

**Redaktion**

A. Radbruch, Berlin  
 H. Schulze-Koops, München

R. Engelmann · B. Müller-Hilke

Institut für Immunologie der Medizinischen Fakultät, Universität Rostock

# Antikörper gegen citrullinierte Peptidantigene in Klinik und Forschung

Der Nachweis von Autoantikörpern ist in der Autoimmundiagnostik seit vielen Jahren unverzichtbar. Mittels indirekter Immunfluoreszenz, standardisierter ELISA oder Immunoblots können sowohl die Autoantikörper selbst als auch ihre Titer schnell und mit relativ geringem Aufwand bestimmt werden.

Für die Diagnose der rheumatoiden Arthritis (RA) werden verschiedene Autoantikörper herangezogen, von denen der Rheumafaktor (RF) als erster beschrieben wurde und seit 1988 Bestandteil der revidierten Klassifikationskriterien des "American College of Rheumatology" (ACR) für die RA ist. Weitere Beschreibungen von RA-spezifischen Autoantikörpern folgten im Jahre 1964 mit dem durch indirekte Immunfluoreszenz an Mundschleimhautzellen nachgewiesenen antiperinukleären Faktor (APF), im Jahre 1979 mit dem an Schnitten des Rattenösophagus identifizierten Antikeratinantikörper (AKA) und 1994 mit dem wegen des Indexpatienten Savoie als Anti-Sa bezeichneten Antikörper.

Erst Ende der 1990er Jahre wurde citrulliniertes Filagrin, ein Filament aggregierendes und mit Keratin assoziiertes Protein, als gemeinsames Antigen von APF und AKA identifiziert [1, 2]. Von citrulliniertem Filagrin abgeleitete Peptide wurden dann für die erste Generation von Assays gegen zyklisch citrullinierte Peptide (CCP1) genutzt. Allerdings fanden diese keine große Verbreitung. Um die Spezifität für die RA zu steigern und das Epitop besser zu präsentieren, wurden die beiden im CCP1 verwendeten Peptide nochmals verändert und mittels Disulfidbrücke zyklisiert. Dieser CCP2 wird heute am häufigsten eingesetzt.

Der Anti-Sa-Antikörper detektiert im Western Blot von Lysaten aus humanen Milz-, Plazenta- und Synovialgeweben eine Bande um etwa 50 kDa, die 2004 als citrulliniertes Vimentin identifiziert wurde. Da das für die RA spezifische Autoantigen Vimentin aber nicht nur Citrullinierungen, sondern auch Mutationen [3] enthält, werden vom mutierten citrullinierten Vimentin (MCV) abgeleitete Peptide in einem neueren Assay verwendet, der 2006 auf den Markt gekommen ist und seitdem an Bedeutung gewinnt.

## Bedeutung der Citrullinierung

Citrullin ist eine posttranslationale Modifikation der Aminosäure Arginin, bei der die endständige, positiv geladene Aminogruppe des Arginins abgespalten wird (Deiminierung). Dadurch verliert das Protein an dieser Stelle seine Ladung, was wiederum die intramolekularen Wechselwirkungen und die Tertiärstruktur des betroffenen Proteins so verändern kann, dass es anfälliger für Degradationen wird [4]. Möglicherweise verändern sich aber auch intermolekulare Wechselwirkungen, da citrullinierte Peptide im HLA-DRB1\*0401 transgenen Mausmodell besser präsentiert werden können als nicht-modifizierte [5].

■ Für die RA ist das Auftreten der Antikörper gegen citrullinierte Peptidantigene (ACPA) spezifisch, nicht aber die Citrullinierung selbst.

So werden citrullinierte Peptide auch bei physiologischen Prozessen wie z. B. der Keratinisierung der Haut und der Gen-

regulation durch Histonmodifikation gebildet [4]. Anders bei der multiplen Sklerose, bei der citrulliniertes Myelinbasiertes Protein gefunden wurde und deswegen die Citrullinierung mit pathologischen Prozessen assoziiert wird [6].

