

SCHLUSSBERICHT

für das Vorhaben

A Network on Clinics and Pathophysiology of Osteophytes and Ankylosis- (ANCYLOSS)
– Teilprojekt 1: Osteophyte formation in osteoarthritis: the interaction of adipose tissue and bone (01.06.2010- 31.10.2014)

Förderkennzeichen:
Zuwendungsempfänger: Prof. Dr. Georg Schett

01EC1002A

I. Kurze Darstellung

1. Aufgabenstellung:
Mit dem vorliegenden Projekt sollte die Rolle des kanonischen Wnt-Signalweges und durch Wnt regulierter Signalweg auf die Osteophytenbildung im Osteoarthrosemodell untersucht werden. Außerdem sollte die Interaktion des Fettgewebes mit dem Knochen im Rahmen der Osteophytenbildung im Arthrosemmodell analysiert werden.
2. Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde:
Die Antragsteller arbeiten seit Jahren auf dem Gebiet des pathologischen Knochenumbaus bei muskuloskelettalen Erkrankungen. In vorarbeiten konnten die Antragsteller zeigen, dass der endogene Wnt-Antagonist Dkk-1 eine zentrale Rolle in der Osteophytenbildung bei Arthritiden spielt.
3. Planung und Ablauf des Vorhabens:
Die Planung gliederte sich in Arbeitspakete zum Effekt der transgenen Überexpression von Dkk-1 auf die Osteophytenbildung und den Schweregrad der murinen Osteoarthrose, auf Arbeiten zur Rolle der durch Wnt regulierten Notch-Signalkaskade und auf Arbeiten zur Untersuchung der Ausprägung der experimentellen Osteoarthrose in ob/ob Mäuse, die eine Adipositas per magna aufweisen.
Alle Arbeitspakete konnten alle planungsgemäß abgearbeitet werden.
4. Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde.
 - Bekannte Konstruktionen, Verfahren und Schutzrechte, die für die Durchführung des Vorhabens benutzt wurden.
 - keine
 - Verwendete Fachliteratur sowie benutzte Informations- und Dokumentationsdienste.
 - Online Dokumentationsdienst PubMed/MedLine, medizinische Fachzeitschriften wie ARD, A&R und Osteoarthritis&Cartilage
 - Die wichtigsten verwendeten Artikel waren:
 1. Danielle Diarra, Marina Stolina, Karin Polzer, Jochen Zwerina, Michael S Ominsky, Denise Dwyer, Adelheid Korb, Josef Smolen, Markus Hoffmann, Clemens Scheinecker, Desiree van der Heide, Robert Landewe, Dave Lacey, William G Richards & **Georg Schett**. *Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling*. Nature Medicine 13, 156 - 163 (2007).
 2. Krönke G, Uderhardt S, Kim KA, Stock M, Scholtysek C, Zaiss MM, Surmann-Schmitt C, Luther J, Katzenbeisser J, David JP, Abdollahi-Roodsaz S, Tran K, Bright JM, Binnerts ME, Akhmetshina A, Böhm C, Distler JH, Joosten LA, **Schett G**, Abo A. *R-spondin 1 protects against inflammatory bone damage during murine arthritis by modulating the Wnt pathway*. Arthritis Rheum. 2010 Aug;62(8):2303-12. doi: 10.1002/art.27496.
5. Zusammenarbeit mit anderen Stellen.
Die Zusammenarbeit erfolgte mit den anderen Teilprojekten des ANCYLOSS Projektes, insbesondere mit den Gruppen Reis und Engelke.

II. Eingehende Darstellung

1. Die Verwendung der Zuwendung und des erzielten Ergebnisses im Einzelnen, mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele.

Im Verlauf der Förderperiode hatten wir Mäuse mit den Genotypen Wildtyp, ob/ob, Dkk1tg und ob/ob x Dkk1tg Mäusen generiert und in den experimentellen Modellen der Kollagenase-induzierten Osteoarthritis (Kollagenase Modell) und der durch Durchtrennung des medialen meniskotibialen Bandes induzierten Osteoarthritis (DMM Modell) evaluiert. Das Ausmaß der osteoarthrotischen Veränderungen wurde mittels CT- und Histomorphometrie quantifiziert. Als sekundäre Analysen wurden RNA-Analysen und Messung von Knochenaufbau- und Knochenresorptionsmarkern mittels ELISA durchgeführt. Verglichen wurden dabei ob/ob, Dkk1tg und ob/ob x Dkk1tg nach Arthroseinduktion mit den jeweiligen nicht-arthrotischen Kontroll-Tieren (Injektion von PBS für Kollagenase-induzierte Osteoarthritis bzw. Schein-OP mit Eröffnung der Gelenkkapsel, jedoch ohne Durchtrennung des medialen meniskotibialen Bandes für das DMM Modell) sowie untereinander (ob/ob vs. Dkk1 tg vs. ob/ob x Dkk1tg).

Übereinstimmend mit der Arbeit einer anderen Arbeitsgruppe mit Chondrozyten-spezifischer Überexpression von Dkk-Proteinen (Arthritis Rheum. 2012 Aug;64(8):2568-78) zeigten sich bei Dkk1 transgenen Mäusen mit ubiquitärer Überexpression von Dkk1 sowohl in der Histomorphometrie als auch im CT geringere osteoarthrotische Veränderungen in beiden Tiermodellen. So zeigte sich beispielsweise eine sign. Reduktion des Mankin und OARSI Scores in beiden OA Modellen. Mittels ELISA und RNA Analyse der Kniegelenke zeigte sich eine Reduktion einiger Marker für Knochenneubildung wie der alkalischen Phosphatase und Osteoprotegerin.

Im Gegensatz zur Überexpression von Dkk1 hatte der ob/ob Phänotyp dagegen keinen demonstrierbaren Einfluss auf die Ausprägung der Osteoarthritis. Das Ausmaß der osteoarthrotischen Veränderungen unterschied sich weder histomorphometrisch noch im CT zwischen ob/ob- und Wildtyp Mäusen oder zwischen ob/ob x Dkk1tg und Dkk1tg Mäusen und es fand sich keine wesentliche Änderung der Expression von Markern für Knochenneubildung.

Aufgrund neuer Erkenntnisse zur engen Interaktion zwischen Wnt- und Notch-Signalkaskaden hatten wir uns dazu entschlossen, die Rolle des Notch-Signalweges in der Pathogenese der Osteoarthritis näher zu untersuchen. Hier hatten wir gezeigt, dass sowohl Notch-Liganden wie Jagged-1 als auch Notch-Rezeptoren wie Notch-1 in Chondrozyten von Patienten mit Osteoarthritis überexprimiert sind. In gleicher Weise sind Notch-Liganden und Notch-Rezeptoren auch im Mausmodell der DMM-induzierten Osteoarthritis überexprimiert. Als Konsequenz zeigt sich sowohl in der humanen als auch in der murinen Osteoarthritis eine nukleäre Akkumulation der intrazellulären Mediators NICD (Notch intracellular domain). Eine Hemmung der Notch-Signalkaskade, entweder medikamentös durch gamma-Secretase-Inhibitoren oder durch Überexpression eines Notch1-Antisense Konstrukts, verstärken die osteoarthrotischen Veränderungen im DMM-Modell mit vermehrtem Verlust von Glycosaminoglykanen und vermehrter Apoptose in Chondrozyten. Im subchondralen Knochen finden sich dagegen keine wesentlichen Unterschiede zwischen Mäusen mit normaler Aktivität der Notch Kaskade und Mäusen mit inaktiviertem Notch-Signalweg nach DMM. Mechanistisch kommt es nach Hemmung der Notch-Signalkaskade zu einer überschießenden Aktivierung des Hedgehog Signalweges, der als Schlüsselkaskade in der Pathogenese der Osteoarthritis gilt. Diese Arbeiten befinden sich in Review bzw. werden aktuell für eine Publikation zusammengefasst.

2. Die wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Nachweises.

Alle Daten wurden mehrfach gesichert und liegen digital vor.

