

In dieser neuen Rubrik wollen wir herausragende Publikationen von Mitgliedern der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) sowie andere interessante Artikel aus dem Bereich Kinderrheumatologie in Kurzform vorstellen. Wir beginnen mit einer Veröffentlichung aus der klinischen und einer aus der Grundlagenforschung.

Prädiktive Faktoren und Biomarker bei der JIA-assoziierten Uveitis

Die Gruppen von Arndt Heiligenhaus und Kirsten Minden berichten in „Rheumatology“ über prädiktive Faktoren und Biomarker bei der JIA-assoziierten Uveitis, die mit dem Outcome nach 2 Jahren assoziiert sind. Dazu werden Daten der „Inception cohort of newly diagnosed patients with JIA“ (ICON) Studie analysiert. Darin eingeschlossen wurden 954 JIA-Patienten innerhalb des ersten Jahres nach Diagnose-Stellung aus 11 Abteilungen für pädiatrische Rheumatologie in Deutschland. 106 dieser Patienten erkrankten innerhalb

der ersten beiden Jahre an einer Uveitis, bei 98 dieser Patienten lag eine vollständige ophthalmologische Dokumentation vor. Letztere wurden in die vorliegende Studie eingeschlossen.

Heiligenhaus A, Klotsche J, Tappeiner C et al. Predictive factors and biomarkers for the 2-year outcome of uveitis in juvenile idiopathic arthritis: data from the Inception Cohort of Newly diagnosed patients with Juvenile Idiopathic Arthritis (ICON-JIA). *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58(6): 975–986. doi: 10.1093/rheumatology/key406.

Bei etwa 80 % der Patienten war im 1- und 2-Jahres-Follow-up ein inaktives Stadium der Uveitis erreicht. Folgende Faktoren waren mit dem Erreichen einer inaktiven Uveitis für mindestens 6 Monate assoziiert: Alter > 5 Jahre bei Erstdiagnose der JIA, keine Verwendung von topischen Steroiden sowie eine Behandlung mit Adalimumab. Ein Rezidiv der Uveitis trat hingegen eher bei jüngeren Patienten < 5 Jahren sowie einer aktiven Grunderkrankung mit einem JADAS > 4,5 auf. Bei etwa 30 % der Patienten traten Komplikationen der Uveitis auf. Erstaunlich ist, dass dieser Anteil im Verlauf der Studie nur marginal anstieg (29,8 % bei Diagnosestellung, 30,7 % und 32,8 % im 1-

und 2-Jahres-Follow-up). Signifikante Faktoren für das Auftreten von Komplikationen der Uveitis waren höheres Alter bei Erstdiagnose der JIA, eine kurze Dauer zwischen Auftreten der JIA sowie der Uveitis, eine hohe Zellzahl in der Vorderkammer sowie das Vorhandensein von Komplikationen und schlechtem Visus bei erster Dokumentation der Uveitis. Die Behandlung mit topischen Steroiden korrelierte positiv mit dem Auftreten von Komplikationen der Augenentzündung. Im Gegensatz dazu führte die kombinierte Behandlung mit MTX und Adalimumab zu weniger Komplikationen, dieser Effekt war jedoch nicht signifikant ($P = 0,09$).

FAZIT

Damit zeigt diese Studie neben schon bekannten Risikofaktoren, dass bei etwa 30 % der Patienten mit JIA-assoziiierter Uveitis Komplikationen auftreten. Diese sind aber weitgehend schon bei Diagnosestellung der Uveitis vorhanden. Eine Behandlung mit topischen Steroiden sollte aufgrund der dargestellten Daten wohl immer recht restriktiv und kontrolliert gehalten werden.

Mögliche Ursachen für die erhöhte Infektanfälligkeit von Neugeborenen im Hinblick auf Makrophagen

In der 2. hier vorgestellten hochrangig publizierten Veröffentlichung untersucht die Gruppe von Klaus Tenbrock mögliche Ursachen für die erhöhte Infektanfälligkeit von Neugeborenen im Hinblick auf Makrophagen. Dazu werden humane Makrophagen aus Nabelschnurblut mit denen aus peripherem Blut adulter Individuen verglichen, die *in vitro* mit G-CSF und anschließend entweder mit Interferon- γ oder IL-10 aktiviert und polarisiert werden.

Dreschers S, Ohl K, Lehrke M et al. Impaired cellular energy metabolism in cord blood macrophages contributes to abortive response toward inflammatory threats. *Nat Commun* 2019; 10(1): 1685. doi: 10.1038/s41467-019-09359-8.

Es finden sich deutliche Unterschiede in der Expression verschiedener Oberflächenmarker, wie z. B. CD14, CD16, CD32, CD80 und CD163. In der Transkriptom-Analyse ergeben sich Hinweise auf eine gestörte Akti-

vierung metabolischer Prozesse bei neonatalen Makrophagen. Daher wird anschließend der Energie-Metabolismus mittels extrazellulärer Säurebildung als Maß der Glykolyse sowie mitochondrialer Oxidation gemessen, wobei sich der metabolische Defekt bei neonatalen Makrophagen bestätigt. Da bei diesen Prozessen die Aktivierung von mTOR und AKT wichtig sind, werden diese beiden Signaltransduktionswege näher untersucht. Es zeigt sich eine verminderte Aktivierung von mTOR in polarisierten neonatalen Makrophagen. Damit vereinbar führt eine Inhibition von mTOR mit Rapamycin in adulten Makrophagen dazu, dass die Unterschiede zu neonatalen Makrophagen in Hinblick auf das Transkriptom und den Energie-Metabolismus abnehmen.

Die Wissenschaftler wollen im nächsten Schritt wissen, wodurch dieser Polarisationsdefekt neonataler Makrophagen bedingt ist. Frühere Studien haben gezeigt, dass im neonatalen Blut hohe Spiegel von S100A8/A9 vorhanden sind, wodurch es zu einem immunmodulatorischen Effekt kommt. Daher werden im Folgenden adulte Makrophagen mit S100A8 und/oder S100A9 inkubiert. Es zeigt sich eine verminderte Expression ver-

schiedener Oberflächenmarker, vergleichbar wie nach Inkubation mit Rapamycin. Zudem sind die Aktivierung des mTOR-Signalweges sowie die Glykolyse reduziert. Diese Effekte können auch nach Inkubation von Makrophagen in Nabelschnurblut-Serum erzielt werden. Blockierung von TLR4, einem Rezeptor für S100A8/A9, hebt den Effekt des Serums wiederum auf. Daraus schließen die Autoren, dass eine Inkubation von Makrophagen mit S100-Proteinen phänotypische und funktionelle Charakteristika von neonatalen Makrophagen imitiert.

FAZIT

Die Publikation deutet auf einen wichtigen Einfluss von S100A8/A9 auf die Funktion der Makrophagen hin. Interessant ist dies für den Rheumatologen insbesondere im Hinblick auf den Pathomechanismus der autoinflammatorischen Erkrankungen, und es bleibt abzuwarten, ob sich daraus neue therapeutische Aspekte ergeben.

Prof. Dr. Almut Meyer-Bahlburg, Greifswald