An der eigentlichen Citrullinierungsreaktion sind kalziumabhängige Peptidylarginindeiminasen (PADI) beteiligt, von denen im Menschen bisher 5 Typen beschrieben wurden: PADI1 bis PADI4 und PADI6, welche ein gewebsspezifisches Expressionsmuster aufweisen. Da bisher ausschließlich PADI2 und PADI4 im entzündeten Synovium beschrieben wurden, wird vermutet, dass sie im Rahmen einer RA hauptsächlich für die Citrullinierung von synovialen Proteinen verantwortlich sind [7]. Die Rolle von PADI4 wird zusätzlich durch die genetische Assoziation mit der RA unterstrichen, die allerdings in der asiatischen Bevölkerung stärker ausgeprägt ist als in der kaukasischen. Bemerkenswert ist ebenfalls das kürzlich beschriebene RA-spezifische Auftreten von Anti-PADI4-Antikörpern [8].

## Vergleich serologischer Marker und Assays in der RA-Diagnostik

Seit seiner Entdeckung etablierte sich der RF als primärer Labortest für die Diagnose der RA. Er wird in 70–90% aller RA-Seren gefunden. Da der RF aber auch im Serum von Patienten mit Sjögren-Syndrom, systemischem Lupus erythematodes, Sharp-Syndrom, systemischer Sklerose, Polymyositis/Dermatomyositis, Kryoglobulinämie sowie Hepatitis C auftreten kann, erreicht er nur eine mittlere Spezifität von 81% [9].

**Tab. 1** Vergleich der Sensitivität und Spezifität verschiedener Autoantikörper bei RA

	Spezifität	Sensitivität	
		Frühe RA	Etablierte RA
RF	81%	28%	59–79% <sup>c</sup>
Anti-CCP2	92–99%	58%	55–72%
Anti-MCV	79–95%	71%	59–76%
Schnelltest Anti-MCV	100% <sup>a</sup>	72% <sup>a</sup>	
IgM-RF	80–95% <sup>b</sup>	60–80% <sup>b</sup>	
IgA-RF	84% <sup>b</sup>	44% <sup>b</sup>	
IgM-anti-CCP2	92%	45%	
IgA-anti-CCP2	96%	53%	

<sup>a</sup> [14]; <sup>b</sup> [17]; <sup>c</sup> [18].

Hier sind die ACPA klar überlegen: Im direkten Vergleich weisen Anti-CCP2-Antikörper eine Spezifität zwischen 92% und 99% und Anti-MCV-Antikörper zwischen 79% und 95% auf. Obwohl der CCP2-Assay in allen Studien spezifischer als der MCV-Assay erscheint, ist es bei der Sensitivität tendenziell umgekehrt: Sie beträgt beim MCV-Assay 59–76%, beim CCP2-Assay 55–72% [10][11][12].

Über die etablierten IgG-ACPA-Tests hinaus sind mittlerweile Arbeiten erschienen, die spezifische Immunglobulin- (Ig-) Isotypen untersuchten. Hierbei sind die Spezifitäten von IgM- und IgA-anti-CCP2 von 91,6% bzw. 95,8% mit den Werten für Gesamt-Ig vergleichbar, während die Sensitivitäten mit 44,5% bzw. 52,9% leicht darunter liegen [13].

➤ **Therapieziel bei RA-Patienten ist es, irreversible Gelenkschäden zu vermeiden**

Zusätzlich zu dem bekannten MCV-ELISA ist seit einiger Zeit auch ein Blutschnelltest verfügbar, der parallel Anti-MCV-Antikörper und den RF nachweist. Dieser Schnelltest besitzt eine Spezifität von nahezu 100%, sowohl im Vergleich mit gesunden Kontrollen (n=200) als auch mit Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen (n=122). Die Sensitivität (Anzahl RA-Patienten: 108) für den Anti-MCV-Nachweis liegt hier bei 71,6%, für den IgG-RF beträgt sie 64,4% [14].