3. Die Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit.

Muskuloskelettale Erkrankung wie die ankylosierenden Spondylitis, die Psoriasisarthritis oder die Osteoarthritis führen zu einem progredienten Umbau der Gelenke. Neben Schmerzen führt dieser Umbau auch zu einem progredienten und schließlich irreversiblen Umbau der Gelenke. Hierbei spielt die Ausbildung von Osteophyten eine zentrale Rolle. Ein besseres Verständnis der molekularen Grundlagen der Osteophytenbildung ist daher von zentraler Bedeutung für ein

besseres Verständnis der zugrundeliegenden Pathophysiologie dieser Erkrankungen und könnte die Grundlage für neuartige, zielgerichtete Therapieansätze bilden.

In unserem Teilprojekt beschäftigten wir uns vor allem mit den molekularen Mechanismen der Osteophytenbildung in experimentellen Modellen der Osteoarthritis mit einem besonderen Fokus auf der kanonischen Wnt Signalkaskade und ihren endogenen Antagonisten wie Dkk-1. Ein weiterer Fokus lag auf der Rolle des Fettgewebes als potentieller Verknüpfungspunkt zwischen Adipositas und Knochenneubildung.

Wir konnten in unserer Arbeit eine zentrale Rolle der kanonischen Wnt-Signalkaskade und der mit dem Wnt-Signalweg interagierenden Notch-Kaskade bei der Ausbildung von Osteophyten in murinen Osteoarthritismodellen aufzeigen. Eine Hemmung der Wnt-Kaskade durch transgene Überexpression des Wnt-Antagonisten Dkk-1 hemmte die Ausprägung der experimentellen Osteoarthritis und reduzierte die Osteophytenbildung deutlich.

4. Der voraussichtliche Nutzen.

Das Projekt hat am Beispiel der Überexpression von Dkk-1 eindrucksvoll gezeigt, dass die Kanonische Wnt-Signalkaskade einen zentralen Einfluss auf die Ausprägung osteoarthrotischer Veränderungen im Tiermodell hat. Gleiches gilt auch für die mit dem kanonischen Wnt-Signalweg interagierende Notch-Signalkaskade. Im Gegensatz dazu zeigten ob/ob Mäuse mit hochgradiger Adipositas keine Veränderungen im Osteoarthritismodell im Vergleich zu Kontrolltieren.

Unsere Ergebnisse bilden die Grundlage für weitere Studien zum Thema. Hierbei streben wir gemeinsam mit Partnern aus der pharmazeutischen Industrie eine Modifikation der Wnt- und Notch-Signalkaskade zur Vorbeugung der Osteophytenbildung bei Osteoarthritis und ankylosierender Spondylitis an. Im Gegensatz dazu führte die pharmakologische oder genetische Inaktivierung der Notch-Kaskade zu einer vermehrten Osteoarthritis mit ausgeprägterer Osteophytenbildung. Dieser Effekt war über eine vermehrte Aktivierung des Hedgehog-Signalweges bedingt. Diese Arbeiten haben direkte translationale Relevanz, da verschiedene Ansätze zur Hemmung der kanonischen Wnt- und der Hedgehog-Signalkaskade derzeit in klinischer Erprobung sind bzw. teilweise schon zur Behandlung von Patienten mit anderen Erkrankungen zugelassen wurden. Unsere Ergebnisse könnten somit die wissenschaftliche Grundlage für neue, zielgerichtete Therapie zur Hemmung der Osteophytenbildung und zur Behandlung der Osteoarthritis legen und damit ggf. die Prognose von Betroffenen verbessern.

5. Während der Durchführung des Vorhabens bekannt gewordene Fortschritte auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen.

Keine

6. Die erfolgten und geplanten Veröffentlichungen des Ergebnisses nach Nr. 6.

a) Dissertation

1. Neng-Yu Lin, Dr.rer.nat., „*Die Rolle der Autophagie in der Knochenremodellierung*“, 2014
2. Derer, Anja, Dr.rer.nat. „*Die Funktion von RSK2 und IL-36 α in Synovialen Fibroblasten und Entzündlicher Arthritis*“, 2014
3. Aschenberg, Sophie, Dr.med., „*Catabolic and anabolic periarticular bone changes in patients with rheumatoid arthritis: a computed tomography study on the role of age, disease duration and bone markers*“, 2013
4. Albrecht Andreas, Dr.med., „*The structural basis of MRI bone erosions: an assessment by microCT*“, 2013
5. Ruiz-Heiland, Gisela, (Dr.rer. hum.biol.) „*Signalwege des inflammationsgetriebenen Umbaus von Knochen und Gelenken. Analyse der Effekte einer Modulation der Wingless- und Hedgehog Signalwege auf die experimentelle Arthritis*“, 2013
6. Herz, Barbara, Dr.med., „*Osteitis and synovitis but not bone erosion is associated with proteoglycan loss and microstructure damage in the cartilage of rheumatoid arthritis patients*“, 2013
7. Hecht, Carolin, Dr. med. „*Additive Wirkung von Antikörpern gegen citrullinierte Proteine und dem Rheumafaktor auf Knochenerosionen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis*“, 2015

b) Artikel in Fachzeitschriften:

1. Derer A, Böhm C, Grötsch B, Grün JR, Grützkau A, Stock M, Böhm S, Sehnert B, Gaip U, **Schett G**, Hueber AJ, David JP. Rsk2 controls synovial fibroblast hyperplasia and the course of arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2014 Nov 20. pii: annrheumdis-2014-205618. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205618.
2. Gayetskyy S, Museyko O, Käßer J, Hess A, **Schett G**, Engelke K. Characterization and quantification of angiogenesis in rheumatoid arthritis in a mouse model using μ CT. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Sep 6;15:298.
3. Hecht C, Englbrecht M, Rech J, Schmidt S, Araujo E, Engelke K, Finzel S, **Schett G**. Additive effect of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor on bone erosions in patients with RA. *Ann Rheum Dis*. 2014 Aug 12. pii: annrheumdis-2014-205428
4. Bozec A, Zaiss MM, Kagwiria R, Voll R, Rauh M, Chen Z, Mueller-Schmucker S, Krocze RA, Heinzerling L, Moser M, Mellor AL, David JP, **Schett G**. T Cell Costimulation Molecules CD80/86 Inhibit Osteoclast Differentiation by Inducing the IDO/Tryptophan Pathway. *Sci Transl Med*. 2014 May 7;6(235):235ra60.
5. Araujo EG, Finzel S, Englbrecht M, Schreiber DA, Faustini F, Hueber A, Nas K, Rech J, **Schett G**. High incidence of disease recurrence after discontinuation of disease-modifying antirheumatic drug treatment in patients with psoriatic arthritis in remission. *Ann Rheum Dis*. 2013 Dec 12. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204229.
6. Kocijan R, Finzel S, Englbrecht M, Engelke K, Rech J, **Schett G**. Decreased quantity and quality of the periarticular and non-periarticular bone in patients with rheumatoid arthritis: A cross-sectional HR-pQCT study. *J Bone Miner Res*. 2013 Oct 5.
7. Töpfer D, Finzel S, Museyko O, **Schett G**, Engelke K. Segmentation and quantification of bone erosions in high-resolution peripheral quantitative computed tomography datasets of the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Jan;53(1):65-71.
8. Aschenberg S, Finzel S, Schmidt S, Kraus S, Engelke K, Englbrecht M, Rech J, **Schett G**. Catabolic and anabolic periarticular bone changes in patients with rheumatoid arthritis: a computed tomography study on the role of age, disease duration and bone markers. *Arthritis Res Ther*. 2013 May 27;15(3):R62.
9. Chen XX, Baum W, Dwyer D, Stock M, Schwabe K, Ke HZ, Stolina M, **Schett G**, Bozec A. Sclerostin inhibition reverses systemic, periarticular and local bone loss in arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct;72(10):1732-6.
10. Ruiz-Heiland G, Zhao Y, Derer A, Braun T, Engelke K, Neumann E, Mueller-Ladner U, Liu Y, Zwerina J, **Schett G**. Deletion of the receptor tyrosine kinase Tyro3 inhibits synovial hyperplasia and bone damage in arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr 30.
11. Herz B, Albrecht A, Englbrecht M, Welsch GH, Uder M, Renner N, Schlechtweg P, Paul D, Lauer L, Engelke K, Janka R, Rech J, **Schett G**, Finzel S. Osteitis and synovitis, but not bone erosion, is associated with proteoglycan loss and microstructure damage in the cartilage of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2013 Apr 26.
12. Scholtysek C, Fu H, Katzenbeisser J, Uderhardt S, Stock M, Donhauser L, Zaiss MM, Böhm C, Kleyer A, David JP, Desvergne B, **Schett G**, Krönke. PPAR β governs Wnt-signaling and bone turnover. *Nat Med*. 2013 May;19(5):608-13.
13. Kleyer A, Finzel S, Rech J, Manger B, Krieter M, Faustini F, Araujo E, Hueber AJ, Harre U, Engelke K, **Schett G**. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. *Ann Rheum Dis*. 2013 Mar 21.
14. Kiechl S, Wittmann J, Giaccari A, Knoflach M, Willeit P, Bozec A, Moschen AR, Muscogiuri G, Sorice GP, Kireva T, Summerer M, Wirtz S, Luther J, Mielenz D, Billmeier U, Egger G, Mayr A, Oberhollenzer F, Kronenberg F, Orthofer M, Penninger JM, Meigs JB, Bonora E, Tilg H, Willeit J, **Schett G**. Blockade of receptor activator of nuclear factor- κ B (RANKL) signaling improves hepatic insulin resistance and prevents development of diabetes mellitus. *Nat Med*. 2013 Mar;19(3):358-63.
15. Braun T, Lepper J, Heiland GR, Hofstetter W, Siegrist M, Lezuo P, Gaestel M, Rumpler M, Thaler R, Klaushofer K, Distler JH, **Schett G**, Zwerina J. Mitogen- activated protein kinase 2 (MK2) regulates physiological and pathological bone turnover. *J Bone Miner Res*. 2013 Apr;28(4):936-47.
16. **Schett G**, Gravalles E. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. *Nature reviews Rheumatology*. 2012 Nov;8(11):656-64.
17. **Schett G**, Kleyer A, Perricone C, Sahinbegovic E, Iagnocco AM, Zwerina J, Lorenzini R, Aschenbrenner F, Berenbaum F, D'Agostino MA, Willeit J, Kiechl S. Diabetes Is an Independent Predictor for Severe Osteoarthritis: Results from a longitudinal cohort study. *Diabetes care*. 2013 Feb;36(2):403-9.

