

E. Märker-Hermann
E. Frauendorf
H. Zeidler
J. Sieper

Pathogenese der ankylosierenden Spondylitis – Mechanismen der Krankheitsentstehung und Chronifizierung

Eingegangen: 6. April 2004
Akzeptiert: 11. Mai 2004

Prof. Dr. med. Elisabeth
Märker-Hermann (✉)
Klinik Innere Medizin IV
Dr. Horst-Schmidt-Kliniken GmbH
Klinikum der Landeshauptstadt
Wiesbaden
Aukammallee 39
65191 Wiesbaden, Germany
Tel.: 06 11/43 64 45
Fax: 06 11/43 64 64
E-Mail: Elisabeth.maerker-hermann@hsk-
wiesbaden.de

Dr. rer. nat. Elke Frauendorf
I. Medizinische Klinik und Poliklinik
der Johannes-Gutenberg-Universität
55101 Mainz, Germany

Prof. Dr. med. Henning Zeidler
Abteilung Rheumatologie
Zentrum Innere Medizin
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover, Germany

Prof. Dr. med. Joachim Sieper
Medizinische Klinik I
Rheumatologie, Charité
Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin, Germany

Pathogenesis of ankylosing spondylitis – mechanisms of disease manifestation and chronicity

■ **Zusammenfassung** Trotz intensiver Forschungsanstrengungen der letzten 3 Jahrzehnte ist es derzeit noch immer ungeklärt, welche genauen Mechanismen der Interaktionen zwischen Wirtsfaktoren (HLA-B27, andere Gene, Zytokinmilieu, T-Zellen) und mikrobiellen Faktoren zur Entwicklung und Chronifizierung einer ankylosierende Spondylitis (AS) führen. Neben der Entschlüsselung immunologischer Prozesse ist es vor allem die Aufklärung von Knocheneubildung und Ankylose, welche Rheumatologen und Histopathologen beschäftigt. Von großen genomweiten Analysen und Kandidatengen-Studien wird erwartet, dass neue, mit AS vergesellschaftete Gene und vor allem auch prognostisch interessante Allele (Aussagen über Chronifizierung, Spontanverlauf, extraskelletale Manifestationen, Schweregrad des AS) gefunden werden.

■ **Summary** Despite intensive research during the last three decades, it is still not clear which precise mechanisms determine the interactions between host factors (HLA-B27 and other genes, cytokines, T lymphocytes) and microbial factors leading to the manifestation and chronicity of ankylosing spondylitis (AS). Rheumatologists and histopathologists have focused their interest on decoding the immune-mediated inflammatory processes and on studying new bone formation and ankylosis. Concerning the genetic basis of AS, there is considerable effort in large genome-wide and candidate gene analyses to discover new genes that are associated with AS. Moreover, such genetic studies could identify genomic regions that determine clinical manifestations and the course of disease.

■ **Schlüsselwörter**
Ankylosierende Spondylitis –
Pathogenese – Genetik –
Immunologie

■ **Key words** Ankylosing
spondylitis – pathogenesis –
genetics – immunology

Einleitung

Die Spondyloarthritiden (SpA) weisen als Krankheitsgruppe eine Reihe klinischer und pathogenetischer Gemeinsamkeiten auf. Als spezifisch und krankheitsdefinierend für die SpA gelten demnach folgende Merkmale: a) Manifestationsorte der SpA sind nicht nur synoviale Strukturen, sondern auch die Entese und der umgebende Knochen; b) das essentielle prädisponierende Gen ist HLA-B27; c) mehrere weitere Gene sind notwendig, damit sich eine SpA entwickeln und chronifizieren kann; d) bestimmte fakultativ intrazelluläre Gram-negative Bakterien können eine reaktive Arthritis, eine akute Form der SpA auslösen; e) ein Teil der chronischen SpA, namentlich auch die ankylosierende Spondylitis (AS) beginnt wahrscheinlich als bakteriell induzierte „reaktive“ Spondyloarthritis [12]. Nach aktuellen ätiopathogenetischen Vorstellungen stehen daher die Interaktionen zwischen Bakterien, der Mucosa des Magen-Darm- oder Urogenital-Traktes, zellulärem Immunsystem und genetischen Faktoren (u.a. HLA-B27) in der Krankheitsentstehung einer AS im Focus des Interesses.

