorischen T-Zell-Phänotyps mittels Mesenchymaler Stammzellen bei der JIA

Die Juvenile Idiopathische Arthritis (JIA) ist eine T-Zell-mediierte Autoimmunerkrankung des Kindesalters. Dabei kommt es zu einer Infiltration mit inflammatorischen T-Zell-Phänotypen in die entzündlich veränderten Gelenke und Gewebe. Diese inflammatorische T-Zell-Subpopulationen gehören vor allem dem Th1- (Transkriptionsfaktor: T-bet, Signatur-Zytokin: IFN-gamma) und dem Th17-Phänotyp (Transkriptionsfaktor: RORC, Signatur-Zytokin: IL-17) an, während regulatorische T-Zellen (Tregs) (Transkriptionsfaktor: Foxp3, Signatur-Zytokin: IL-10) proportional und funktionell unterrepräsentiert sind.

Unsere Forschungsprojekte beschäftigen sich mit der Modifikationsmöglichkeit inflammatorischer Th1/Th17-Zellen und

mit Faktoren, die zu einer Polarisierung in inflammatorische oder in regulatorische T-Zellen führen, wobei eine Stabilisierung eines weniger entzündlich reagierenden T-Zell-Phänotyps und der Treg-Funktionalität angestrebt werden. Mesenchymale Stammzellen (MSCs) gelten als vielversprechende Möglichkeit, inflammatorische Reaktionen zu modulieren. Ergebnisse dazu sind allerdings widersprüchlich. In Tiermodellen gibt es nun zunehmend Anzeichen, dass die modulierende Wirkung von MSCs auf Entzündungszellen vor allem vom Aktivierungs- und Stimulationsgrad dieser Entzündungszellen abhängig ist. Somit könnten MSCs vor allem aktivierte T-Zellen supprimieren.

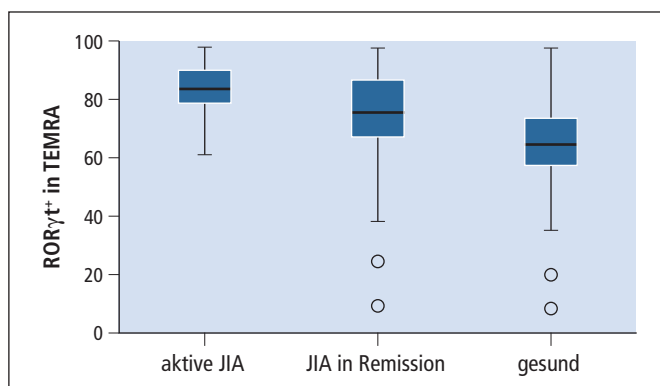
Wir versuchen, diesen Ansatz in Kooperation mit dem Muskuloskelettalen Centrum der Universität Würzburg zu verfolgen. Dazu werden verschiedene Zytokin-kombinationen zur Stimulation der T-Zell-Subpopulationen eingesetzt und die Polarisierung der T-Zell-Subpopulationen, deren Phänotyp und Funktionalität und die Expression von Th1/Th17/Treg-spezifischen Transkriptionsfaktoren in Ko-Kultur mit MSCs im Transwell-System analysiert. Daraus sollen neuartige Therapieansätze abgeleitet werden, die lokal bei der rheumatischen Gelenkentzündung eingesetzt werden könnten.

Ziel der Untersuchung war es nun, die T-Zell-Subpopulationen im Rahmen einer Querschnittsanalyse bei 84 JIA-Patienten im Vergleich zu 40 gesunden, altersglei-

chen Kindern zu untersuchen, T-Zellen mittels Magnetic-bead-activated-cell-sorting (MACS) zu isolieren und in vitro durch Zugabe und Inhibition von Zytokinen und Ko-Kultur mit MSCs zu modifizieren. Für die Polarisierung in den Th1-Phänotyp wurden die peripheren Blutlymphozyten mittels IL-12 und IFN-gamma stimuliert, IL-4 inhibiert. Für die Polarisierung in Th17-Zellen wurde eine Kombination aus IL-1beta, IL-6, TGF-beta und IL-23 als auch anti-IFN-gamma verwendet. Für die Generierung von Tregs wurde eine Kombination von IL-2 und TGF-beta verwendet. Für die Definition des Phänotyps wurden Oberflächenmarker (CD4+CD25+CD127- für Tregs, CCR6 für Th17 und CD45RO+CXCR3+ für Th1) gefärbt und die intrazelluläre Zytokinproduktion der Signatur-Zytokine und die Expression der spezifischen Transkriptionsfaktoren analysiert.