18. Harre U, Keppeler H, Ipseiz N, Derer A, Poller K, Aigner M, **Schett G**, Herrmann M, Lauber K. Moonlighting osteoclasts as undertakers of apoptotic cells. *Autoimmunity*. 2012 Dec;45(8):612-9.
19. Albrecht A, Finzel S, Englbrecht M, Rech J, Hueber A, Schlechtweg P, Uder M, **Schett G**. The structural basis of MRI bone erosions: an assessment by microCT. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1351-7.
20. Finzel S, Kraus S, Schmidt S, Hueber A, Rech J, Engelke K, Englbrecht M, **Schett G**. Bone anabolic changes progress in psoriatic arthritis patients despite treatment with methotrexate or tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2013 Jul;72(7):1176-81.
21. Kleyer A, Scholtysek C, Bottesch E, Hillienhof U, Beyer C, Distler JH, Tuckermann J, **Schett G**, Krönke G. LXR_s orchestrate osteoblast/osteoclast crosstalk and counteract pathologic bone loss. *J Bone Miner Res*. 2012 Dec;27(12):2442-51.
22. Husar-Memmer E, Ekici A, Al Kaissi A, Sticht H, Manger B, **Schett G**, Zwerina J. Premature Osteoarthritis as Presenting Sign of Type II Collagenopathy: A Case Report and Literature Review. *Semin Arthritis Rheum*. 2013 Feb;42(4):355-60.
23. Finzel S, Rech J, Schmidt S, Engelke K, Englbrecht M, **Schett G**. Interleukin-6 receptor blockade induces limited repair of bone erosions in rheumatoid arthritis: a micro CT study. *Ann Rheum Dis*. 2013 Mar;72(3):396-400.
24. Harre U, Georgess D, Bang H, Bozec A, Axmann R, Ossipova E, Jakobsson PJ, Baum W, Nimmerjahn F, Szarka E, Sarmay G, Krumbholz G, Neumann E, Toes R, Scherer HU, Catrina AI, Klareskog L, Jurdic P, **Schett G**. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J Clin Invest*. 2012 Apr 16. pii: 60975. doi: 10.1172/JCI60975
25. Akhmetshina A, Palumbo K, Dees C, Bergmann C, Venalis P, Zerr P, Horn A, Kireva T, Beyer C, Zwerina J, Schneider H, Sadowski A, Riener MO, Macdougald OA, Distler O, **Schett G**, Distler JH. Activation of canonical Wnt signalling is required for TGF- β -mediated fibrosis. *Nat Commun*. 2012 Mar 13;3:735.
26. Ruiz-Heiland G, Horn A, Zerr P, Hofstetter W, Baum W, Stock M, Distler JH, Nimmerjahn F, **Schett G**, Zwerina J. (2012). Blockade of the hedgehog pathway inhibits osteophyte formation in arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jan 10.
27. Heiland GR, Appel H, Poddubnyy D, Zwerina J, Hueber A, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, **Schett G**, Sieper J. (2011). High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Dec 20. [Epub ahead of print]
28. Rauner M, Stein N, Winzer M, Goettsch C, Zwerina J, **Schett G**, Distler JHW, Albers J, Schulze J, Schinke T, Bornhäuser M, Platzbecker U, and Hofbauer LC. WNT5A is induced by inflammatory mediators in bone marrow stromal cells and regulates cytokine and chemokine production. *JBMR* 2012;
29. Bay-Jensen AC, Leeming DJ, Kleyer A, Veidal SS, **Schett G**, Karsdal MA. (2011). Ankylosing spondylitis is characterized by an increased turnover of several different metalloproteinase-derived collagen species: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*. 2011 Nov 16. [Epub ahead of print]
30. Zwerina K, Baum W, Axmann R, Ruiz Heiland G, Distler JH, Smolen J, Hayer S, Zwerina J, **Schett G**. (2011) Vitamin D receptor regulates TNF-mediated arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar 17.
31. **Schett G**. (2011) Structural bone changes in spondyloarthritis: mechanisms, clinical impact and therapeutic considerations. *Am J Med Sci*. 2011 Apr;341(4):269-71.
32. Hess A, Axmann R, Rech J, Finzel S, Heindl C, Kreitz S, Sergeeva M, Saake M, Garcia M, Kollias G, Straub RH, Sporns O, Doerfler A, Brune K, **Schett G**. (2011) Blockade of TNF- α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 1;108(9):3731-6. Epub 2011 Jan 18.
33. Finzel S, Englbrecht M, Engelke K, Stach C, **Schett G**. (2010) A comparative study of periarticular bone lesions in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Oct 11.
34. Sahinbegovic E, Dallos T, Aigner E, Axmann R, Englbrecht M, Schöniger-Hekele M, Karonitsch T, Farkas M, Karger T, Willeit J, Stölzel U, Keysser G, Datz C, Kiechl S, **Schett G**, Zwerina J.. (2010) Hereditary hemochromatosis as a risk factor for joint replacement surgery. *Am J Med*. 2010 Jul;123(7):659-62.
35. **Schett G**, Rudwaleit, M.. (2010) "Can we stop progression of ankylosing spondylitis?" *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010 Jun;24(3):363-71.

