

Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie

Lehrstuhl für Innere Medizin III

Adresse

Ulmenweg 18
91054 Erlangen
Tel.: +49 9131 8539131
Fax: +49 9131 8534770
www.medizin3.uk-erlangen.de

Direktor

Prof. Dr. med. Georg Schett

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Georg Schett
Tel.: +49 9131 8539131
Fax: +49 9131 8534770
georg.schett@uk-erlangen.de

Forschungsschwerpunkte

- Knochen und Entzündung
- Stoffwechsel und Entzündung
- Angeborene Immunität
- Fibroseforschung
- Klinische Arthritisforschung
- COVID 19 und Entzündung

Struktur des Lehrstuhls

Professuren: 8
Beschäftigte: 246

- Ärzte: 31
- Wissenschaftler: 52
(davon drittmittelfinanziert: 22)
- Promovierende: 36

Klinische Versorgungsschwerpunkte

- ambulante und stationäre Rheumatologie
- ambulante und stationäre Immunologie

Forschung

Die Abteilung Medizin 3 konzentriert sich auf die translationale und klinische Entzündungsforschung, um die Mechanismen zu entschlüsseln, die für die Entstehung und Aufrechterhaltung rheumatischer Entzündungs- und Autoimmunerkrankungen verantwortlich sind. Der Fokus der experimentellen Forschung liegt auf der Interaktion zwischen Immunzellen und Zellen der betroffenen Organe. Der Schwerpunkt der klinischen Forschung liegt auf innovativen Arzneimittelstudien und der Früherkennung rheumatischer Erkrankungen, z.B. durch bildgebende Verfahren.

Knochen und Entzündung

Chronische Entzündungen fördern den Knochenabbau. Verantwortlich sind Entzündungsmediatoren, welche zerstörerisch auf die Gelenk- und Knochenstruktur wirken.

PI: Prof. Dr. A. Bozec

Wir beschreiben, dass Makrophagen durch die Expression von Fra-1 über die Induktion von L-Arginin in einen entzündungshemmenden und knochenschützenden Phänotyp umgewandelt werden. Wir haben auch gezeigt, dass der Sensor HIF1a eine wichtige Rolle bei der Regulierung von B-Zellen spielt und so

Autoimmunreaktionen sowie die Knochenhomöostase beeinflusst. Kürzlich haben wir eine neue Wechselwirkung zwischen dem Absterben von Osteozyten und der Induktion von Knochenschwund durch Steigerung der Osteoklastogenese über die Aktivierung des C-Typ-Lektinrezeptors Mincle aufgedeckt.

PI: Dr. U. Steffen

Die Gruppe erforscht das Zusammenspiel von Antikörpern und Knochenabbau bei rheumatischen Erkrankungen. Wir konnten zeigen, dass die Knochenresorption durch Siglec-9 reguliert wird und konnten Auswirkungen von IgA-Unterklassen auf Immunzellen und den Knochen zeigen. So wirkt beispielsweise die IgA-Unterkategorie IgA2 proinflammatorisch und verschlimmert die rheumatoide Arthritis.

PI: Dr. S. Frey

Die Gruppe zeigte, dass JAK-Inhibitoren den pathologischen Knochenverlust mildern und die Reparatur von angegriffener Knochensubstanz fördern. Dabei konnte definiert werden wie knochenaufbauende Zellen bei Arthritis stimuliert werden können um die Neubildung von Knochen zu fördern.

Autoimmunität

PI: Prof. Dr. G. Krönke

Es wurde ein neuer Mechanismus und eine neue Funktion entdeckt, die es ermöglichen, dass die Gelenkhöhlen zellfrei bleiben: Mit Hilfe des Lichtblatt-Fluoreszenzmikroskops konnten wir einen geschlossenen Mantel aus ansässigen Makrophagen entlang der Synovialis sichtbar machen, der das Gelenk vom umgebenden Gewebe isoliert und eine Schutzmembran gegen Entzündungsreaktionen darstellt.

Metabolismus

Fehlgesteuerte Stoffwechselvorgänge wie bei Adipositas, Diabetes und chronischen Darmerkrankungen scheinen einen großen Einfluss auf die Entzündungsaktivität bei Gelenk- und Knochenkrankungen zu nehmen.

PI: Prof. Dr. M. Zaiss

Interaktionen zwischen Darm und Gelenk spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese von Arthritis. Dabei beeinflussen Stoffwechselprodukte der Darmbakterien das Immunsystem. Wir konnten zeigen, dass eine ballaststoffreiche Ernährung eine entzündungshemmende Wirkung hat. Auch die immunmodulatorische Wirkung von moderatem Alkoholkonsum wurde von der Gruppe beschrieben.

Tissue Homeostasis

Entzündungen führen zu schnellen Gewebereaktionen, die eine Entzündung entweder verhindern oder entfachen können.