Bereits ohne In-vitro-Modifikation zeigten Effektor-Gedächtniszellen von JIA-Patienten mit aktiver Erkrankung eine signifikant höhere Expression von RORC im Vergleich zu Patienten in kompletter klinischer, laborchemischer und sonografischer Remission und gesunden Kontrollpersonen (► Abb. 1). Der Th17-Phänotyp war prädominant bei JIA-Patienten mit aktiver Erkrankung im Vergleich zu Patienten in Remission. Ko-Kultur mit MSCs führte zu einer reduzierten Expression von RORC und zu einer verminderten intrazellulären IFN-gamma- und IL-17-Produktion und einer Hemmung von klonalem T-Zell-Wachstum (► Abb. 2). Diese Ergebnisse ließen sich für stimulierte Th17-Zellen reproduzieren. Kulturen, in denen MSCs und T-Zellen direkten Kontakt hatten, waren vergleichbar mit Transwell-Kulturen, weshalb davon auszugehen ist, dass die immunmodulierende Wirkung von MSCs auf stimulierte T-Zellen vor allem über soluble Faktoren vermittelt werden könnte.

Diese Ergebnisse stellen erste interessante Hinweise auf eine Inhibition der T-Zell-Polarisierung trotz stimulierender Zytokine durch die Zugabe von MSCs dar und könnten die Hypothese einer immunmodulierenden Funktion von MSCs unterstützen. Ob MSCs sich tatsächlich auch für eine In-vivo-Modifikation von inflamma-



**Abb. 1**  
Signifikant niedrigere Expression von RORC (%) in Effektor-Gedächtniszellen von JIA-Patienten in Remission ( $p < 0,01$ ) und gesunden Kontrollpersonen ( $p < 0,001$ ) (Mann-Whitney-U-Test) im Vergleich zu aktiver JIA

torischen T-Zell-Subpopulationen eignen, sollen weitere Untersuchungen zeigen.

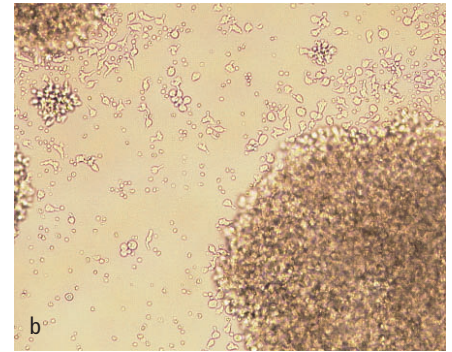
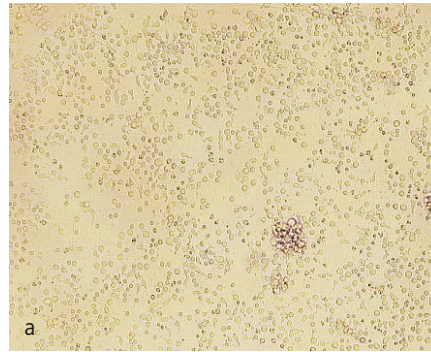
Klara Sustal, Lisa Weniger, Maximilian Riekert,  
Giovanni Almanzar, Kerstin Höfner,  
Martina Prelog,  
Universitäts-Kinderklinik, Universität  
Würzburg

## Rückblick: 17. Wörlitzer Konsensusgespräche zu aktuellen Problemen der Kinder- und Jugendrheumatologie 2014

Die diesjährige Tagung fand vom 21. bis 22. März 2014 traditionell bereits zum 17. Mal in den Tagungsräumen des Hotels „Zum Stein“ nahe des frühlingshaften Wörlitzer Parks statt. Dabei trafen sich 35 Kinderreumatologen und Spezialisten aus ganz Deutschland, die intensiv miteinander diskutierten. Die wissenschaftliche Leitung lag bei Prof. Dr. **Michael Borte** (Leipzig) und Prof. Dr. **Gerd Horneff** (St. Augustin), die Organisation und Durchführung erfolgte durch die Initiative für das rheumakranke Kind e. V.

Im ersten Themenschwerpunkt widmete sich Prof. Dr. **Hans-Iko Huppertz** (Bremen) dem Thema „Infektionen und Rheuma“. Neben der akuten bakteriellen Arthritis und den infektionsassoziierten Arthritiden beschäftigte er sich auch mit Infektionen bei rheumatischen Erkrankungen. Schon durch die fehlgeleitete Immunreaktion, die zu rheumatischen Erkrankungen führt, resultiert eine erhöhte Infektionsanfälligkeit, die durch die antirheumatische und insbesondere immunsuppressive Therapie noch verstärkt wird.