Interaktionen zwischen bakteriellen Erregern, Makrophagen und T-Zellen

Die Bedeutung vorangegangener Infektionen mit gram-negativen, obligat oder fakultativ intrazellulären Bakterien für die Manifestation einer Spondyloarthritis ließ sich bislang lediglich für die reaktiven (Spondylo)-Arthritiden sichern. Zahlreiche epidemiologische Beobachtungen legen jedoch den Schluss nahe, dass bestimmte bakterielle Infektionen in der Lage sind, Schübe einer vorbekannten AS auszulösen oder der ersten Krankheitsmanifestation voranzugehen. So weiß man aus prospektiven finnischen Untersuchungen, dass die reaktive Arthritis nicht wie lange angenommen eine selbst limitierte akute Krankheit ist, sondern dass es nach 15–20 Jahren bei HLA-B27-positiven Patienten zur Entwicklung einer typischen AS oder auch zu chronischen erosiven Arthritiden kommen kann [23]. Die typischen Arthritis-induzierenden Erreger wie Chlamydien, Yersinien, Shigellen und Salmonellen zeichnen sich durch ihre Fähigkeit aus, der Wirts-Immunantwort teilweise zu entgehen, zu persistieren und eine chronische Entzündungsreaktion zu induzieren. In Abhängigkeit von genetischen Faktoren des infizierten Individuums, seiner Zytokinantwort und der Entstehung sekundärer Autoimmunphänomene kommt es zur definitiven Erregerelimination und Ausheilung der Arthritis oder aber zur Entwicklung

einer chronischen SpA bzw. zum Vollbild einer AS. Chlamydien, Yersinien und Salmonellen können Makrophagen infizieren. Für den am besten untersuchten Erreger *C. trachomatis* weiß man, dass er in Makrophagen des subsynovialen Gewebes in metabolisch aktiver Form persistiert [11]. Synoviale Wirts-Lymphozyten vom CD4+ und CD8+ Phänotyp werden von den Arthritis-induzierenden Erregern spezifisch aktiviert, können Zytokine wie TNF- α und IFN- γ sezernieren und infizierte Makrophagen lysieren (Übersicht bei [27]), sind aber dennoch nicht in der Lage, die persistierende bakterielle Infektion effektiv zu kontrollieren. Ein wesentlicher Mechanismus könnte in der Eigenschaft von *C. trachomatis* liegen, Makrophagen-abhängig eine T-Zell-Apoptose zu induzieren, damit der anti-chlamydialen Lymphozytenantwort zu entgehen und intrazellulär zu überleben [16]. Andererseits ist auch denkbar, dass synoviale T-Zell-Klone mit autoreaktiven u.o. kreuzreaktiven Eigenschaften proliferieren, eine chronische Arthritis unterhalten und körpereigenes Gewebe attackieren [13]. Auch bei Patienten mit länger bestehender, aktiver AS fanden sich gehäuft Hinweise auf persistierende Infektionen mit *C. trachomatis* [21] und *Klebsiella pneumoniae* [14, 25, 35].

Rolle des HLA-B27 in der Pathogenese der Spondyloarthritiden

Die AS ist wie die anderen SpAs mit dem Histokompatibilitätsantigen HLA-B27 assoziiert. Die genauen Mechanismen, die der Assoziation zwischen SpA und HLA-B27 zugrunde liegen, sind auch heute, 30 Jahre nach ihrer Erstbeschreibung [5] noch nicht sicher aufgeklärt. Die wichtigsten Arbeitshypothesen zur Rolle des HLA-B27-Moleküls in der Pathogenese der SpA betreffen seine Rolle als Antigen-präsentierendes Molekül mit Induktion einer CD8+ T-Zell-vermittelten Autoimmunität und seine Eigenschaft, andere nicht-klassische Immunreaktionen auszulösen; weiterhin wird HLA-B27 eine Bedeutung in der Modulation von Wirts-Erreger-Interaktion zugeschrieben.

Molekulares Mimikry zwischen bakteriellen Peptiden und Selbst-Peptiden, die von HLA-B27 an CD8+ zytotoxische T-Lymphozyten präsentiert werden (Hypothese des „arthritisgenen Peptids“): Dieses Modell basiert auf der Erkennung von Peptiden durch HLA-B27-restringierte zytotoxische T-Zellen. Eine SpA wäre nach dieser Hypothese Folgekrankheit einer durch T-Lymphozyten vermittelten Reaktion gegen „arthritisgene“ Peptide. Solche Peptide müssten in den befallenen Geweben (Gelenke, Wirbelsäule, Uvea) vorkommen oder dort überexprimiert sein