Ein ganz wesentliches Therapieziel bei Patienten mit RA liegt darin, irreversible Gelenkschäden und die daraus resultierenden Einschränkungen der Patienten zu vermeiden. Damit geht die Forderung nach einer gesicherten frühen Diagnose und einer möglichst frühen und aggressiven therapeutischen Intervention [15] einher. Hier besitzen ACPA ebenfalls Vorteile gegenüber dem RF: Nielen et al. [16] konnten zeigen, dass RF zwar vor den ersten Symptomen messbar sind, Anti-CCP-Antikörper jedoch bis zu 14 Jahren vor Krankheitsbeginn nachgewiesen werden können. Eine aktuelle Studie beschreibt für den CCP2-Test zum Zeitpunkt der Diagnose eine Sensitivität von 57,9%, die an die Werte bei etablierter RA heranreicht. Gleiches gilt für die Sensitivität des MCV-Tests zum Zeitpunkt der Diagnose, hier werden 70,7% erreicht. Die Spezifität betrug für beide ACPA-Assays etwa 95% [10]. ■ **Tab. 1** vergleicht die Spezifität und Sensitivität von RF und verschiedenen ACPA (neuere RA-spezifische Autoantikörper: ■ **Infobox 1**).

**ACPAs zum Monitoring von Krankheits- und Therapieverlauf**

Serologische Marker sind aber nicht nur für die Frühdiagnostik von Bedeutung. Es wird auch nach geeigneten Biomarkern gesucht, die eine frühe Prognose über den zu erwartenden Verlauf der RA erlauben und damit die Therapieentscheidung leiten können. Diesbezüglich ist belegt, dass sowohl Anti-MCV- als auch Anti-CCP-positive Patienten einen deutlich aggressiveren Verlauf inklusive erosiver Schäden entwickeln als dies bei ACPA-negativen Patienten der Fall ist [10][19]. Für den Sharp-Score konnte eine Korrelation mit dem Anti-CCP-Titer gezeigt werden [20].

Hinsichtlich der Korrelation beider Antikörpertiter mit Parametern der Krankheitsaktivität ist das Bild weniger eindeutig. Während anti-CCP2-positive Patienten einen höheren DAS 28 ("Disease Activity Score") aufweisen als anti-CCP2-negative, gibt es keine klare Korrelation der Anti-CCP2-Titer mit dem DAS 28, den Spiegeln des C-reaktiven Proteins (CRP) oder der Erythrozyten-Sedimentationsrate (BSG; [3]). Es

gilt allerdings zu bedenken, dass CCP2 kein natives Antigen darstellt und somit nicht ausgeschlossen werden kann, dass es weitere Antikörper gegen citrullinierte Antigene gibt, die native Antigene erkennen und tatsächlich mit Krankheitsparametern korrelieren. Derzeit scheinen beispielsweise Anti-MCV-Antikörper eher geeignet, um Aktivitätsparameter abzuschätzen [10][19].

Korrelationen zwischen Anti-CCP bzw. Anti-MCV auf der einen und extraartikulären Manifestationen und Krankheitsdauer auf der anderen Seite konnten bisher nicht gezeigt werden [10][21].

➤ **Für das Monitoring von Therapieverläufen sind ACPA nur bedingt geeignet**

Für das Monitoring von Therapieverläufen sind ACPA nach bisherigen Erkenntnissen ebenfalls nur bedingt geeignet. In Studien zur Anti-TNF- $\alpha$ -Therapie wurde gezeigt, dass Anti-CCP-Titer im Verlauf der Behandlung – trotz ACR-Response – weitgehend konstant bleiben, wohingegen die IgM-RF-Titer um 20–65% abfallen [22]. Die Veränderung der Autoantikörpertiter unter CD20-Depletion scheinen vergleichbar: Der IgM-RF-Titer sinkt bei Respondern, während die Anti-CCP-Antikörper-Titer unverändert bleiben. Allerdings liegen zur Rituximab-Therapie erst 3 Studien vor, so dass diese Ergebnisse noch mit Vorsicht zu interpretieren sind [23].