36. **Schett, G**, J. Zwerina, R. Axmann, J. Willeit, K. Stefan (2010). "Risk prediction for severe osteoarthritis". *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr 13. [Mr Outside and Mr Inside: classic and alternative views on the pathogenesis of rheumatoid arthritis.

c) Konferenzbeiträge:

1. **International Conference on Osteoimmunology** (Korfu, 17.06.2012-22.06.2012), Ulrike, Harre, „*Osteitis and synovitis but not bone erosion is associated with proteoglycan loss and microstructure damage in the cartilage of rheumatoid arthritis patients*“
2. **Gordon Research Conference** (Biddeford/ USA vom 20.06.2013 - 30.06.2013) . Ulrike, Harre, „*Moonlighting osteoclasts as undertakers of apoptotic cells*“

d) Veröffentlichungen in Arbeit: keine

Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Schlussbericht 1-36 Veröffentlichungen 37-43 Dissertationen 44-45 Konferenzbeiträge
3. Titel <ol style="list-style-type: none"> 1. Rsk2 controls synovial fibroblast hyperplasia and the course of arthritis. Ann 2. Characterization and quantification of angiogenesis in rheumatoid arthritis in a mouse model using μCT. 3. Additive effect of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor on bone erosions in patients with RA. 4. T Cell Costimulation Molecules CD80/86 Inhibit Osteoclast Differentiation by Inducing the IDO/Tryptophan Pathway. 5. High incidence of disease recurrence after discontinuation of disease-modifying antirheumatic drug treatment in patients with psoriatic arthritis in remission. 6. Decreased quantity and quality of the periarticular and non-periarticular bone in patients with rheumatoid arthritis 7. Segmentation and quantification of bone erosions in high-resolution peripheral quantitative computed tomography datasets of the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis. 8. Catabolic and anabolic periarticular bone changes in patients with rheumatoid arthritis: a computed tomography study on the role of age, disease duration and bone markers. 9. Sclerostin inhibition reverses systemic, periarticular and local bone loss in arthritis. 10. Deletion of the receptor tyrosine kinase Tyro3 inhibits synovial hyperplasia and bone damage in arthritis. 11. Osteitis and synovitis, but not bone erosion, is associated with proteoglycan loss and microstructure damage in the cartilage of patients with rheumatoid arthritis. 12. PPARβ governs Wnt-signaling and bone turnover. 13. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. 14. Blockade of receptor activator of nuclear factor-κB (RANKL) signaling improves hepatic insulin resistance and prevents development of diabetes mellitus. 15. Mitogen- activated protein kinase 2 (MK2) regulates physiological and pathological bone turnover. 16. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. 17. Diabetes Is an Independent Predictor for Severe Osteoarthritis: Results from a longitudinal cohort study. 18. Moonlighting osteoclasts as undertakers of apoptotic cells. Autoimmunity. 19. The structural basis of MRI bone erosions: an assessment by microCT. 20. Bone anabolic changes progress in psoriatic arthritis patients despite treatment with methotrexate or tumour necrosis factor inhibitors. 21. LXRαs orchestrate osteoblast/osteoclast crosstalk and counteract pathologic bone loss. 22. Premature Osteoarthritis as Presenting Sign of Type II Collagenopathy: A Case Report and Literature Review. 23. Interleukin-6 receptor blockade induces limited repair of bone erosions in rheumatoid arthritis: a micro CT study. 24. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. 25. Activation of canonical Wnt signalling is required for TGF-β-mediated fibrosis. 26. Blockade of the hedgehog pathway inhibits osteophyte formation in arthritis. 27. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. 28. WNT5A is induced by inflammatory mediators in bone marrow stromal cells and regulates cytokine and chemokine production. 29. Ankylosing spondylitis is characterized by an increased turnover of several different metalloproteinase-derived collagen species: a cross-sectional study. 30. Vitamin D receptor regulates TNF-mediated arthritis. 31. Structural bone changes in spondyloarthritis: mechanisms, clinical impact and therapeutic considerations. 32. Blockade of TNF-α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. 33. A comparative study of periarticular bone lesions in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. 34. Hereditary hemochromatosis as a risk factor for joint replacement surgery. 35. Can we stop progression of ankylosing spondylitis?" 36. Risk prediction for severe osteoarthritis [Mr Outside and Mr Inside: classic and alternative views on the pathogenesis of rheumatoid arthritis. 37. Die Rolle der Autophagie in der Knochenremodellierung 38. Die Funktion von RSK2 und IL-36α in Synovialen Fibroblasten und Entzündlicher Arthritis 39. Catabolic and anabolic periarticular bone changes in patients with rheumatoid arthritis: a computed tomography study on the role of age, disease duration and bone markers 40. The structural basis of MRI bone erosions: an assessment by microCT 41. Signalwege des inflammationsgetriebenen Umbaus von Knochen und Gelenken. Analyse der Effekte einer Modulation der Wingless- und Hedgehog Signalwege auf die experimentelle Arthritis 42. Osteitis and synovitis but not bone erosion is associated with proteoglycan loss and microstructure damage in the cartilage of rheumatoid arthritis patients 43. Additive Wirkung von Antikörpern gegen citrullinierte Proteine und dem Rheumafaktor auf Knochenerosionen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis 44. Osteitis and synovitis but not bone erosion is associated with proteoglycan loss and microstructure damage in the cartilage of rheumatoid arthritis patients 45. Moonlighting osteoclasts as undertakers of apoptotic cells 	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)]	5. Abschlussdatum des Vorhabens 31.05.2013
<ol style="list-style-type: none"> 1. Derer A, Böhm C, Grötsch B, Grün JR, Grützkau A, Stock M, Böhm S, Sehnert B, Gaip U, Schett G, Hueber AJ, David JP. 2. Gayetskyy S, Museyko O, Käßer J, Hess A, Schett G, Engelke K. 3. Hecht C, Englbrecht M, Rech J, Schmidt S, Araujo E, Engelke K, Finzel S, 	6. Veröffentlichungsdatum 2010-2014

Schett, G..

4. Bozec A, Zaiss MM, Kagwiria R, Voll R, Rauh M, Chen Z, Mueller-Schmucker S, Kroczeck RA, Heinzerling L, Moser M, Mellor AL, David JP, Schett G.
5. Araujo EG, Finzel S, Englbrecht M, Schreiber DA, Faustini F, Hueber A, Nas K, Rech J, Schett G.
6. Kocijan R, Finzel S, Englbrecht M, Engelke K, Rech J, Schett G.
7. Töpfer D, Finzel S, Museyko O, Schett G, Engelke K.
8. Aschenberg S, Finzel S, Schmidt S, Kraus S, Engelke K, Englbrecht M, Rech J, Schett G.
9. Chen XX, Baum W, Dwyer D, Stock M, Schwabe K, Ke HZ, Stolina M, Schett G, Bozec A.
10. Ruiz-Heiland G, Zhao Y, Derer A, Braun T, Engelke K, Neumann E, Mueller-Ladner U, Liu Y, Zwerina J, Schett G.
11. Herz B, Albrecht A, Englbrecht M, Welsch GH, Uder M, Renner N, Schlechtweg P, Paul D, Lauer L, Engelke K, Janka R, Rech J, Schett G, Finzel S..
12. Scholtyssek C, Fu H, Katzenbeisser J, Uderhardt S, Stock M, Donhauser L, Zaiss MM, Böhm C, Kleyer A, David JP, Desvergne B, Schett G, Krönke.
13. Kleyer A, Finzel S, Rech J, Manger B, Krieter M, Faustini F, Araujo E, Hueber AJ, Harre U, Engelke K, Schett G.
14. Kiechl S, Wittmann J, Giaccari A, Knoflach M, Willeit P, Bozec A, Moschen AR, Muscogiuri G, Sorice GP, Kireva T, Summerer M, Wirtz S, Luther J, Mielenz D, Billmeier U, Egger G, Mayr A, Oberhollenzer F, Kronenberg F, Orthofer M, Penninger JM, Meigs JB, Bonora E, Tilg H, Willeit J, Schett G.
15. Braun T, Lepper J, Heiland GR, Hofstetter W, Siegrist M, Lezuo P, Gaestel M, Rumpler M, Thaler R, Klaushofer K, Distler JH, Schett G, Zwerina J.
16. Schett G, Gravallesse E.
17. Schett G, Kleyer A, Perricone C, Sahinbegovic E, Iagnocco AM, Zwerina J, Lorenzini R, Aschenbrenner F, Berenbaum F, D'Agostino MA, Willeit J, Kiechl S.
18. Harre U, Keppeler H, Ipseiz N, Derer A, Poller K, Aigner M, Schett G, Herrmann M, Lauber K.
19. Albrecht A, Finzel S, Englbrecht M, Rech J, Hueber A, Schlechtweg P, Uder M, Schett G.
20. Finzel S, Kraus S, Schmidt S, Hueber A, Rech J, Engelke K, Englbrecht M, Schett G.
21. Kleyer A, Scholtyssek C, Bottesch E, Hillienhof U, Beyer C, Distler JH, Tuckermann J, Schett G, Krönke G.
22. Husar-Memmer E, Ekici A, Al Kaissi A, Sticht H, Manger B, Schett G, Zwerina J.
23. Finzel S, Rech J, Schmidt S, Engelke K, Englbrecht M, Schett G..
24. Harre U, Georgess D, Bang H, Bozec A, Axmann R, Ossipova E, Jakobsson PJ, Baum W, Nimmerjahn F, Szarka E, Sarmay G, Krumbholz G, Neumann E, Toes R, Scherer HU, Catrina AI, Klareskog L, Jurdic P, Schett G.
25. Akhmetshina A, Palumbo K, Dees C, Bergmann C, Venalis P, Zerr P, Horn A, Kireva T, Beyer C, Zwerina J, Schneider H, Sadowski A, Riener MO, Macdougald OA, Distler O, Schett G, Distler JH.
26. Ruiz-Heiland G, Horn A, Zerr P, Hofstetter W, Baum W, Stock M, Distler JH, Nimmerjahn F, Schett G, Zwerina J. (2012).
27. Heiland GR, Appel H, Poddubnyy D, Zwerina J, Hueber A, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Schett G, Sieper J.
28. Rauner M, Stein N, Winzer M, Goettsch C, Zwerina J, Schett G, Distler JHW, Albers J, Schulze T, Schinke T, Bornhäuser M, Platzbecker U, and Hofbauer LC.
29. Bay-Jensen AC, Leeming DJ, Kleyer A, Veidal SS, Schett G, Karsdal MA. (2011).
30. Zwerina K, Baum W, Axmann R, Ruiz Heiland G, Distler JH, Smolen J, Hayer S, Zwerina J, Schett G..
31. Schett G. (2011) Structural bone changes in spondyloarthritis: mechanisms, clinical impact and therapeutic considerations.
32. Hess A, Axmann R, Rech J, Finzel S, Heindl C, Kreitz S, Sergeeva M, Saake M, Garcia M, Kollias G, Straub RH, Sporns O, Doerfler A, Brune K, Schett G
33. Finzel S, Englbrecht M, Engelke K, Stach C, Schett G.
34. Sahinbegovic E, Dallos T, Aigner E, Axmann R, Englbrecht M, Schöniger-Hekele M, Karonitsch T, Farkas M, Karger T, Willeit J, Stölzel U, Keysser G, Datz C, Kiechl S, Schett, G, Zwerina J.
35. Schett, G, Rudwaleit, M.
36. Schett, G, J. Zwerina, R. Axmann, J. Willeit, K. Stefan
37. Neng-Yu Lin, Dr.rer.nat, 2014
38. Derer, Anja, Dr.rer.nat. 2014
39. Aschenberg, Sophie, Dr.med., 2013
40. Albrecht Andreas, Dr.med., 2013
41. Ruiz-Heiland, Gisela, (Dr.rer. hum.biol.) 2013
42. Herz, Barbara, Dr.med., 2013
43. Hecht, Carolin, Dr. med. 2015
44. Harre, Ulrike
45. Harre, Ulrike