und gleichzeitig spezifisch durch das HLA-B27-Molekül gebunden und an CD8+ T-Zellen präsentiert werden. Diese Hypothese wird unterstützt durch die Tatsache, dass zwei HLA-B27-Subtypen, HLA-B*2706 und HLA-B*2709, nicht oder nur gering mit dem Auftreten einer ankylosierenden Spondylitis assoziiert sind [18]. Die genannten Subtypen unterscheiden sich nur in einer bzw. zwei Aminosäuren am Boden der Peptid-bindenden Grube von den mit der Krankheit assoziierten HLA-B27-Typen, so dass in der Tat ein möglicherweise „arthritogenes Peptid“ von diesen HLA-B27-Typen nicht präsentiert werden kann. Im Falle der reaktiven Arthritis konnte gezeigt werden, dass CD8+ T-Zellen mit Spezifität für das auslösende Bakterium (*Yersinia* oder *Salmonella*) und autoreaktive T-Zellen in der Synovia detektierbar sind [13]. Weiterführende Studien unserer Arbeitsgruppen identifizierten verschiedene Peptide aus *C. trachomatis* [19] und *Y. enterocolitica* [38] sowie ein autoantigenes B27-Peptid [10], welche in zellulären Immunreaktionen von erkrankten Patienten im Zusammenhang mit dem HLA-B27 erkannt werden. Das aus der schweren Kette des HLA-B27-Moleküls abgeleitete nonamere Peptid LRRYLENGK weist Aminosäurehomologien mit Enterobakterien auf, wird zudem durch HLA-B27 gebunden [36] und an CD8+ T-Lymphozyten präsentiert [10]. Dieses autoreaktive Peptid war in einer ex vivo Studie das einzige von verschiedenen HLA-B27-bindenden Peptiden, das signifikant häufiger von AS-Patienten erkannt wurde als von HLA-B27-positiven gesunden Individuen [10]. Andere Peptide aus der Sequenz des HLA-B27-Moleküls sind in der Lage, gamma-delta-T-Zellen HLA-B27-positiver Bechterew-Patienten zu stimulieren [26]. Interessante Autoantigene dürften zudem aus dem Knorpel stammen. Hier kommen neben Kollagenen vorwiegend die Proteoglykane in Frage. Eine kanadische Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass in der Balb/c-Maus das Aggrecan, speziell die G1-Domäne des Aggrecans eine Spondylitis mit peripherer Arthritis auslösen kann, die sowohl der menschlichen AS als auch der rheumatoiden Arthritis ähnelt [33, 39]. In der Tat lässt sich in der Mehrzahl der Patienten mit AS sowohl auf CD4- als auch auf CD8-T-Zellebene eine deutliche Antwort auf das Aggrecan G1-Protein nachweisen [40].

Das HLA-B27-Molekül neigt zur „Fehlfaltung“ seiner schweren Kette (HC) mit der Folge einer intrazellulären Akkumulation schwerer Ketten und der Bildung ungewöhnlicher Homodimere: In jüngster Zeit mehrten sich experimentelle Daten, die dem HLA-B27 weitere komplexe Eigenschaften in der Krankheitsentstehung zuschreiben, die über seine antigenpräsentierende Funktion (Abb. 1a) hinausgehen. Schwere Ketten (heavy chains, HC) des HLA-B27-Moleküls

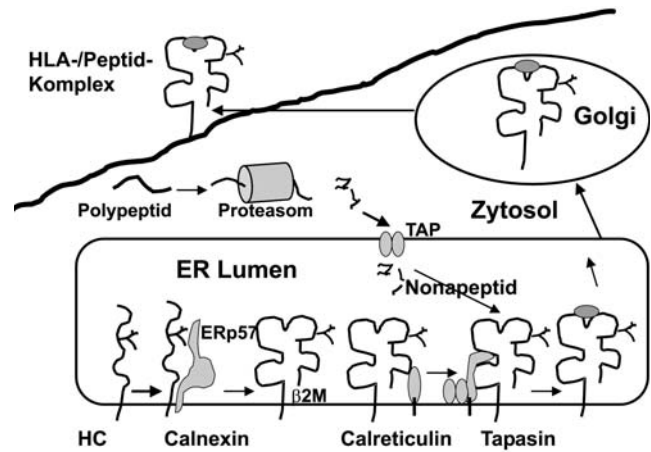


Abb. 1a Physiologischer Prozess der Synthese und Faltung einer schweren Kette (heavy chain, HC) eines HLA-Klasse I-Moleküls im endoplasmatischen Retikulum (ER). Nach non-kovalenter Bindung eines beta-2-Mikroglobulin-Moleküls (beta2M) im Lumen des ER werden korrespondierende Nonapeptide, die über das Proteasom/TAP-System prozessiert wurden, in der Antigen-bindenden Grube des HLA-Moleküls gebunden und über den Golgi-Apparat schließlich stabil an der Zelloberfläche exprimiert

