

Z Rheumatol 2016 · 75:134–140  
 DOI 10.1007/s00393-015-0027-5  
 Online publiziert: 7. Januar 2016  
 © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

#### Redaktion

B. Manger, Erlangen  
 B. Swoboda, Erlangen



C. Günther<sup>1</sup> · F. Schmidt<sup>1</sup> · N. König<sup>2</sup> · M. A. Lee-Kirsch<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Dermatologie, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

<sup>2</sup>Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Dresden, Deutschland

# Typ-I-Interferonopathien

## Durch Typ-1-Interferone bedingte entzündliche Systemerkrankungen

Typ-I-Interferone stellen wesentliche Zytokine der viralen Abwehr dar. Der Begriff der Typ-I-Interferone umfasst mehrere Untergruppen, deren wichtigste Vertreter Interferon- $\alpha$ , Interferon- $\beta$  und Interferon- $\kappa$  sind. Alle Typ-I-Interferone vermitteln ihre Effekte über den Interferonrezeptor, der aus den 2 Ketten, IFNAR1 und IFNAR2, besteht. Sie können prinzipiell von allen Zellen sezerniert werden und versetzen das Immunsystem in einen Aktivierungszustand, der die virale Replikation verhindert [1]. So stimulieren sie unter anderem dendritische Zellen, T- und B-Zellen sowie NK-Zellen und induzieren die Hochregulation der MHC-Expression. Im Gegenzug führt dies jedoch zu einer Steigerung des autoreaktiven Potenzials, was die Entstehung von Autoimmunität begünstigt. Dies erklärt das vermehrte Auftreten von Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit Hepatitis oder bestimmten Malignomen nach therapeutischer Anwendung von Typ-I-Interferonen [2]. Die zentrale Bedeutung der Typ-I-Interferone bei der Pathogenese von Autoimmunerkrankungen wurde zuerst beim systemischen Lupus erythematodes (SLE) beschrieben [3]. So weisen SLE-Patienten eine starke Aufregulation Interferon-stimulierter Gene im Blut auf [4]. Die Aktivierung von Typ-I-Interferon erfolgt hierbei klassischerweise durch Toll-like-Rezeptor-vermittelte Signale, die durch endozytierte Immunkomplexe, bestehend aus Autoantikörpern und Nukleinsäuren, induziert werden. Wesentliche Typ-I-Interferon-Produzenten sind plasmazytoide dendritische Zellen, die bei

Patienten mit SLE besonders aktiviert sind [3, 5].

Toll-like-Rezeptoren stellen wichtige Mustererkennungsrezeptoren des angeborenen Immunsystems dar, die extrazelluläre oder endozytierte Gefahrensignale wie bakterielle Zellwandstrukturen oder Nukleinsäuren erkennen und eine Immunantwort auslösen [6]. Das Immunsystem verfügt darüber hinaus über zytosolische Rezeptoren, die der Erkennung intrazellulärer Nukleinsäuren dienen und nach Bindung ihres Liganden eine Typ-I-Interferon-Induktion vermitteln. Hierbei werden Sensoren für Ribonukleinsäuren (RNA) wie „retinoic acid-inducible gene 1“ (RIG-I) und „melanoma differentiation-associated protein 5“ (MDA5) sowie Sensoren für Desoxyribonukleinsäuren (DNA) wie die „nukleotidyltransferase Cyclic GMP-AMP synthase“ (cGAS) unterschieden, deren primäre Funktion die Erkennung viraler Nukleinsäuren ist [7].

### Spektrum der Typ-1-Interferonopathien

Die Aufklärung der genetischen Ursachen seltener, monogen bedingter inflammatorischer Erkrankungen, die mit einer inadäquat gesteigerten Typ-I-Interferon-Aktivierung einhergehen, hat zur Identifizierung neuer Krankheitsmechanismen beigetragen, die Autoinflammation und Autoimmunität verursachen. Um die wesentliche Bedeutung der Typ-I-Interferone für die zugrunde liegenden Pathomechanismen hervorzuheben, wurde von Yanick Crow [8] 2011 der Begriff

der Typ-I-Interferonopathie geprägt. Ursächlich sind hierbei nicht Fehlfunktionen der Typ-I-Interferone an sich, sondern Störungen im Metabolismus und der Erkennung von Nukleinsäuren, die eine konstitutiv gesteigerte Aktivierung des Typ-I-Interferon-Systems bedingen.