Alternative Versuche, ACPA für das Therapiemonitoring nutzbar zu machen, beziehen die verschiedenen Immunglobulin-Subklassen der ACPA mit ein. So konnte unter Infliximab- und Adalimumab-Therapie eine Reduktion von ACPA des IgG4-Subtyps nachgewiesen werden [24]. Ein weiterer vielversprechender Ansatz ergibt sich aus dem Epitop-Mapping. Kennt man die genauen Epitope des vom Patientenserum erkannten Autoantigens, können diese gezielt untersucht werden: So wurde bei Verwendung von linearen MCV-Peptiden für Responder einer Rituximab-Therapie eine Abnahme der Anti-MCV-Antikörpertiter um etwa 80% gezeigt [25].

■ **Abb. 1 a, b** veranschaulicht das überlappende Auftreten von Anti-CCP2-

### Infobox 1 RA-spezifische Autoantikörper

- ACPA: Antikörper gegen citrullinierte Peptidantigene
- AKA: Antikeratinantikörper
- Anti-CCP: Antikörper gegen zyklisch citrullinierte Peptide
- Anti-MCV: Antikörper gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin
- Anti-Sa: Antikörper gegen citrulliniertes Vimentin, die erstmals am Indexpatienten Savoie beschrieben wurden
- APF: antiperinukleärer Faktor
- RF: Rheumafaktor

und Anti-MCV-Antikörpern sowie RF. Zusätzlich korrelieren auch die Titer der verschiedenen ACPA, dies gilt sowohl für das Gesamt-IgG [10] als auch für die IgG-Subklassen 1, 3 und 4 [26]. Dennoch gibt es Unterschiede zwischen dem Auftreten der verschiedenen Autoantikörper und dem Verlauf der RA bzw. der Therapie-Response (■ **Abb. 2**).

### Bedeutung der ACPA für die Pathogenese

Das Erscheinen von ACPA – z. T. viele Jahre vor den ersten Krankheitssymptomen – legt nahe, dass sie bereits in der Frühphase der Entstehung einer RA beteiligt sind. Allerdings ist ihre direkte Bedeutung für die Pathogenese bis heute weitgehend unklar. Über die Beschreibung von potenziell pathogenen Immunkomplexen mit citrullinierten Peptiden in RA-Patienten hinaus wurden bisher keine direkten Belege für eine unmittelbar pathogene Wirkung im Menschen beschrieben. Stattdessen gibt es Hinweise aus dem Mausmodell der Kollagen-induzierten Arthritis: Hier werden früh im Verlauf der Arthritis ACPA gebildet, deren Spektrum an erkannten citrullinierten Epitopen sich mit dem Fortschreiten der Erkrankung immer weiter ausdehnt und auch Vimentin mit einschließt [27]. Diese Antikörper tragen – zusammen mit den Anti-Kollagen-Antikörpern – direkt zur Gelenkentzündung bei.

Für die Pathogenese der RA von ACPA-positiven Patienten postulieren Klareskog et al. [28] ein 3-phasesches Modell, welches sowohl genetische als auch immunologische und Umweltfaktoren integriert.