7. Form der Publikation

Peer reviewed Beiträge in wissenschaftlichen Zeitschriften

8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) a) Medizinische Klinik 3, Universitätsklinikum Erlangen (alle außer 2,7) b) Institut für Medizinische Physik, Universität Erlangen (2,7) c) Medizinische Klinik 3, Universitätsklinikum Erlangen/ Kooperation Universitätsklinikum Dresden (28)	9. Ber. Nr. Durchführende Institution
	10. Förderkennzeichen 01EC1002A
	11. Seitenzahl

12. Fördernde Institution (Name, Adresse)

Bundesministerium für
Bildung und Forschung (BMBF)
53170 Bonn

13. Literaturangaben

1. Ann Rheum Dis. 10.1136/annrheumdis-2014
2. Musculoskelet Disord. 2014 Sep 6;15:298.
3. Ann Rheum Dis. 2014 Aug 12. pii: annrheumdis-2014-205428
4. Molecules CD80/86 Inhibit Osteoclast Differentiation by Inducing the IDO/Tryptophan Pathway. Sci Transl Med. 2014 May 7;6(235):235ra60.
5. Ann Rheum Dis. 2013 Dec 12. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204229.
6. J Bone Miner Res. 2013 Oct 5.
7. Rheumatology (Oxford). 2014 Jan;53(1):65-71.
8. Arthritis Res Ther. 2013 May 27;15(3):R62.
9. Ann Rheum Dis. 2013 Oct;72(10):1732-6.
10. Ann Rheum Dis. 2013 Apr 30.
11. Ann Rheum Dis. 2013 Apr 26.
12. Nat Med. 2013 May;19(5):608-13.
13. Ann Rheum Dis. 2013 Mar 21.
14. Nat Med. 2013 Mar;19(3):358-63.
15. J Bone Miner Res. 2013 Apr;28(4):936-47.
16. Nature reviews Rheumatology. 2012 Nov;8(11):656-64.
17. Diabetes care. 2013 Feb;36(2):403-9.
18. Autoimmunity. 2012 Dec;45(8):612-9.
19. Ann Rheum Dis. 2013 Aug;72(8):1351-7.
20. Ann Rheum Dis. 2013 Jul;72(7):1176-81.
21. J Bone Miner Res. 2012 Dec;27(12):2442-51.
22. Semin Arthritis Rheum. 2013 Feb;42(4):355-60.
23. Ann Rheum Dis. 2013 Mar;72(3):396-400.
24. J Clin Invest. 2012 Apr 16. pii: 60975. doi: 10.1172/JCI60975
25. Nat Commun. 2012 Mar 13;3:735.
26. Ann Rheum Dis. 2012 Jan 10.
27. Ann Rheum Dis. 2011 Dec 20
28. JBMR 2012; in press
29. Rheumatol Int. 2011 Nov 16. [
30. Ann Rheum Dis. 2011 Mar 17.
31. Am J Med Sci. 2011 Apr;341(4):269-71.
32. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Mar 1;108(9):3731-6.
33. Ann Rheum Dis. 2010 Oct 11.
34. Am J Med. 2010 Jul;123(7):659-62.
35. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010 Jun;24(3):363-71.
36. Ann Rheum Dis. 2010 Apr 13.
- 37-43 Dissertationen
- 44-45 Konferenzbeiträge

	14. Tabellen
	15. Abbildungen
16. Zusätzliche Angaben entfällt	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) 44. 4th International Conference on Osteoimmunology Korfu (Greece) 17.06.2012-22.06.2012 Konferenzbeitrag, "Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin" 45. Gordon Research Conference in Biddeford (USA) 20.06.2013 - 30.06.2013.	
18. Kurzfassung Im Rahmen unseres Teilprojekts wurde die Wechselwirkung zwischen dem Fettgewebe und dem Knochengewebe unter besonderer Berücksichtigung der Wnt- und der interagierenden Notch-Signalkaskade untersucht. Wir konnten dabei zeigen, dass die Hemmung der Wnt-Signalkaskade durch Überexpression von Dkk1 in verschiedenen Modellen die Entwicklung der Osteoarthritis hemmt. Dagegen hatte der ob/ob Phänotyp keinen Einfluss auf die Ausprägung der Osteoarthritis. Die Notch-Signalkaskade hat dagegen einen protektiven Effekt, da eine Hemmung der Notch-Signalkaskade, entweder medikamentös durch gamma-Secretase-Inhibitoren oder durch Überexpression eines Notch1-Antisense Konstrukts, zu verstärkten osteoarthritischen Veränderungen in präklinischen Modellen führte. Mechanistisch kommt es nach Hemmung der Notch-Signalkaskade zu einer überschießenden Aktivierung des Hedgehog Signalweges. Diese Ergebnisse unterstreichen die zentrale Rolle der Wnt und Notch-Signalkaskaden in der Pathogenese der Osteoarthritis und könnten zu neuen Therapieoptionen für Patienten mit diesen Erkrankungen führen.	
19. Schlagwörter Osteoarthritis, Notch-Signalkaskade, Wnt-Signalkaskade, DKK1	
20. Verlag	21. Preis