### Aicardi-Goutières-Syndrom

Das Aicardi-Goutières-Syndrom wurde erstmals 1984 als eine Enzephalopathie beschrieben, die sich im Säuglingsalter mit Irritabilität, muskulärer Hypotonie, Dystonie oder Krämpfen sowie Fieberschüben manifestiert [9, 10]. Im weiteren Verlauf kommt es meist zu einer Tetrapastik mit globaler psychomotorischer Retardierung. Die Erkrankung ähnelt klinisch einer intrauterin erworbenen viralen Infektion, ohne dass ein Erreger nachweisbar wäre. Charakteristisch ist eine Lymphozytose mit Erhöhung des Interferon- $\alpha$  im Liquor. In der Bildgebung zeigen sich Verkalkungen der Basalganglien, Myelinisierungsstörungen sowie eine Hirnatrophie. Einige Patienten entwickeln Symptome eines systemischen Lupus erythematodes wie antinukleäre Antikörper, dsDNA-Antikörper, Zytopenien, Arthritis oder einen kutanen Chilblain-Lupus [11]. Das Aicardi-Goutières-Syndrom wird überwiegend autosomal-rezessiv vererbt und durch Mutationen in mindestens 7 Genen verursacht (■ Tab. 1).

Mutationen im *TREX1* („three prime repair exonuclease“)-Gen, das eine intrazelluläre DNase mit besonderer Spezifität für einzelsträngige DNA kodiert, gehen

Hier steht eine Anzeige.



Tab. 1 Typ 1-Interferonopathien

Krankheit	Gen	Vererbung	Protein, Funktion
Aicardi-Goutières-Syndrom	<i>TREX1</i>	Autosomal-rezessiv De novo dominant	„Three prime repair exonuclease“; intrazellulärer Abbau von DNA
	<i>RNASEH2A</i>	Autosomal-rezessiv	„Ribonuclease H2“, „subunits A, B, C“; Entfernung von Ribonukleotiden aus genomischer DNA
	<i>RNASEH2B</i>	Autosomal-rezessiv	
	<i>RNASEH2C</i>	Autosomal-rezessiv	
	<i>SAMHD1</i>	Autosomal-rezessiv	„SAM domain“ und „HD domain-containing protein 1“; intrazellulärer Abbau von dNTP und RNA
	<i>ADAR1</i>	Autosomal-rezessiv De novo dominant	„Adenosine desaminase“, „RNA-specific“; Desaminierung von Adenosin zu Inosin in dsRNA
	<i>IFIH1</i>	Autosomal-dominant De novo dominant	„IFN-induced helicase C domain-containing protein 1“; Rezeptor für dsRNA
Retinale Vaskulopathie mit zerebraler Leukodystrophie	<i>TREX1</i>	Autosomal-dominant	„Three prime repair exonuclease“; intrazellulärer Abbau von DNA
Familiärer Chilblain-Lupus	<i>TREX1</i>	Autosomal-dominant	„Three prime repair exonuclease“; intrazellulärer Abbau von DNA
	<i>SAMHD1</i>	Autosomal-dominant	„SAM domain“ und „HD domain-containing protein 1“; intrazellulärer Abbau von dNTP und RNA
„STING-associated vasculopathy, infantile-onset“	<i>STING</i>	Autosomal-dominant De novo dominant	„Stimulator of interferon genes“; Adaptermolekül im Typ-1-IFN-Signalweg
Systemischer Lupus erythematodes	<i>TREX1</i>	Multifaktoriell	„Three prime repair exonuclease“; intrazellulärer Abbau von DNA
	<i>RNASEH2A–C</i>	Multifaktoriell	„Ribonuclease H2“, „subunits A, B, C“; Entfernung von Ribonukleotiden aus genomischer DNA
	<i>DNASE1</i>	Multifaktoriell Autosomal-dominant	„Deoxyribonuclease 1“; extrazellulärer Abbau von DNA
	<i>DNASE1L3</i>	Autosomal-rezessiv	„Deoxyribonuclease 1-like 3“; extra- and intrazellulärer Abbau von DNA
	<i>IFIH1</i>	Multifaktoriell	„IFN-induced helicase C domain-containing protein 1“; Rezeptor für dsRNA
Spondyloenchondrodysplasia	<i>ACP5</i>	Autosomal-rezessiv	„Tartrate-resistant acid phosphatase, type 5“; Dephosphorylierung von Osteopontin
Singleton-Merten-Syndrom	<i>IFIH1</i>	Autosomal-dominant	„IFN-induced helicase C domain-containing protein 1“; Rezeptor für dsRNA
	<i>RIGI</i>	Autosomal-dominant	„Retinoic acid-inducible gene 1“; Rezeptor für dsRNA
ISG15-Defizienz	<i>ISG15</i>	Autosomal-rezessiv	„Interferon-stimulated gene 15“; Ubiquitin-ähnliches Protein
CANDLE-Syndrom	<i>PSMB8</i>	Autosomal-rezessiv	„Proteasome subunit $\beta$ type 8; Antigenprozessierung