Die *erste Phase* umfasst die Etablierung der Immunantwort gegen citrullinierte Antigene. Rauchen verstärkt dabei die Apoptose und, wie kürzlich gezeigt, auch direkt die Aktivierung von PAD2 in der Lunge [29]. Die entstehenden citrullinierten Antigene können dann besonders gut über den HLA-DRB1\*0401-Komplex präsentiert werden, was zur Aktivierung von autoreaktiven T-Zellen und über eine B-Zell-Stimulierung zur Ausschüttung von ACPA führen kann. Dies erklärt die bei rauchenden RA-Patienten beobachteten höheren ACPA-Titer. Überdies führt Zigarettenkonsum zu einer höheren Wahrscheinlichkeit, ACPA der IgA- sowie IgM-Klasse auszubilden. Darüber hinaus können weitere Umwelteinflüsse in anderen Geweben zu einer gesteigerten Citrullinierung führen. Das Modell lässt allerdings offen, wie die autoreaktiven T-Zellen entstehen, wie die immunologische Toleranz durchbrochen wird und welche Bedeutung den regulatorischen T-Zellen zukommt.

Während der *zweiten Phase* soll es aufgrund einer Störung im Gelenkbereich zur gesteigerten Citrullinierung im Synovium kommen, bei der ACPA ihre spezifischen Epitope erkennen und zur inflammatorischen Antwort beitragen.

In der *dritten Phase* chronifiziert die Entzündung, so dass sich eine RA etablieren kann – so das Modell.

Die am längsten bekannte genetische Assoziation mit der RA betrifft das "shared epitope" (SE), das am häufigsten auf HLA-DRB1\*04- und -\*01-Allelen vorkommt. Diese Assoziation lässt sich allerdings nur für ACPA-positive RA-Patienten bestätigen. Für ACPA-negative Patienten wurde hingegen eine Assoziation mit HLA-DRB1\*03-Allelen beschrieben [30]. Auch eine Prädisposition durch Rauchen in Verbindung mit SE-Allelen konnte nur in der ACPA-positiven Patientengruppe gezeigt werden. Dies deutet darauf hin, dass das Vorliegen von ACPA die RA-Patienten nicht nur hinsichtlich ihrer Prognose, sondern auch bezüglich ihrer Pathogenese in 2 separate Gruppen aufteilt.

Welche Bedeutung ACPA für die Pathogenese der RA spielen, ist erst im Ansatz verstanden. Auffällig ist, dass bei RA-Patienten nicht nur die Frequenz der

## Zusammenfassung · Abstract

Z Rheumatol 2009 · 68:485–490  
DOI 10.1007/s00393-009-0494-7  
© Springer Medizin Verlag 2009

### R. Engelmann · B. Müller-Hilke Antikörper gegen citrullinierte Peptidantigene in Klinik und Forschung

#### Zusammenfassung

Seit ihrer Erstbeschreibung vor etwa 10 Jahren haben die Antikörper gegen citrullinierte Peptidantigene (ACPA) in der Diagnostik der rheumatoiden Arthritis (RA) stark an Bedeutung gewonnen. Ihr früher Nachweis und die hohe Spezifität bei vergleichbarer Sensitivität machen sie dem Rheumafaktor deutlich überlegen. Allerdings scheinen sie weniger gut geeignet, den Therapieerfolg zu belegen sowie extraartikuläre Manifestationen und Krankheitsaktivität vorherzusagen. Aktuelle Forschungsansätze nutzen ACPA, um die Pathogenese der RA detaillierter aufzuklären.

#### Schlüsselwörter

Rheumatoide Arthritis · Rheumafaktor · ACPA (anticitrulliniertes Peptidantigene)

### Antibodies against citrullinated peptides in clinical practice and research

#### Abstract

Since their original description ten years ago, antibodies against citrullinated peptide antigens (ACPA) have become increasingly important in the diagnosis of rheumatoid arthritis (RA). They are now considered superior to the rheumatoid factor because they can be detected earlier in the course of the disease and are more specific while showing a comparable sensitivity. However, they seem to be less suitable for monitoring specific responses to therapies and for predicting extra-articular manifestations as well as disease activity. Recent research activities center around using ACPA to further elucidate the pathogenesis of RA.

#### Keywords

Rheumatoid arthritis · Rheumatoid factor · ACPA (anti-citrullinated peptide antigens)



Hier steht eine Anzeige.



