

GESUNDE HLA-B27 GENTRÄGER UND UVEITISPATIENTEN HABEN EIN ERHÖHTES RISIKO FÜR VERÄNDERUNGEN DES KNOCHENSTOFFWECHSELS

S. Schmidt¹, S. Finzel¹, J. Rech¹, M. Englbrecht¹, A. Bergua⁴, S. Winkler¹, I. Schmidt¹, B. Spriewald², R. Said-Nahal³, M. Breban³, G. Schett¹

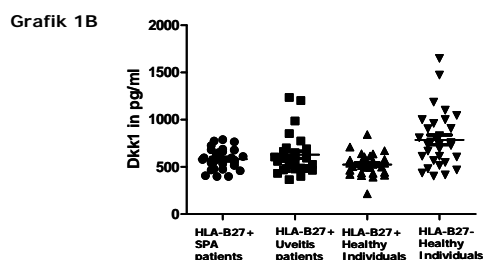
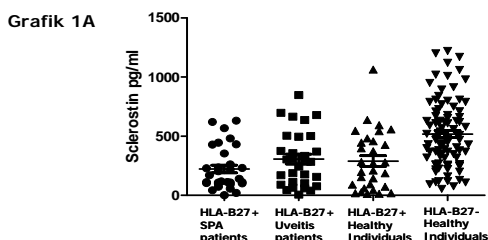
¹Medizinische Klinik 3, Rheumatologie und Immunologie, Uniklinik Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland, ²Medizinische Klinik 5, Hämatonkologie, Uniklinik Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Deutschland, ³Abteilung für Rheumatologie, Universität Versailles St-Quentin-en-Yvelines-Paris Ile de France-Ouest, APHP, Ambroise Pare Hospital, Boulogne-Billancourt, Paris, Frankreich, ⁴Augenklinik, Uniklinik Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany

EINFÜHRUNG

- ★ Humanes Leukozyten-Antigen (HLA) B27 ist eng mit der Entwicklung von Spondyloarthritis (SpA) verknüpft, welche durch Knochenneubildung und Versteifung von Gelenken und Zwischenwirbelräumen charakterisiert sind.
- ★ Unsere Forschungsgruppe hat kürzlich die Rolle der Wnt Antagonisten Sclerostin und DKK1 für die Knochenneubildung bei SpA-Patienten beschrieben. SpA-Patienten weisen im Vergleich zu Gesunden eine geringere Sclerostinkonzentration im Serum auf.
- ★ Zudem kommt es durch eine verminderte Exprimierung des Wnt-Inhibitors DKK1 zu einer vermehrten Knochenneubildung und verstärktem Knochenumbau.
- ★ Daher liegt der Schluss nahe, dass bereits der Nachweis des Genmerkmals HLA-B27 mit Veränderungen der Sclerostin- und DKK1-Regulierung verknüpft sein könnte.
- ★ **Ziel der gegenwärtigen Arbeit: besteht eine Assoziation zwischen dem Nachweis von HLA-B27 und Veränderungen der Biomarker des Wnt-Signalwegs?**

METHODEN

- ★ 31 Patienten mit HLA-B27 positiver SpA, 30 Patienten mit HLA-B27 positiver Uveitis und 30 gesunde HLA-B27 Genträger wurden in unsere Studie eingeschlossen.
- ★ Die Serumkonzentrationen von Sclerostin und DKK1 der HLA-B27+ Individuen wurden anschließend mit denen von 108 HLA-B27 negativen gesunden Kontrollpersonen verglichen.
- ★ Alle Teilnehmer waren hinsichtlich Geschlecht und Alter vergleichbar (Demografie siehe **Tabelle 1**).
- ★ In allen Seren wurden die Gesamtkonzentrationen von DKK1 und Sclerostin anhand von enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) ermittelt. Die statistische Auswertung erfolgte durch einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mittels SPSS Version 18.0.



Grafiken 1A und B: Vergleichsanalyse von Sclerostin und DKK1 bei HLA-B27+ SpA- und HLA-B27+ Uveitispatienten sowie bei HLA-B27+ gesunde und HLA-B27- Kontrollen.

Jeder Punkt steht für einen Wert; Mediane sowie 25% und 75% Perzentilen sind angetragen. Asterisks markieren signifikante Werte.