(B27-HC) weisen die Besonderheit auf, dass sie im Gegensatz zu anderen HLA-B-Molekülen häufig fehlgefaltet werden, im endoplasmatischen Retikulum akkumulieren und im Zytosol degradiert werden [31]. Diese Eigenschaft von HLA-B27 könnte pathogenetische Relevanz haben, da eine Protein-Fehlfaltung intrazelluläre Signaltransduktionswege beeinflussen kann [6]. Eine Fehlfaltung und intrazelluläre Überladung freier Ketten des HLA-B27-Moleküls würde in der Folge eine Stress-Antwort („endoplasmic reticulum overload response“) und Aktivierung von NF-kappaB auslösen (Abb. 1b). Dies wiederum initiiert die Synthese pro-inflammatorischer Zytokine in Monozyten und Makrophagen. Zudem können je zwei schwere Ketten des HLA-B27-Homodimere bilden, die nicht mit beta-2-Mikroglobulin assoziiert sind. HLA-B27 besitzt einen unpaaren Cystein-Rest (Cys67) in der extrazellulären alpha-1-Domäne, und freie B27-HC bilden über Disulfidbrücken in Abhängigkeit von diesem Cys67-Rest stabile Homodimere aus, die auch an der Zelloberfläche – neben freien B27-HC – exprimiert werden [1, 7] (Abb. 1c). Diese HC-Dimerisierung eines HLA-Moleküls scheint einzigartig für das HLA-B27 zu sein und könnte mit „unkonventionellen“ T-Zell- und NK-Zell-Stimulationen vergesellschaftet sein (Übersicht bei [37]). So werden z.B. zytotoxische CD4+CD28-T-Zellen mit funktionellen NK-Eigenschaften als Liganden für B27-HC-Dimere diskutiert [8].

HLA-B27 moduliert die Erreger-Wirts-Interaktion und begünstigt das Überleben gram-negativer Arthritis-auslösender Bakterien: HLA-B27 beeinflusst die intrazelluläre Signalübertragung und die Aktivierung

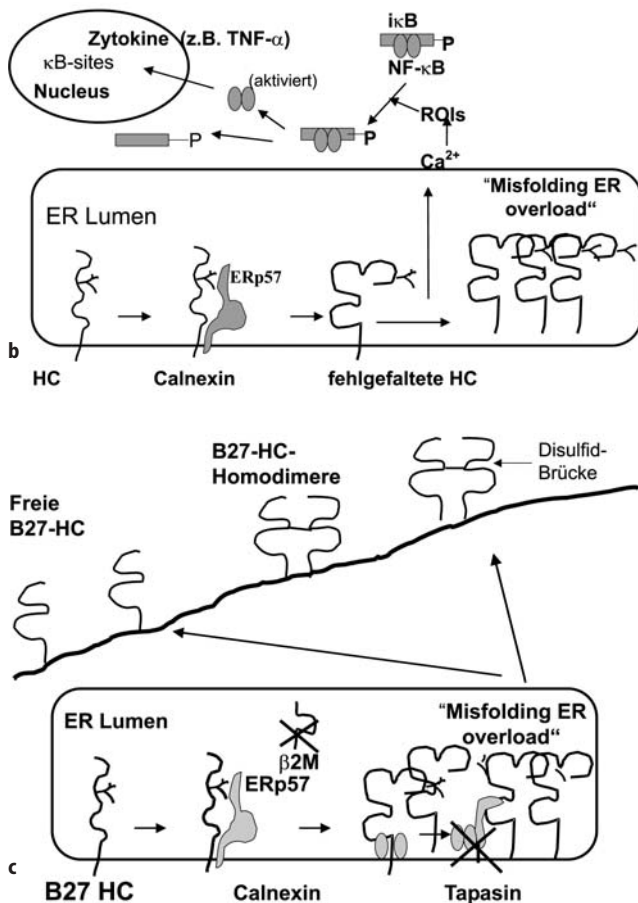


Abb. 1b,c Die schwere Kette des HLA-B27-Moleküls (B27-HC) neigt zur Fehlfaltung, was zur Folge hat, dass β 2M und Peptide im Lumen des ER nicht gebunden werden können und fehlgefaltete HC im ER akkumulieren („Misfolding ER overload“). Eine solche Überladung des ER kann eine Stressantwort mit Stimulation pro-inflammatorischer Zytokine wie TNF- α induzieren **b**. Darüber hinaus kommt es zur stabilen Expression freier HC an der Zelloberfläche und unter Ausbildung einer Disulfidbrücke zur Entstehung von HC-Homodimeren, die ebenfalls an der Zelloberfläche exprimiert und nachgewiesen werden können **c**