Erfolgskontrollbericht

Förderkennzeichen: 01EC1002 A

1. Beitrag des Ergebnisses zu den förderpolitischen Zielen des Förderprogramms

Muskuloskeletale Erkrankungen gehören zu den häufigsten Volkskrankheiten, deren Inzidenz durch den demographischen Wandel weiter steigt. Im Rahmen des ANCYLOSS Netzwerks stand innerhalb dieses Themengebietes die Ausbildung von Osteophyten und die Ankylosierung von Gelenken im Fokus. Im Rahmen des Teilprojekts 1 wurde insbesondere die Wechselwirkung zwischen dem Fettgewebe und dem Knochengewebe untersucht, mit dem Ziel, aus einem besseren Verständnis der Interaktion der beiden Gewebe schnell und direkt neue Therapieoptionen zur Behandlung von Patienten mit Spondylarthritiden und mit Osteoarthritis ableiten zu können. Unsere Arbeiten zeigen die zentrale pathophysiologische Rolle der Wnt- und der Notch-Signalkaskade bei der Osteophytenbildung und Ankylosierung in präklinischen Modellen auf. Diese veröffentlichten Ergebnisse dienen als Ausgangspunkt für weitere Studien von Wissenschaftlern innerhalb und außerhalb des Netzwerks. Des Weiteren bilden diese Ergebnisse die wissenschaftliche Grundlage für Kooperationen mit Partnern aus der pharmazeutischen Industrie zur Entwicklung von Medikamenten zur Modifikation der Wnt und Notch-Signalkaskade zur Vorbeugung der Ankylosierung bei Osteoarthritis und ankylosierender Spondylitis. Die Ergebnisse haben somit translationale Relevanz und können zu neuen Therapieoptionen für Patienten mit diesen Erkrankungen führen.

2. Wissenschaftlicher oder technischer Erfolg des Vorhabens inkl. erreichter Nebenergebnisse und wesentlicher Erfahrungen

Im Verlauf der Förderperiode hatten wir Mäuse mit den Genotypen Wildtyp, obese/obese (ob/ob), Dickkopf (Dkk)1 transgen (tg) und ob/ob x Dkk1tg Mäusen generiert und in den experimentellen Modellen der Kollagenase-induzierten Osteoarthritis (Kollagenase Modell) und der durch Durchtrennung des medialen meniskotibialen Bandes induzierten Osteoarthritis (DMM Modell) evaluiert. Das Ausmaß der osteoarthrotischen Veränderungen wurde mittels CT- und Histomorphometrie quantifiziert. Als sekundäre Analysen wurden RNA-Analysen und Messung von Knochenaufbau- und Knochenresorptionsmarkern mittels ELISA durchgeführt. Verglichen wurden dabei ob/ob, Dkk1tg und ob/ob x Dkk1tg nach Arthroseinduktion mit den jeweiligen nicht-arthrotischen Kontroll-Tieren (Injektion von PBS für Kollagenase-induzierte Osteoarthritis bzw. Schein-OP mit Eröffnung der Gelenkkapsel, jedoch ohne Durchtrennung des medialen meniskotibialen Bandes für das DMM Modell) sowie untereinander (ob/ob vs. Dkk1 tg vs. ob/ob x Dkk1tg).

Übereinstimmend mit der Arbeit einer anderen Arbeitsgruppe mit Chondrozyten-spezifischer Überexpression von Dkk-Proteinen (Arthritis Rheum. 2012 Aug;64(8):2568-78) zeigten sich bei Dkk1 transgenen Mäusen mit ubiquitärer Überexpression von Dkk1 sowohl in der Histomorphometrie als auch im CT geringere osteoarthrotische Veränderungen in beiden Tiermodellen. So zeigte sich beispielsweise eine signifikante Reduktion des Mankin und OARSI Scores in beiden OA Modellen. Mittels ELISA und RNA Analyse der Kniegelenke zeigte sich eine Reduktion einiger Marker für Knochenneubildung wie der alkalischen Phosphatase und Osteoprotegerin.

Im Gegensatz zur Überexpression von Dkk1 hatte der ob/ob Phänotyp dagegen keinen demonstrierbaren Einfluss auf die Ausprägung der Osteoarthritis. Das Ausmaß der osteoarthrotischen Veränderungen unterschied sich weder histomorphometrisch noch im CT zwischen ob/ob- und Wildtyp Mäusen oder zwischen ob/ob x Dkk1tg und Dkk1tg Mäusen und es fand sich keine wesentliche Änderung der Expression von Markern für Knochenneubildung.

Wie in den letzten Zwischenberichten geschildert, hatten wir uns aufgrund neuer Erkenntnisse zur engen Interaktion zwischen Wnt- und Notch-Signalkaskaden dazu entschlossen, die Rolle des Notch-Signalweges in der Pathogenese der Osteoarthritis näher zu untersuchen. Hier hatten wir gezeigt,

dass sowohl Notch-Liganden wie Jagged-1 als auch Notch-Rezeptoren wie Notch-1 in Chondrozyten von Patienten mit Osteoarthrose überexprimiert sind. In gleicher Weise sind Notch-Liganden und Notch-Rezeptoren auch im Mausmodell der DMM-induzierten Osteoarthrose überexprimiert. Als Konsequenz zeigt sich sowohl in der humanen als auch in der murinen Osteoarthrose eine nukleäre Akkumulation der intrazellulären Mediators NICD (Notch intracellular domain). Eine Hemmung der Notch-Signalkaskade, entweder medikamentös durch gamma-Secretase-Inhibitoren oder durch Überexpression eines Notch1-Antisense Konstrukts, verstärken die osteoarthritischen Veränderungen im DMM-Modell mit vermehrtem Verlust von Glycosaminoglykanen und vermehrter Apoptose in Chondrozyten. Im subchondralen Knochen finden sich dagegen keine wesentlichen Unterschiede zwischen Mäusen mit normaler Aktivität der Notch Kaskade und Mäusen mit Inaktiviertem Notch-Signalweg nach DMM. Mechanistisch kommt es nach Hemmung der Notch-Signalkaskade zu einer überschießenden Aktivierung des Hedgehog Signalweges, der als Schlüsselkaskade in der Pathogenese der Osteoarthrose gilt. Diese Arbeiten befinden sich in Review bzw. werden gegenwärtig für eine Publikation zusammengefasst.

3. Einhaltung des Finanzierungs- und Zeitplans

Der bei der Beantragung angegebene Finanzierungs- und der Zeitplan konnte jeweils eingehalten werden.

4. Fortschreibung des Verwertungsplans

Die im Rahmen des Teilprojekts erhobenen Daten stehen allen Teilnehmern des Netzwerks zur Verfügung und sollen helfen, die Interaktion des Fettgewebes mit dem Knochen und damit die Pathophysiologie der Osteophytenbildung und der Ankylosierung besser zu verstehen. Unsere Ergebnisse bilden die Grundlage für weitere Studien zum Thema. Hierbei streben wir, auch über das im Rahmen des ANCYLOSS-Programms etablierten Netzwerks hinaus gemeinsam mit Partnern aus der pharmazeutischen Industrie eine Modifikation der Wnt und Notch-Signalkaskade zur Vorbeugung der Ankylosierung bei Osteoarthritis und ankylosierender Spondylitis an. Die Ergebnisse haben somit translationale Relevanz und könnten zu neuen Therapieoptionen für Patienten mit diesen Erkrankungen führen.

5. Präsentationsmöglichkeiten für mögliche Nutzer (Angaben, soweit die Art des Vorhabens dies zulässt)

Viele zentrale Ergebnisse unserer Studie wurden bereits durch Publikationen in wissenschaftlichen Journalen möglichen Nutzern zugänglich gemacht. Weitere Arbeiten befinden sich, wie oben geschildert, derzeit im wissenschaftlichen Review-Prozess bzw. werden aktuell für eine Publikation vorbereitet. Diese Ergebnisse sollten dann ebenfalls in einem absehbaren Zeitraum der Öffentlichkeit zugänglich sein.