PI: Prof. Dr. S. Uderhardt

Mittels intravitaler Bildgebung und Multiplex-Mikroskopie konnten wir nachweisen, dass im Gewebe ansässige Makrophagen stromale

Gewebeschäden aktiv abschirmen und die Aktivierung von inflammatorischen Effektorzellen verhindern können. Durch diesen "Cloaking"-Mechanismus werden entzündliche Kollateralschäden vermieden und die Gewebemhomöostase bei lokalen Stromaverletzungen aufrechterhalten.

PI: PD Dr. M. Hoffmann

Wir konnten zeigen, dass das sog. „entzündliche Gewebepriming“ auf einer metabolischen Umprogrammierung gewebständiger synovialer Fibroblasten (SF) beruht. Entzündliches Gewebepriming entwickelt sich nach der Aktivierung von intrazellulärem Komplement C3 und dem Komplement C3a-Rezeptor, die den mTOR/HIF1α-Pathway in Gang setzt und damit erhöhte Glykolyse und oxidative Phosphorylierung und Anschaltung des NLRP3-Inflammasoms in SF bewirkt. Dieses neue Konzept kann eine Grundlage für neue therapeutische Ansätze sein, die darauf zielen, das Gewebepriming zurückzusetzen und damit eine Aussetzung antientzündlicher Therapien bei geringem Rückfallrisiko zu ermöglichen.

Angeborene Immunität

Neutrophile extrazelluläre Fallen (Neutrophil extracellular traps; NETs) spielen eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen und sind zugleich unerlässlich für die Immunabwehr.

PI: Prof. Dr. Dr. M. Herrmann, PD Dr L. Munoz
Neutrophile, NETs und aggregierte NETs (aggNETs) sind zweischneidige Schwerter, die die angeborene Immunantwort orchestrieren, aber auch das Risiko in sich tragen, Autoimmunität, Epithelschäden und Gefäßverstopfungen zu verursachen. Wir zeigten, dass Gallensteine sich durch das Zusammenkleben vieler NETs bilden. Entsprechend dem physikochemischen Prozess der Kristallbildung begünstigen NETs deren Zusammenlagerung zu größeren Aggregaten und schließlich zu Gallensteinen. Ebenso fördern sie die Kalziumkristallaggregation in den Speicheldrüsendgängen und lösen Speichelsteine aus. Sie sind dabei besonders wichtig für die Überwachung der äußeren und inneren Körperoberflächen. Hingegen kann eine übertriebene aggNET-Bildung direkt Gefäße und Gänge blockieren und so Thromben, u.a. bei COVID-19 oder einen Gangverschluss, wie bei Gallensteinen, verursachen.

Fibroseforschung

Kennzeichnend für fibrotische Erkrankungen ist eine aberrante Aktivierung von Fibroblasten mit fortschreitender Ablagerung von extrazellulärer Matrix.

PI: Prof. Dr. J. Distler

Wir konnten zeigen, dass der Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor 3 (FGFR3) und sein Ligand FGF9 werden bei Patienten mit Systemischer Sklerose (SSc) durch das profibrotische Zytokin Transforming Growth

Factor β (TGF- β) induziert, mit einer entsprechenden FGFR3-Signatur in der SSC-Haut. Die Aktivierung von FGFR3 induziert einen profibrotischen Phänotyp in Fibroblasten durch Induktion multipler profibrotischer Signale, während eine Hemmung von FGF9/FGFR3 antifibrotische Effekte in verschiedenen Modellen zeigt. Wir konnten außerdem zeigen, dass durch Aktivierung von DNA-Methyltransferase 3A (DNMT3A) und DNMT1 in Fibroblasten die Expression des antifibrotischen Faktors Suppressor of Cytokine Signaling 3 durch Promotor-Hypermethylierung im Sinne eines Gewebegedächtnisses abgestellt wird, und die resultierende Hyperaktivierung der JAK/STAT Signalkaskade den fibrotischen Gewebeumbau fördert.

PI: PD Dr. A. Ramming

Bei fibrotischen Erkrankungen synthetisieren Fibroblasten große Mengen an extrazellulärer Matrix. Kennzeichnend für Fibroblasten bei Arthritis ist aber auch der Abbau der extrazellulären Matrix. Wir identifizierten den Transkriptionsfaktor PU.1 als einen wesentlichen Regulator des pro-fibrotischen Genexpressionsprogramms. Das Zusammenspiel zwischen transkriptionellen und posttranskriptionellen Mechanismen, die normalerweise die Expression von PU.1 kontrollieren, ist bei verschiedenen fibrotischen Erkrankungen gestört, was zur Hochregulation von PU.1, zur Induktion von Fibrose-assoziierten Gensätzen und zu einem phänotypischen Wechsel in extrazelluläre Matrix produzierende pro-fibrotische Fibroblasten führt.

Klinische Forschung

Um innovative Diagnose- und Behandlungsmethoden sowie zielgerichtete Therapien in die Routine zu transferieren, führen wir Phase Ib-IV Therapiestudien sowie Phase II Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Medikamenten durch.