## Neues Angriffsziel für Antibiotika

Immer mehr Bakterienstämme entwickeln Mehrfachresistenzen gegen die bisher lebensrettenden Antibiotika. Mediziner warnen, dass die Todesraten aufgrund von Infektionen schon in naher Zukunft dramatisch ansteigen könnten. Forscher der Technischen Universität München (TUM) haben nun einen Stoffwechselschritt aufgeklärt, der bei vielen aggressiven Mikroorganismen, wie dem Tuberkulose- oder Malariaerreger vorkommt und deshalb ein lohnendes Ziel für eine neue Klasse von Antibiotika werden könnte. Die lebenswichtigen Naturstoffe aus der Terpen- und Steroidklasse stellen die Zellen fast aller Organismen aus den kleinen Isoprenbausteinen Dimethylallylpyrophosphat (DMAPP) und Isopentenylpyrophosphat (IPP) her. Säugetiere und eine große Zahl weiterer Organismen bauen diese über den so genannten Mevalonat-Weg auf. Fast alle krankmachenden Bakterien, so auch der Malariaerreger *Plasmodium falciparum*, verwenden dagegen einen Sonderweg. Die Forscher haben nun die strukturellen Grundlagen des letzten Schritts der bakteriellen Isopren-Synthese aufgeklärt. Das entscheidende Enzym verfügt über eine äußerst ungewöhnliche Struktur. Seine Röntgenkristallstruktur der geschlossenen Form, sowie die genaue Faltung der Proteinkette und die chemische Umgebung des aktiven Zentrums sind inzwischen bestimmt worden. Diese Erkenntnisse können als neue Ansatzpunkte für die Entwicklung neuer Antibiotika genutzt werden.

Literatur: Gräwert T, Rohdich F, Span I et al (2009) Das IsppH-Protein von *Escherichia coli* - Struktur und Mechanismus. *Angew. Chem.* 121:12165-12177