6. Arbeiten, die zu keiner Lösung geführt haben

Entfällt

Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	2. type of document (e.g. report, publication) 1-36 peer-reviewed publications 37-43 PhD theses 44-45 Conference talk
<p>3. title</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rsk2 controls synovial fibroblast hyperplasia and the course of arthritis. Ann 2. Characterization and quantification of angiogenesis in rheumatoid arthritis in a mouse model using μCT. 3. Additive effect of anti-citrullinated protein antibodies and rheumatoid factor on bone erosions in patients with RA. 4. T Cell Costimulation Molecules CD80/86 Inhibit Osteoclast Differentiation by Inducing the IDO/Tryptophan Pathway. 5. High incidence of disease recurrence after discontinuation of disease-modifying antirheumatic drug treatment in patients with psoriatic arthritis in remission. 6. Decreased quantity and quality of the periarticular and non-periarticular bone in patients with rheumatoid arthritis 7. Segmentation and quantification of bone erosions in high-resolution peripheral quantitative computed tomography datasets of the metacarpophalangeal joints of patients with rheumatoid arthritis. 8. Catabolic and anabolic periarticular bone changes in patients with rheumatoid arthritis: a computed tomography study on the role of age, disease duration and bone markers. 9. Sclerostin inhibition reverses systemic, periarticular and local bone loss in arthritis. 10. Deletion of the receptor tyrosine kinase Tyro3 inhibits synovial hyperplasia and bone damage in arthritis. 11. Osteitis and synovitis, but not bone erosion, is associated with proteoglycan loss and microstructure damage in the cartilage of patients with rheumatoid arthritis. 12. PPARβ governs Wnt-signaling and bone turnover. 13. Bone loss before the clinical onset of rheumatoid arthritis in subjects with anticitrullinated protein antibodies. 14. Blockade of receptor activator of nuclear factor-κB (RANKL) signaling improves hepatic insulin resistance and prevents development of diabetes mellitus. 15. Mitogen- activated protein kinase 2 (MK2) regulates physiological and pathological bone turnover. 16. Bone erosion in rheumatoid arthritis: mechanisms, diagnosis and treatment. 17. Diabetes Is an Independent Predictor for Severe Osteoarthritis: Results from a longitudinal cohort study. 18. Moonlighting osteoclasts as undertakers of apoptotic cells. Autoimmunity. 19. The structural basis of MRI bone erosions: an assessment by microCT. 20. Bone anabolic changes progress in psoriatic arthritis patients despite treatment with methotrexate or tumour necrosis factor inhibitors. 21. LXRs orchestrate osteoblast/osteoclast crosstalk and counteract pathologic bone loss. 22. Premature Osteoarthritis as Presenting Sign of Type II Collagenopathy: A Case Report and Literature Review. 23. Interleukin-6 receptor blockade induces limited repair of bone erosions in rheumatoid arthritis: a micro CT study. 24. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. 25. Activation of canonical Wnt signalling is required for TGF-β-mediated fibrosis. 26. Blockade of the hedgehog pathway inhibits osteophyte formation in arthritis. 27. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. 28. WNT5A is induced by inflammatory mediators in bone marrow stromal cells and regulates cytokine and chemokine production. 29. Ankylosing spondylitis is characterized by an increased turnover of several different metalloproteinase-derived collagen species: a cross-sectional study. 30. Vitamin D receptor regulates TNF-mediated arthritis. 31. Structural bone changes in spondyloarthritis: mechanisms, clinical impact and therapeutic considerations. 32. Blockade of TNF-α rapidly inhibits pain responses in the central nervous system. 33. A comparative study of periarticular bone lesions in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. 34. Hereditary hemochromatosis as a risk factor for joint replacement surgery. 35. Can we stop progression of ankylosing spondylitis?" 36. Risk prediction for severe osteoarthritis [Mr Outside and Mr Inside: classic and alternative views on the pathogenesis of rheumatoid arthritis. 37. Die Rolle der Autophagie in der Knochenremodellierung 38. Die Funktion von RSK2 und IL-36α in Synovialen Fibroblasten und Entzündlicher Arthritis 39. Catabolic and anabolic periarticular bone changes in patients with rheumatoid arthritis: a computed tomography study on the role of age, disease duration and bone markers 40. The structural basis of MRI bone erosions: an assessment by microCT 41. Signalwege des inflammationsgetriebenen Umbaus von Knochen und Gelenken. Analyse der Effekte einer Modulation der Wingless- und Hedgehog Signalwege auf die experimentelle Arthritis 42. Osteitis and synovitis but not bone erosion is associated with proteoglycan loss and microstructure damage in the cartilage of rheumatoid arthritis patients 43. Additive Wirkung von Antikörpern gegen citrullinierte Proteine und dem Rheumafaktor auf Knochenerosionen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis 44. Osteitis and synovitis but not bone erosion is associated with proteoglycan loss and microstructure damage in the cartilage of rheumatoid arthritis patients 45. Moonlighting osteoclasts as undertakers of apoptotic cells 	

<p>4. author(s) (family name, first name(s))</p> <p>1.Derer A, Böhm C, Grötsch B, Grün JR, Grützkau A, Stock M, Böhm S, Sehnert B, Gaip U, Schett G, Hueber AJ, David JP.</p> <p>2.Gayetskyy S, Museyko O, Käßer J, Hess A, Schett G, Engelke K.</p> <p>3. Hecht C, Englbrecht M, Rech J, Schmidt S, Araujo E, Engelke K, Finzel S, Schett G.</p> <p>4.Bozec A, Zaiss MM, Kagwiria R, Voll R, Rauh M, Chen Z, Mueller-Schmucker S, Kroczeck RA, Heinzerling L, Moser M, Mellor AL, David JP, Schett G.</p> <p>5. Araujo EG, Finzel S, Englbrecht M, Schreiber DA, Faustini F, Hueber A, Nas K, Rech J, Schett G.</p> <p>6. Kocijan R, Finzel S, Englbrecht M, Engelke K, Rech J, Schett G.</p> <p>7.Töpfer D, Finzel S, Museyko O, Schett G, Engelke K.</p> <p>8.Aschenberg S, Finzel S, Schmidt S, Kraus S, Engelke K, Englbrecht M, Rech J, Schett G.</p> <p>9.Chen XX, Baum W, Dwyer D, Stock M, Schwabe K, Ke HZ, Stolina M, Schett G, Bozec A.</p> <p>10. Ruiz-Heiland G, Zhao Y, Derer A, Braun T, Engelke K, Neumann E, Mueller-Ladner U, Liu Y, Zwerina J, Schett G.</p> <p>11.Herz B, Albrecht A, Englbrecht M, Welsch GH, Uder M, Renner N, Schlechtweg P, Paul D, Lauer L, Engelke K, Janka R, Rech J, Schett G, Finzel S..</p> <p>12. Scholtyssek C, Fu H, Katzenbeisser J, Uderhardt S, Stock M, Donhauser L, Zaiss MM, Böhm C, Kleyer A, David JP, Desvergne B, Schett G, Krönke.</p> <p>13.Kleyer A, Finzel S, Rech J, Manger B, Krieter M, Faustini F, Araujo E, Hueber AJ, Harre U, Engelke K, Schett G.</p> <p>14.Kiechl S, Wittmann J, Giaccari A, Knoflach M, Willeit P, Bozec A, Moschen AR, Muscogiuri G, Sorice GP, Kireva T, Summerer M, Wirtz S, Luther J, Mielenz D, Billmeier U, Egger G, Mayr A, Oberhollenzer F, Kronenberg F, Orthofer M, Penninger JM, Meigs JB, Bonora E, Tilg H, Willeit J, Schett G.</p> <p>15.Braun T, Lepper J, Heiland GR, Hofstetter W, Siegrist M, Lezuo P, Gaestel M, Rumpler M, Thaler R, Klaushofer K, Distler JH, Schett G, Zwerina J.</p> <p>16.Schett G, Gravallesse E.</p> <p>17.Schett G, Kleyer A, Perricone C, Sahinbegovic E, Iagnocco AM, Zwerina J, Lorenzini R, Aschenbrenner F, Berenbaum F, D'Agostino MA, Willeit J, Kiechl S.</p> <p>18.Harre U, Keppeler H, Ipseiz N, Derer A, Poller K, Aigner M, Schett G, Herrmann M, Lauber K.</p> <p>19.Albrecht A, Finzel S, Englbrecht M, Rech J, Hueber A, Schlechtweg P, Uder M, Schett G.</p> <p>20.Finzel S, Kraus S, Schmidt S, Hueber A, Rech J, Engelke K, Englbrecht M, Schett G.</p> <p>21.Kleyer A, Scholtyssek C, Bottesch E, Hillienhof U, Beyer C, Distler JH, Tuckermann J, Schett G, Krönke G.</p> <p>22.Husar-Memmer E, Ekici A, Al Kaissi A, Sticht H, Manger B, Schett G, Zwerina J.</p> <p>23.Finzel S, Rech J, Schmidt S, Engelke K, Englbrecht M, Schett G..</p> <p>24.Harre U, Georgess D, Bang H, Bozec A, Axmann R, Ossipova E, Jakobsson PJ, Baum W, Nimmerjahn F, Szarka E, Sarmay G, Krumbholz G, Neumann E, Toes R, Scherer HU, Catrina AI, Klareskog L, Jurdic P, Schett G.</p> <p>25.Akhmetshina A, Palumbo K, Dees C, Bergmann C, Venalis P, Zerr P, Horn A, Kireva T, Beyer C, Zwerina J, Schneider H, Sadowski A, Riener MO, Macdougald OA, Distler O, Schett G, Distler JH.</p> <p>26.Ruiz-Heiland G, Horn A, Zerr P, Hofstetter W, Baum W, Stock M, Distler JH, Nimmerjahn F, Schett G, Zwerina J. (2012).</p> <p>27.Heiland GR, Appel H, Poddubnyy D, Zwerina J, Hueber A, Haibel H, Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Schett G, Sieper J.</p> <p>28.Rauner M, Stein N, Winzer M, Goettsch C, Zwerina J, Schett G, Distler JHW, Albers J, Schulze J, Schinke T, Bornhäuser M, Platzbecker U, and Hofbauer LC.</p> <p>29.Bay-Jensen AC, Leeming DJ, Kleyer A, Veidal SS, Schett G, Karsdal MA. (2011).</p> <p>30.Zwerina K, Baum W, Axmann R, Ruiz Heiland G, Distler JH, Smolen J, Hayer S, Zwerina J, Schett G..</p> <p>31.Schett G. (2011) Structural bone changes in spondyloarthritis: mechanisms, clinical impact and therapeutic considerations.</p> <p>32.Hess A, Axmann R, Rech J, Finzel S, Heindl C, Kreitz S, Sergeeva M, Saake M, Garcia M, Kollias G, Straub RH, Sporns O, Doerfler A, Brune K, Schett G</p> <p>33.Finzel S, Englbrecht M, Engelke K, Stach C, Schett G.</p> <p>34.Sahinbegovic E, Dallos T, Aigner E, Axmann R, Englbrecht M, Schöniger-Hekele M, Karonitsch T, Farkas M, Karger T, Willeit J, Stölzel U, Keysser G, Datz C, Kiechl S, Schett, G, Zwerina J.</p> <p>35.Schett, G, Rudwaleit, M.</p>	<p>5. end of project 31.05.2013</p> <p>6. publication date 2010-2014</p>
--	--