früher Gene in Epithelzellen [12]. Zudem produzieren HLA-B27-transfizierte Zellen signifikant weniger Stickoxid (NO) als Kontrolltransfektanten [20], so dass das Überleben und die intrazelluläre Persistenz intrazellulärer Bakterien verlängert wird.

Andere genetische Faktoren neben HLA-B27

Durch Zwillingsstudien konnten wichtige Erkenntnisse zur Rolle von Genen in der Pathogenese der AS gewonnen werden. So beträgt die Konkordanzrate für monozygote Zwillinge bezüglich des Auftretens einer AS 63%, für dizygoten 12,5% und für HLA-B27-positive dizygoten Zwillinge ebenfalls nur 23%.

Aufgrund dieser Befunde nimmt man an, dass der genetische Anteil an der Pathogenese der AS bis zu 90% beträgt und der Anteil des HLA-B27 an dem gesamten genetischen Einfluss nur bei ca. einem Drittel liegt [3].

Genomweite Untersuchungen stehen für die AS und andere SpA noch am Anfang und werden derzeit in Europa (England und Frankreich) sowie in Nordamerika (USA/Kanada) durchgeführt. Die Major Histocompatibility Region (MHC/HLA)-Region auf Chromosom 6 wurde einheitlich als wichtiger prädisponierender Faktor bestätigt, wobei ein Marker in der Nähe der TNF- α -Gene am stärksten gekoppelt war. In dem britischen Kollektiv von AS-Patienten wurden mit der AS gekoppelte DNA-Regionen auf Chromosom 2q in der Nachbarschaft des Interleukin-1 (IL-1)- und des IL-1-Rezeptorantagonisten (IL-1RA)-Gens und auf den Chromosomen 10, 16 und 19 identifiziert, wohingegen die französische Arbeitsgruppe die stärkste genetische Kopplung auf Chromosom 14 lokalisierte (Übersicht bei [12]). Brown und Mitarbeiter beschrieben kürzlich, dass eine umschriebene Anzahl von Genen, die nicht im MHC lokalisiert sind, bestimmte Formen des Krankheitsverlaufs und der Krankheitsmanifestation der AS kontrolliert. Das Alter bei Erstmanifestation war in dieser Studie mit einem Genabschnitt auf Chromosom 11p assoziiert und eine hohe Krankheitsaktivität mit einer Region auf Chromosom 18p [4].

Andere methodische Ansätze zur Identifikation „neuer“, mit AS assoziierter Gene bedienen sich der Technik der Kandidatengen-Analyse. Der Kandidatengen-Analyse liegt ein pathogenetisches Konzept zugrunde, welches einem bestimmten Genprodukt (z.B. einem Zytokin oder einem Hormon) eine Bedeutung in der Krankheitsentstehung zuschreibt. Ein solches Genprodukt ist TNF- α , welches eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der SpA spielt. Zwei Studien an deutschen und schottischen Patienten mit AS fanden übereinstimmend eine deutliche Reduktion der Häufigkeit des TNF308A-Polymorphismus unter SpA-Patienten im Vergleich zu HLA-B27 positiven, gesunden Kontrollen [19, 29]. Genotyp-Phänotyp-Korrelationen aus einer anderen deutschen Studie kamen zu dem Schluss, dass die Promotorvariante TNF308A oder ein anderes assoziiertes Gen mit erhöhter TNF-Produktion vergesellschaftet ist und als ein „protektiver“ Haplotyp anzusehen sei [34]. Durch Analyse von Mikrosatelliten- und Promotorpolymorphismen des IL-10-Gens konnten zudem Mikrosatelliten-Allele identifiziert werden, die in einem prospektiv beobachteten finnischen Kollektiv von Patienten mit reaktiver Arthritis entweder mit Schutz vor Erkrankung oder mit Chronifizierung einer ehemals akuten SpA assoziiert waren [17].