Quelle:  
Technischen Universität München (TUM),  
<http://portal.mytum.de>

3. Bang H, Egerer K, Gauliard A et al (2007) Mutation and citrullination modifies vimentin to a novel autoantigen for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 56:2503–2511
4. György B, Tóth E, Tarcsa E et al (2006) Citrullination: A posttranslational modification in health and disease. *Int J Biochem Cell Biol* 38:1662–1677
5. Hill J, Southwood S, Sette A et al (2003) Cutting edge: the conversion of arginine to citrulline allows for a high-affinity peptide interaction with the rheumatoid arthritis-associated HLA-DRB1\*0401 MHC class II molecule. *J Immunol* 171:538–541
6. Harauz G, Musse AA (2007) A tale of two citrullines-structural and functional aspects of myelin basic protein deimination in health and disease. *Neurochem Res* 32:137–158
7. Foulquier C, Sebbag M, Clavel C et al (2007) Peptidyl arginine deiminase type 2 (PAD-2) and PAD-4 but not PAD-1, PAD-3, and PAD-6 are expressed in rheumatoid arthritis synovium in close association with tissue inflammation. *Arthritis Rheum* 56:3541–3453
8. Harris ML, Darrah E, Lam GK et al (2008) Association of autoimmunity to peptidyl arginine deiminase type 4 with genotype and disease severity in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 58:1958–1967
9. Renaudineau Y, Jamin C, Saroux A et al (2005) Rheumatoid factor on a daily basis. *Autoimmunity* 38:11–16
10. Mathsson L, Mullazehi M, Wick M et al (2008) Antibodies against citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis: Higher sensitivity and extended prognostic value concerning future radiographic progression as compared with antibodies against cyclic citrullinated peptides. *Arthritis Rheum* 58:36–45
11. Ursum J, Nielen M, van SD et al (2008) Antibodies to mutated citrullinated vimentin and disease activity score in early arthritis: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 10:R12
12. Szekanecz Z, Soós L, Szabó Z et al (2008) Anti-Citrullinated Protein Antibodies in Rheumatoid Arthritis: As Good as it Gets? *Clin Rev Allergy Immunol* 34:26–31
13. Lakos G, Soós L, Fekete A et al (2008) Anti-cyclic citrullinated peptide antibody isotypes in rheumatoid arthritis: association with disease duration, rheumatoid factor production and the presence of shared epitope. *Clin Exp Rheumatol* 26:253–260
14. Renger F, Bang H, Fredenhagen G et al (2008) Ein POCT anti-MCV Antikörper-Assay zur Diagnose der rheumatoiden Arthritis. *Z Rheumatol* 67: RA2.01 (Posterabstract zum 36. DGRh)
15. Emery P (2006) Treatment of rheumatoid arthritis. *Br Med J* 332:152–155
16. Nielen M, van Schaardenburg D, Reesink H et al (2004) Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. *Arthritis Rheum* 50:380–386
17. Feist E, Egerer K, Burmester GR (2007) Autoantikörperprofile bei der rheumatoiden Arthritis. *Z Rheumatol* 66:212–218
18. Niewold TD, Harrison MJ, Paget SA (2007) Anti-CCP antibody testing as a diagnostic and prognostic tool in rheumatoid arthritis. *Q J Med* 100:193–201
19. Innala L, Kokkonen H, Eriksson C et al (2008) Antibodies against mutated citrullinated vimentin are a better predictor of disease activity at 24 months in early rheumatoid arthritis than antibodies against cyclic citrullinated peptides. *J Rheumatol* 35:1002–1008
20. Guler H, Turhanoglu AD, Ozer B et al (2008) The relationship between anti-cyclic citrullinated peptide and bone mineral density and radiographic damage in patients with rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 37:337–342
21. Engelmann R, Brandt J, Eggert M et al (2008) IgG1 and IgG4 are the predominant subclasses among autoantibodies in RA. *Rheumatology (Oxford)* 47:1489–1492
22. Bobbio-Pallavicini F, Caporali R, Bugatti S et al (2008) What can we learn from treatment-induced changes in rheumatoid factor and anti-citrullinated Peptide antibodies? *J Rheumatol* 35:1903–1905
23. Kavanaugh A, Rosengren S, Lee S et al (2008) Assessment of rituximab's immunomodulatory synovial effects (the ARISE trial). I: clinical and synovial biomarker results. *Ann Rheum Dis* 67:402–408
24. Bos W, Bartelds G, Vis M et al (2009) Preferential decrease of IgG4 anti-citrullinated protein antibodies during treatment with TNF blocking agents in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 68:558–563
25. Fredenhagen G, Bang H, Descher M et al (2008) Epitop-Mapping des Anti-MCV zur Therapiekontrolle bei der rheumatoiden Arthritis. *Z Rheumatol* 67:RA2.03 (Posterabstract zum 36. DGRh)
26. Engelmann R, Brandt J, Eggert M et al (n d) The anti-mutated citrullinated vimentin response classifies RA patients into broad and narrow responders. (eingereicht)
27. Kidd B, Ho P, Sharpe O et al (2008) Epitope spreading to citrullinated antigens in mouse models of autoimmune arthritis and demyelination. *Arthritis Res Ther* 10:R119
28. Klareskog L, Ronnelid J, Lundberg K et al (2008) Immunity to citrullinated proteins in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 26:651–675
29. Makrygiannakis D, Hermansson M, Ulfgren A et al (2008) Smoking increases peptidylarginine deiminase 2 enzyme expression in human lungs and increases citrullination in BAL cells. *Ann Rheum Dis* 67:1488–1492
30. Verpoort KN, van Gaalen FA, van der Helm-van Mil AHM et al (2005) Association of HLA-DR3 with anti-cyclic citrullinated peptide antibody-negative rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 52:3058–3062