In engem Zusammenhang damit steht auch die „Infektionsprophylaxe durch Impfungen“, was im zweiten Themenschwerpunkt bearbeitet wurde. Prof. Dr. **Michael Borte** (Leipzig) führte in das Thema ein mit Daten zur erfolgreichen weltweiten



**Abb. 2** Lymphozyten-Kultur mit Mesenchymalen Stammzellen (MSCs) und mit Th17-Stimulation ohne MSCs. Hierbei bilden sich im Unterschied zur Kultur mit MSCs die charakteristischen T-Zell-Klone aus.

Pockeneradikation. Daneben verwies er auf die unzureichenden Durchimpfungsraten für Masern in Deutschland, insbesondere in den alten Bundesländern, wodurch Deutschland das WHO-Ziel einer erfolgreichen Maserneradikation immer wieder verfehlt.

Frau Priv.-Doz. Dr. **Kirsten Minden** (Berlin) und Dr. **Florian Speth** (Garmisch-

Partenkirchen) präsentierten eine detaillierte Zusammenstellung von Impfpfehlungen unter immunsuppressiver und Biologika-Therapie. Gerade in den letzten drei Jahren hat sich dazu die Studienlage deutlich verbessert. Zu dieser Thematik soll ein Konsensuspapier erstellt werden, das wir in der *Monatsschrift Kinderheilkunde* publizieren wollen.

Am zweiten Tag präsentierte Prof. Dr. **Gernot Keyßer** (Halle/S.) sehr ausführlich Einzelheiten zu Wirkungsweise, Indikationen und Sicherheit von Rituximab.

Prof. Dr. **Gerd Horneff** (St. Augustin) stellte abschließend Daten zur Therapiesicherheit aus klinischen Studien und Registern vor. Er referierte insbesondere über lokale Reaktionen, anti-drug-Antikörper, Infektionen und Autoimmunphänomene (wie zum Beispiel chronisch entzündliche Darmerkrankungen).

Die **18. Wörlitzer Konsensusgespräche** zu aktuellen Problemen der Kinder- und Jugendrheumatologie werden vom **17. bis 18. April 2015** stattfinden.

Prof. Dr. Michael Borte,  
Städt. Klinikum St. Georg, Leipzig

Prof. Dr. Gerd Horneff,  
Asklepios Kinderklinik St. Augustin

### Kontaktadresse

## Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie

Geschäftsstelle  
c/o Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ)  
Frau Martina Niewerth  
Charitéplatz 1, 10117 Berlin  
Tel.: 030/28 460-632, Fax: 030/28 460-626  
E-Mail: niewerth@drfz.de

### Impressum

#### Verantwortlich für den Inhalt

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

## Veranstaltungen

### Veranstaltungsort

Leipziger Messe GmbH  
Congress Center Leipzig  
Messe-Allee 1, 04356 Leipzig

### Jahrestagung DGKJ/GKJR

Von **11.–14. September 2014** findet in Leipzig die Jahrestagung DGKJ/GKJR statt. Die Agenda der GKJR finden Sie in **► Tabelle 1.**