Entzündliche Darmveränderungen und Spondyloarthritis

Ein Zusammenhang zwischen entzündlichen Darmschleimhautveränderungen und der Entstehung von SpA lässt sich nicht allein im Falle der akuten reaktiven Arthritis (Yersinia, Salmonella, Shigella, Campylobacter) oder extraintestinaler Manifestationen von M. Crohn und Colitis ulcerosa nachweisen. Vielmehr zeigten wiederholte Ileokoloskopien bei Patienten mit anfangs undifferenzierten SpA, dass persistierende chronische Entzündungen des terminalen Ileums (histologisch M. Crohn-artige Läsionen und T-Zellinfiltrate) eng mit der Entwicklung einer typischen Spondylitis ankylosans und chronischer peripherer Arthritis assoziiert waren [32]. Die entzündliche Darmerkrankung hingegen war bei diesen Patienten mit chronischen SpA nur in den wenigsten Fällen klinisch manifest [22]. Hinsichtlich der Pathogenese der Gelenkentzündung wird vermutet, dass die Integrität der entzündeten Darmmucosa gestört ist und eine Antigenämie von Fremdanthigenen begünstigt wird. Zudem könnten T-Zellen in der Darmmucosa nach antigenspezifischer Stimulationen klonal expandieren, in den Peyerschen Plaques zu Memory-T-Zellen differenzieren, dabei spezifische Adhäsionsmoleküle akquirieren und zwischen Darm und Synovium rezirkulieren. In der Tat lassen mehrere aktuelle Studien den Schluss zu, dass eine solche Darm-Synovium-Migration aktivierter T-Zellen auch in vivo existiert. Kürzlich gelang die direkte Isolation identischer, d.h. aus einem Klon abstam-

mender T-Lymphozyten sowohl im Darm als auch im entzündeten Gelenk eines Patienten mit SpA [28].

Enthesitis, Knochenneubildung und Ankylose

Enthesitiden, also Entzündungsreaktionen an den Insertionen von Bändern, Sehnen und Gelenkkapseln, die in vielen Fällen in einen Prozeß der Knochenneubildung einmünden, sind pathognomonisch für die Krankheitsgruppe der SpA [30]. Es wird vermutet, dass Zytokine wie TNF- α [2], TGF- β und Bone morphogenetic proteins (BMPs) eine wichtige pathogenetische Rolle im Prozess der Knochenneubildung bei AS spielen. Erste Untersuchungen zur Expression von TGF β , verschiedenen BMPs und ihrer Rezeptoren durch humane Synoviofibroblasten lassen die Vermutung zu, dass proinflammatorische Zytokine in unterschiedlicher Weise TGF β und BMPs hoch- oder herunterregulieren, welches differentiell zu vermehrter Apoptose, Chondrogenese oder Knochenneubildung führen kann. BMPs haben im Vergleich zu TGF β eine nur geringe chondrogene Potenz, wirken aber osteogen in humanen Synoviozyten [24]. Es muss diskutiert werden, ob Knochenneubildung, metaplastische Ossifikationen und Ankylose der AS an vorhergehende Entzündungen gebunden sind oder ob Inflammation und Knochenneubildung voneinander unabhängige Prozesse bei der AS darstellen [9].