Grafik 1A: Serumwerte von Sclerostin bei HLA-B27+ SpA-Patienten (1. Säule), bei HLA-B27+ Uveitispatienten (2. Säule), bei HLA-B27+ gesunden Personen (3. Säule) sowie bei HLA-B27 negativen gesunden Kontrollen (4. Säule).

Grafik 1B: Serumwerte von Dkk1 bei HLA-B27+ SpA-Patienten (1. Säule), bei HLA-B27+ Uveitispatienten (2. Säule), bei HLA-B27+ gesunden Personen (3. Säule) sowie bei HLA-B27 negativen gesunden Kontrollen (4. Säule).

ERGEBNISSE

- ★ Die mittleren Sclerostinkonzentrationen betragen 223,4 pg/ml bei HLA-B27+ SpA Patienten, 306,8 pg/ml bei HLA-B27+ Uveitispatienten, 289,6 pg/ml bei HLA-B27+ gesunden Kontrollen und 478,45 pg/ml bei HLA-B27- Kontrollen. (**Grafik 2A**)
- ★ Die mittlere Serumkonzentration von DKK1 betrug 583,0 pg/ml bei HLA-B27+ SpA Patienten, 629,0 pg/ml bei HLA-B27+ Uveitispatienten, 524,5 pg/ml bei HLA-B27+ gesunden Kontrollen und 786,2 pg/ml bei HLA-B27- Kontrollen. (**Grafik 2B**)
- ★ Alle HLA-B27+ Gruppen wiesen im Vergleich zur HLA-B27- Kontrollgruppe signifikant niedrigere Sclerostinkonzentrationen auf, auch die HLA-B27+ gesunden Kontrollpersonen ($p=0,001$).
- ★ Auch HLA-B27+ SpA-Patienten ($p<0,001$) und HLA-B27+ Uveitispatienten ($p=0,003$) zeigten signifikant niedrigere Serumspiegel. (**Grafik 2A**)
- ★ HLA-B27+ gesunde Kontrollen zeigten zudem signifikant geringere DKK1-Konzentrationen verglichen mit HLA-B27- Kontrollen ($p<0,001$); dies galt ebenso für HLA-B27+ SpA- ($p=0,001$) und HLA-B27+ Uveitispatienten ($p=0,017$) (**Grafik 2B**).

	HLA-B27 + SPA patients	HLA-B27 + uveitis patients	HLA-B27 + healthy individuals	HLA-B27 - healthy individuals
Female	19	11	17	47
Male	12	19	13	44
mean age (years)	47.80	46.00	51.90	50.90
mean disease duration (months)	75.60			

Tabelle 1: Demografische Daten der Patienten; gezeigt sind Geschlecht, mittleres Alter der vier Gruppen sowie die mittlere Krankheitsdauer der HLA B27+ SpA Patienten.

SCHLUSSFOLGERUNG

- ★ Der Nachweis von HLA-B27 ist mit niedrigen Serumkonzentrationen von DKK1 und Sclerostin verbunden, unabhängig vom Vorliegen klinischer Symptome einer SpA.
- ★ Sowohl gesunde HLA-B27 Genträger als auch HLA-B27 positive Uveitispatienten ohne SpA weisen geringere Konzentrationen dieser zwei Wnt Antagonisten auf als HLA-B27 negative Normalkontrollen.
- ★ Veränderungen im Knochenstoffwechsel können sogar ohne das klinische Vorliegen einer SpA vorhanden sein und sind mit dem Vorliegen des HLA-B27 Genmerkmals verknüpft.
- ★ Weitere Studien mit größeren Patientengruppen sind nötig, um zu prüfen, ob diese Ergebnisse Therapieentscheidungen erleichtern oder gar Einfluss auf Therapieleitlinien nehmen könnten.

Referenzen:

- G. Schett and J. Sieper, "Inflammation and repair mechanisms," Clin. Exp. Rheumatol. 27 (4 Suppl 55), S33-35 (2009).
- S. Uderhardt, D. Diarra, J. Katzenbeisser, et al, "Blockade of Dickkopf (DKK)-1 induces fusion of sacroiliac joints," Ann. Rheum. Dis. 69 (3), 592-597 (2010).
- H. Appel, G. Ruiz-Heiland, J. Listing, et al, "Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis," Arthritis Rheum. 60 (11), 3257-3262 (2009).