**Tab. 1** Agenda der GKJR auf dem Kongress der DGKJ/GKJR 2014 in Leipzig

<b>Veranstaltungsübersicht DGKJ/GKJR 2014, Leipzig</b>		
<b>Donnerstag, 11. September 2014</b>		
Workshop: Bildgebung mit Schwerpunkt Arthrosonografie der kindlichen Gelenke	10:00 – 16:00 Uhr	Mehrzweckfläche 2
Vorstands- und Beiratssitzung	11:30 – 13:00 Uhr	Bankettraum 1
Kommissionssitzung Klinische Studien & Forschung	13:15 – 14:15 Uhr	Saal 2
Kommissionssitzung Pharmakotherapie & Leitlinien	13:15 – 14:15 Uhr	Bankettraum 1
Kommissionssitzung Qualitätssicherung und Weiterbildung	13:15 – 14:15 Uhr	Seminarraum 13
Workshop: Systematische Gelenkuntersuchung im Kindes- und Jugendalter	14:00 – 17:45 Uhr	Mehrzweckfläche 1
Forschungsmeeting	14:30 – 16:30 Uhr	Saal 5
Kommissionssitzung Bildgebung	16:30 – 17:30 Uhr	Bankettraum 2
Eröffnungsveranstaltung	18:00 – 20:00 Uhr	Plenum
<b>Freitag, 12. September 2014</b>		
Interdisziplinäre Sitzung: Transition 1 – Bridging the gap	08:15 – 09:45 Uhr	Mehrzweckfläche 2
Interdisziplinäre Sitzung: Infektionen bei Patienten unter immunsuppressiver Therapie	08:15 – 09:45 Uhr	Saal 1
Interdisziplinäre Sitzung: Arzneimittelsicherheit	10:00 – 11:30 Uhr	Saal 5
Symposium: Innovationen in Diagnostik und Bildgebung	13:15 – 14:45 Uhr	Mehrzweckfläche 1
Symposium: Innovationen in der Therapie	15:00 – 16:30 Uhr	Mehrzweckfläche 1
Mitgliederversammlung	16:45 – 18:15 Uhr	Mehrzweckfläche 1
Gemeinsamer Festabend der DGPI und GKJR	19:30 – 23:30 Uhr	Da Capo, Karl-Heine-Straße 105, 04229 Leipzig
<b>Samstag, 13. September 2014</b>		
Kommissionssitzung Bewegung und Sport	08:15 – 09:15 Uhr	Bankettraum 4
Interdisziplinäre Sitzung: Chancen und Grenzen der Therapie mit Biologika in der Pädiatrie	08:15 – 09:45 Uhr	Saal 3
Interdisziplinäre Sitzung: Impfungen bei Patienten mit Immunsuffizienz	10:00 – 11:30 Uhr	Saal 3
Kommissionssitzung Versorgung und Öffentlichkeitsarbeit	12:00 – 13:00 Uhr	Bankettraum 4
Kommissionssitzung Patientenschulung	12:00 – 13:00 Uhr	Bankettraum 1
Interdisziplinäre Sitzung: Innovationen in der Rehabilitation	15:00 – 16:30 Uhr	Saal 3
Freie Vorträge der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)	15:00 – 16:30 Uhr	Vortragsraum 10
Symposium: Vaskulitiden – Was jeder Pädiater wissen sollte	16:45 – 18:15 Uhr	Mehrzweckfläche 2
<b>Sonntag, 14. September 2014</b>		
Interdisziplinäre Sitzung: Infektionen und Inflammation am Bewegungsapparat	09:00 – 10:30 Uhr	Saal 3

Stand: 09. Juli 2014

## Jahrestagung DGRh/GKJR 2014

Knapp eine Woche nach der DGKJ/GKJR-Tagung, vom **17.–20. September**, findet in Düsseldorf der Kongress der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie statt, ge-

meinsam mit den Jahrestagungen der Deutschen Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie und der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie. Die Veranstaltungen der GKJR sind in ► Tabelle 2 aufgeführt.

### Veranstaltungsort

CCD Congress Center Düsseldorf,  
Eingang CCD Stadthalle  
Stockumer Kirchstr. 61, 40474 Düsseldorf

**Tab. 2** Agenda der GKJR auf dem DGRh-Kongress 2014 in Düsseldorf

<b>Veranstaltungsübersicht DGRh 2014, Düsseldorf</b>		
<b>Mittwoch, 17. September 2014</b>		
Young Investigator Meeting	14.30 – 16.45 Uhr	Congress Center Düsseldorf
Get-Together	ab 20.00 Uhr	Foyer Congress Center Düsseldorf
<b>Donnerstag, 18. September 2014</b>		
Zu Risiken und Nebenwirkungen – Neues zur Arzneimittelsicherheit	10.45 – 12.15 Uhr	
Rheumatologie und Haut im Kindes- und Jugendalter	15.00 – 16.30 Uhr	
Was wird aus juvenilen Erkrankungen im Erwachsenenalter?	15.00 – 16.30 Uhr	
<b>Freitag, 19. September 2014</b>		
Kontroversen in der Kinderrheumatologie	10.45 – 12.15 Uhr	
Gesellschaftsabend	20.00 Uhr	Rheinterrasse Düsseldorf Joseph-Bey-Ufer 33, 40479 Düsseldorf
<b>Samstag, 20. September 2014</b>		
Genetik in der Kinderrheumatologie	10.45 – 12.15 Uhr	
Farewell Lunch	ab 14:30 Uhr	Foyer Congress Center Düsseldorf

Stand: 25. Juni 2014