Literatur

1. Allen RL, O'Callaghan CA, McMichael AJ, Bowness P (1999) Cutting edge: HLA-B27 can form a novel beta 2-microglobulin-free heavy chain homodimer structure. *J Immunol* 162:5045-5048
2. Braun J, Bollow M, Neure L, Seipelt E, Seyrekbasan F, Herbst H, Eggens U, Distler A, Sieper J (1995) Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 38:499-505
3. Brown MA, Kennedy LG, MacGregor AJ, Dark C, Duncan E, Shatford JL, Taylor A, Calin A, Wordsworth P (1997) Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum* 40:1823-1828
4. Brown MA, Brophy S., Bradbiry L, Hamersma J, Timms A, Laval S, Cardon L, Calin A, Wordsworth BP (2003) Identification of major loci controlling clinical manifestations of ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 48:2234-2239
5. Brewerton DA, Hart FD, Nichols A, Caffrey M, James DCO, Sturrock RD (1973) Ankylosing spondylitis and HL-A27. *Lancet*, pp 904-907
6. Colbert RA (2000) HLA-B27 misfolding and spondyloarthropathies: not so groovy after all? *J Rheumatol* 27:1107-1109
7. Dangoria NS, DeLay ML, Kingsbury DJ, Mear JP, Uchanska-Ziegler B, Ziegler A, Colbert RA (2002) HLA-B27 misfolding is associated with aberrant intermolecular disulfide bond formation (dimerization) in the endoplasmic reticulum. *J Biol Chem* 277:23459-23468
8. Duftner C, Goldberger C, Falkenbach A, Würzner R, Falkensammer B, Pfeiffer KP, Maerker-Hermann E, Schirmer M (2003) Prevalence, clinical relevance and characterization of circulating cytotoxic CD4+CD28-T cells in ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther* 5:R292-300
9. Fassbender HG (1994) Inflammatory reactions in arthritis. 4.4 Seronegative spondylarthritides (SSA) In: Davies ME, Dingle JT (Hrsg) Immunopharmacology of joints and connective tissue. Academic press London, San Diego, New York, Boston, Sydney, Tokyo, Toronto, p 188-193
10. Frauendorf E, von Goessel H, May E, Märker-Hermann E (2003) HLA-B27-restricted T cells from patients with ankylosing spondylitis recognize peptides from B*2705 that are similar to bacteria-derived peptides. *Clin Exp Immunol* 143:351-359