<p>36.Schett, G, J. Zwerina, R. Axmann, J. Willeit, K. Stefan 37 Neng-Yu Lin, Dr.rer.nat, 2014 38 Derer, Anja, Dr.rer.nat. 2014 39. Aschenberg, Sophie, Dr.med., 2013 40. Albrecht Andreas, Dr.med., , 2013 41. Ruiz-Heiland, Gisela, (Dr.rer. hum.biol.) 2013 42. Herz, Barbara, Dr.med., 2013 43. Hecht, Carolin, Dr. med. 2015 39. Aschenberg, Sophie, Dr.med., 2013 40. Albrecht Andreas, Dr.med., , 2013 41. Ruiz-Heiland, Gisela, (Dr.rer. hum.biol.) 2013 42. Herz, Barbara, Dr.med., 2013 43. Hecht, Carolin, Dr. med. 2015 44. Harre, Ulrike 45. Harre, Ulrike</p>	<p>7. form of publication Peer rviewed publications in scientific journals</p>
<p>8. performing organization(s) (name, address) a)Medizinische Klinik 3, Universitätsklinikum Erlangen (all expect 2,7) b) Institut für Medizinische Physik, Universität Erlangen (2,7) c) Medizinische Klinik 3, Universitätsklinikum Erlangen/ in cooperation with Universitätsklinikum Dresden (28)</p>	<p>9. originator's report no.</p> <hr/> <p>10. reference no. 01EC1002A</p> <hr/> <p>11. no. of pages</p>

<p>12. sponsoring agency (name, address)</p> <p>Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn</p>	<p>13. no. of references</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ann Rheum Dis. 10.1136/annrheumdis-2014 2. Musculoskelet Disord. 2014 Sep 6;15:298. 3. Ann Rheum Dis. 2014 Aug 12. pii: annrheumdis-2014-205428 4. Molecules CD80/86 Inhibit Osteoclast Differentiation by Inducing the IDO/Tryptophan Pathway. Sci Transl Med. 2014 May 7;6(235):235ra60. 5. Ann Rheum Dis. 2013 Dec 12. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204229. 6. J Bone Miner Res. 2013 Oct 5. 7. Rheumatology (Oxford). 2014 Jan;53(1):65-71. 8. Arthritis Res Ther. 2013 May 27;15(3):R62. 9. Ann Rheum Dis. 2013 Oct;72(10):1733-1738. 10. Ann Rheum Dis. 2013 Apr 30. 11. Ann Rheum Dis. 2013 Apr 26. 12. Nat Med. 2013 May;19(5):608-13. 13. Ann Rheum Dis. 2013 Mar 21. 14. Nat Med. 2013 Mar;19(3):358-63. 15. J Bone Miner Res. 2013 Apr;28(4):936-47. 16. Nature reviews Rheumatology. 2012 Nov;8(11):656-64. 17. Diabetes care. 2013 Feb;36(2):403-9. 18. Autoimmunity. 2012 Dec;45(8):612-9. 19. Ann Rheum Dis. 2013 Aug;72(8):1351-7. 20. Ann Rheum Dis. 2013 Jul;72(7):1176-81. 21. J Bone Miner Res. 2012 Dec;27(12):2442-51. 22. Semin Arthritis Rheum. 2013 Feb;42(4):355-60. 23. Ann Rheum Dis. 2013 Mar;72(3):396-401. 24. J Clin Invest. 2012 Apr 16. pii: 60975 25. Nat Commun. 2012 Mar 13;3:735. 26. Ann Rheum Dis. 2012 Jan 10. 27. Ann Rheum Dis. 2011 Dec 20. 28. JBMR 2012; in press 29. Rheumatol Int. 2011 Nov 16. [Epub ahead of print] 30. Ann Rheum Dis. 2011 Mar 17. 31. Am J Med Sci. 2011 Apr;341(4):269-71. 32. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Mar 1;108(9):3731-6. 33. Ann Rheum Dis. 2010 Oct 11. 34. Am J Med. 2010 Jul;123(7):659-62. 35. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010 Oct;24(5):573-81. 36. Ann Rheum Dis. 2010 Apr 13. 37-43 PHD theses 44-45 Conference Talk <p>14. no. of tables</p> <p>15. no. of figures</p>
<p>16. supplementary notes</p>	
<p>17. presented at (title, place, date)</p> <p>44. 4th International Conference on Osteoimmunology Corfu (Greece) 17.06.2012-22.06.2012 Conference talk „Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin“</p> <p>45. Gordon Research Conference in Biddeford (USA) 20.06.2013 - 30.06.2013. Conference talk „Moonlighting osteoclasts as undertakers of apoptotic cells“</p>	

18. abstract

In our project, we aimed to investigate the interplay between fat tissue and bone with a particular molecular focus on Wnt- and Notch signaling. We demonstrated that inhibition of canonical Wnt signaling by overexpression of the endogenous Wnt antagonist Dkk-1 prevents experimental osteoarthritis in two different murine models. In contrast, the outcome of severely adipose ob/ob mice in experimental osteoarthritis was comparable to wildtype littermates. Pharmacologic or genetic inactivation of Notch signaling, however, exacerbated experimental osteoarthritis. Mechanistically, inhibition of Notch signaling upregulated hedgehog signaling in chondrocytes which has previously been demonstrated to promote progression of osteoarthritis. Those results demonstrate a central role of Wnt- and Notch signaling in the pathogenesis of osteoarthritis und may provide a scientific rational for novel targeted therapies.

19. keywords

Osteoarthritis, notch-signaling, canonical Wnt signaling,Dkk-1

20. publisher

21. price