PI: PD Dr. A. Kleyer, PD Dr. D. Simon, PD Dr. M. Pachowsky

Strukturelle Knochenschäden sind häufig eine Spätfolge der Entzündung bei chronisch entzündlichen Arthritiden. Durch den Einsatz moderner Bildgebungsverfahren wie MRT oder hochauflösender peripherer quantitativer Computertomographie (HR-pQCT) konnten wir sehr frühe Veränderungen nachweisen, die die Entwicklung einer Arthritis voraussagen. Dabei kombinieren wir moderne Bildgebung mit Computeranalysen wie Cinematic Rendering. Darüber hinaus konnten wir zeigen, dass bestimmte Knochenveränderungen der Finger- und Handgelenke wie Erosionen und Osteophyten altersabhängig sind und bei Patienten mit einer Handosteoarthritis die biomechanischen Eigenschaften des peripheren Knochens, relevant reduziert sind. Neben den knöchernen Veränderungen wurde untersucht, ob Sequenzen im MRT, wie T2-Mapping, Knorpelschäden bei Patienten mit RA erkennen. Diese innovativen Diagnose- und Überwachungsmethoden sowie zielgerichtete Therapien werden in laufenden Studien (Phase II-IV) untersucht, um Erkrankungsverläufe und Therapieansprechen bei Patienten mit Arthritis zu evaluieren und in die klinische Routine zu transferieren.

COVID-19 und Entzündung

Wir identifizierten Faktoren, die die humorale Immunantwort auf SARS-CoV-2 bei Patienten mit immun-vermittelten entzündlichen

Erkrankungen beeinflussen.

PI: Prof. Dr. Dr. M. Herrmann

Wir zeigten, dass schwere COVID-19 Verläufe durch eine stark ausgeprägte Bildung von NETs innerhalb der Mikrogefäße gekennzeichnet ist. Die intravaskuläre Aggregation von NETs führt zu einem schnellen Verschluss der betroffenen Gefäße, einer gestörten Mikrozirkulation und zu Organschäden. Bei schweren COVID-19 Verläufen sind die neutrophilen Granulozyten stark aktiviert und nehmen einen sogenannten Low-Density-Phänotyp an, der zur spontanen Bildung von NETs neigt.

PI: Prof. Dr. G. Schett, Prof. Dr. B. Manger, PD Dr. D. Simon

SARS-CoV-2 Antikörpertestungen zeigten, dass Patienten mit entzündlichen Erkrankungen, wie rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn und Psoriasis, unter Zytokin inhibitorischer Therapie ein niedriges Risiko haben, an COVID-19 zu erkranken. Dieser Befund war überraschend und deutet darauf hin, dass die immunmodulierende Behandlung dieser Patienten nicht eingestellt, sondern während der Pandemie beibehalten werden sollte.

Lehre

Die Medizinische Klinik 3 beteiligt sich mit Pflicht- und Wahlfächern an der curricularen Lehre der Medizin. Besonders hervorzuheben ist hier die interdisziplinäre Lehre im Rahmen der Vorlesung „Dr. House in Erlangen – Chirurgische und Internistische Differentialdiagnosen“ für Erstsemester.

Des Weiteren werden Masterarbeiten sowie medizinische und naturwissenschaftliche Promotionen betreut.

Ausgewählte Publikationen

Simon D, et al. Patients with immune-mediated inflammatory diseases receiving cytokine inhibitors have low prevalence of SARS-CoV-2 seroconversion. *Nat Commun.* 2020 Jul 24;11(1):3774.

Schett G, et al. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Aug;16(8):465.

Tajik N, et al. Targeting zonulin and intestinal epithelial barrier function to prevent onset of arthritis. *Nat Commun.* 2020 Apr 24;11(1):1995.

Simon D, et al. Bone Mass, Bone Microstructure and Biomechanics in Patients with Hand Osteoarthritis. *JBMR.* 2020b. 35, 1695-1702.

Leppkes M, et al. Vascular occlusion by neutrophil extracellular traps in COVID-19. *EBioMedicine.* 2020 Aug;58:102925.

Steffen U, et al. IgA subclasses have different effector functions associated with distinct glycosylation profiles. *Nat Commun.* 2020 Jan 8;11(1):120.

Distler JHW, et al. Shared and distinct mechanisms of fibrosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019 Dec;15(12):705.

Daniel C, et al. Extracellular DNA traps in inflammation, injury and healing. *Nat Rev Nephrol.* 2019 Sep;15(9):559.

Muñoz LE, et al. Neutrophil Extracellular Traps

Initiate Gallstone Formation. *Immunity.* 2019 Sep 17;51(3):443.

Culemann S, et al. Locally renewing resident synovial macrophages provide a protective barrier for the joint. *Nature.* 2019 Aug;572(7771):670.

Wohlfahrt T, et al. PU.1 controls fibroblast polarization and tissue fibrosis. *Nature.* 2019 Feb;566(7744):344.

Internationale Zusammenarbeit

Prof. L. Klareskog, Karolinska Institutet, Stockholm: Schweden

Prof. M. Hansson, Uppsala Universitet, Schweden

Prof. I. McInnes/Prof. C. Goodyear, University of Glasgow, Großbritannien

Prof. R. Lories, Universiteit Leuven, Belgien