11. Gérard H C, Köhler L, Branigan PJ, Zeidler H, Schumacher HR, Hudson AP (1998) Viability and gene expression in *Chlamydia trachomatis* during persistent infection of cultured human monocytes. *Med Microbiol Immunol* 187:115–120
12. Granfors K, Märker-Hermann E, de Keyser F, Khan MA, Veys E, Yu DTY (2002) The Cutting edge of spondyloarthritis research in the millennium. *Arthritis Rheum* 46:606–613
13. Hermann E, Yu DTY, Meyer zum Büschenfelde K-H, Fleischer B (1993) HLA-B27-restricted CD8 T cells derived from synovial fluids of patients with reactive arthritis and ankylosing spondylitis. *Lancet* 342:646–650
14. Hermann E, Sucké B, Droste U, Meyer zum Büschenfelde K-H (1995) *Klebsiella pneumoniae* reactive T cells in ankylosing spondylitis (AS) – Comparison with HLA-B27+ healthy control subjects in a limiting dilution study and determination of the specificity of synovial fluid T cell clones. *Arthritis Rheum* 38:1277–1282
15. Höhler T, Schäper T, Schneider PM, Meyer zum Büschenfelde KH, Märker-Hermann E (1998) Association of different tumor necrosis factor alpha promoter allele frequencies with ankylosing spondylitis in HLA-B27 positive individuals. *Arthritis Rheum* 41:1489–1492
16. Jendro MC, Deutsch T, Körber B, Köhler L, Kuipers JG, Krausse-Opatz B, Westermann J, Raum E, Zeidler H (2000) Infection of human monocyte-derived macrophages with *Chlamydia trachomatis* induces apoptosis of T cells: a potential mechanism for persistent infection. *Infect Immun* 68:6704–6711
17. Kaluza W, Leirisalo-Repo M, Märker-Hermann E, Westman P, Reuss E, Hug R, Mastrovic K, Stradmann-Bellinghaus B, Granfors K, Höhler T (2001) IL-10G-microsatellites mark promoter haplotypes associated with protection against development of reactive arthritis in Finnish patients. *Arthritis Rheum* 44:1209–1214
18. Khan MA (2000) HLA-B27 polymorphism and association with disease. *J Rheumatol* 27:1110–1114
19. Kuon W, Holzhutter HG, Appel H, Grolms M, Kollnberger S, Traeder A, Henklein P, Weiss E, Thiel A, Lauster R, Bowness P, Radbruch A, Kloetzel PM, Sieper J (2001) Identification of HLA-B27-restricted peptides from the *Chlamydia trachomatis* proteome with possible relevance to HLA-B27-associated diseases. *J Immunol* 167:4738–4746
20. Laito P, Virtala M, Salmi M, Pellinemi LJ, Yu DTY, Granfors K (1997) HLA-B27 modulates intracellular survival of *salmonella enteritidis* in human monocytic cells. *Eur J Immunol* 27:1331–1338
21. Lange U, Berliner M, Ludwig M, Schiefer HG, Teichmann J, Weidner W, Schmidt KL (1998) Ankylosing spondylitis and infections of the female urogenital tract. *Rheumatol Int* 17:181–184
22. Leirisalo-Repo M, Turunen U, Stenman S, Helenius P, Seppala K (1994) High frequency of silent inflammatory bowel disease in spondyloarthritis. *Arthritis Rheum* 37:23–31
23. Leirisalo-Repo M, Laasila K, Heenius P, Nissilä M (1996) Epidemiology and prognostic features of ReA. *Ann Rheum Dis* 55:576–577
24. Lories R, Verschueren P, Luyten FP (2000) Bone morphogenetic protein signaling: Potential role in new bone formation/ankylosis in the spondyloarthritis. *J Rheumatol* 27 (Suppl 59):21 (Abstract)
25. Mäki-Ikola O, Nissila M, Lehtinen K, Leirisalo-Repo M, Toivanen P, Granfors K (1995) Antibodies to *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis* in the sera of patients with axial and peripheral form of ankylosing spondylitis. *Br J Rheumatol* 34:413–417
26. Märker-Hermann E, Meyer zum Büschenfelde KH, Wildner G (1997) HLA-B27-derived peptides as autoantigens for T lymphocytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 40:2047–2054
27. Märker-Hermann E, Schwab P (2000) T-cell studies in the spondyloarthritis. *Curr Rheumatol Reports* 2:297–305
28. May E, Märker-Hermann E, Wittig BM, Zeitz M, Meyer zum Büschenfelde K-H, Duchmann R (2000) Identical T Cell expansions in the colon mucosa and the synovium of a patient with enterogenic spondyloarthritis. *Gastroenterology* 119:1745–1750
29. McGarry F, Walker R, Sturrock R, Field M (1999) The -308.1 polymorphism in the promoter region of the tumor necrosis factor gene is associated with ankylosing spondylitis independent of HLA-B27. *J Rheumatol* 26:1110–1116
30. McGonagle D, Gibbon W, Emery P (1998) Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet* 352:1137–1140
31. Mear JP, Schreiber KL, Munz C, Zhu X, Stevanovic S, Rammensee HG, Rowland-Jones SL, Colbert RA (1999) Misfolding of HLA-B27 as a result of its B pocket suggests a novel mechanism for its role in susceptibility to spondyloarthropathies. *J Immunol* 163:6665–6670
32. Mielants H, Veys E, Cuvelier C, De Vos M (1996) Course of gut inflammation in spondyloarthropathies and therapeutic consequences. *Baillire Clin Rheumatol* 10:147–164
33. Poole AR (1998) The histopathology of ankylosing spondylitis: are there unifying hypotheses? *Am J Med Sci* 316:228–233
34. Rudwaleit M, Siebert S, Yin Z, Eick J, Thiel A, Radbruch A, Sieper J, Braun J (2001) Low T cell production of TNF-alpha and IFN-gamma in ankylosing spondylitis: its relation to HLA-B27 and influence of the TNF-308 gene polymorphism. *Ann Rheum Dis* 60:36–42
35. Sahly H, Kekow J, Podschun R, Schaff M, Gross WL, Ullmann U (1994) Comparison of the antibody responses to the 77 *Klebsiella* capsular types in ankylosing spondylitis and various rheumatic diseases. *Infect Immun* 62:4838–4843
36. Scofield RH, Kuriem B, Gross T, Warren WL, Harley JB (1995) HLA-B27 binding of peptide from its own sequence and similar peptides from bacteria: implications for spondyloarthropathies. *Lancet* 345:1542–1544
37. Turner MJ, Colbert RA (2002) HLA-B27 and pathogenesis of spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheumatol* 14:367–372
38. Ugrinovic S, Mertz A, Wu P, Braun J, Sieper J (1997) A single nonamer from the Yersinia 60-kDa heat shock protein is the target of HLA-B27-restricted CTL response in Yersinia-induced reactive arthritis. *J Immunol* 159:5715–5723
39. Zhang Y, Guerassimov A, Leroux JY, Cartman A, Webber C, Lalic R, de Miguel E, Rosenberg LC, Poole AR (1998) Arthritis induced by proteoglycan aggrecan G1 domain in BALB/c mice. Evidence for T cell involvement and the immunosuppressive influence of keratan sulfate on recognition of T and B cell epitopes. *J Clin Invest* 101:1678–1686
40. Zou JX, Yiping Z, Thiel A, Rudwaleit M, Shi SL, Radbruch A, Poole R, Braun J, Sieper J (2004) Predominant cellular immune response to the cartilage autoantigenic G1 aggrecan in ankylosing spondylitis and rheumatoid arthritis. *Rheumatology in press*