oft mit einem früh beginnenden und schweren Krankheitsverlauf einher [12]. In *TREX1*-defizienten Zellen kommt es infolge eines defekten Abbaus von DNA zur Anhäufung nicht metabolisierter DNA im Zytoplasma, die im Rahmen der Granzym-A-vermittelten Apoptose, bei Replikationsstress oder im Lebenszyklus endogener Retroelemente gebildet wird [13–15]. Da das Immunsystem nur unvollständig zwischen körperfremder und körpereigener DNA unterscheiden kann, werden diese DNA-Metabolite von Sensoren des angeborenen Immunsystems als fremd erkannt. Eine zentrale Rolle spielt hierbei der zytosolische DNA-Sensor cGAS, der nach Binding von DNA den Botenstoff zyklisches GMP-AMP

synthetisiert, das über die Aktivierung des Adaptermoleküls „stimulator of interferon genes“ (*STING*) zur Induktion von Typ-I-Interferon führt [16].

### » Die Ribonuklease H2 spielt eine wichtige Rolle für die Genomintegrität

Mutationen in den 3 Untereinheiten der Ribonuklease H2 (*RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEH2C*) verursachen ebenfalls ein Aicardi-Goutières-Syndrom [12]. Das Enzym spaltet RNA in RNA:DNA-Hybriden sowie einzelne Ribonukleotide in einem DNA-Duplex. Die Ribonuklease H2 spielt eine wichti-

ge Rolle für die Genomintegrität, da sie Ribonukleotide, die während der Replikation in genomische DNA inkorporiert wurden, entfernt [17]. Weitere Ursachen eines Aicardi-Goutières-Syndroms sind Mutationen in der Triphosphohydrolase *SAMHD1*, welche Deoxynukleotide, die Bausteine der DNA-Synthese, abbaut sowie Mutationen in der RNA-spezifischen Adenosindeaminase *ADAR*, die dsRNA biochemisch modifiziert [12]. Eine Fehlfunktion dieser Enzyme führt entweder zur quantitativen Vermehrung oder zur qualitativen Veränderung von intrazellulären Nukleinsäuren, was letztlich in zellulärem Stress sowie in einer Aktivierung von Typ-I-Interferon resultiert.

Im Gegensatz zu den oben genannten Ursachen eines Aicardi-Goutières-Syndroms, die einen Funktionsverlust der jeweiligen Gene bedingen, gehen Mutationen des *IFIH1* (Interferon-induced with helicase C domain 1)-Gens mit einer gesteigerten Funktion einher. *IFIH1* kodiert den zytoplasmatischen dsRNA-Sensor MDA5, der ähnlich wie cGAS die Induktion von Typ-I-Interferon vermittelt [12]. So bedingen *IFIH1*-Mutationen aufgrund einer gesteigerten Sensitivität des Sensors eine konstitutive Typ-I-Interferon-Aktivierung.

### Familiärer Chilblain-Lupus

Der familiäre Chilblain-Lupus stellt eine monogene Form des kutanen Lupus erythematoses dar und wird durch heterozygote Mutationen in *TREX1* oder *SAMHD1* verursacht [14, 18, 19]. Im Gegensatz zum sporadischen Chilblain-Lupus manifestiert sich der familiäre Chilblain-Lupus bereits in der frühen Kindheit mit kälteinduzierten livid-roten Infiltraten an den Akren. Die Läsionen können stark schmerzen und sekundär ulzerieren. Infolge der chronisch rezidivierenden Entzündung kann es zu Vernarbungen, akralen Osteolysen und Teilamputationen von Finger, Nase oder Ohren kommen (Abb. 1). Die Hautbeteiligung ist zumeist deutlich stärker als bei Patienten mit sporadischem Chilblain-Lupus ausgeprägt. Neben einer Interferonsignatur im Blut können zusätzlich Systemmanifestationen wie antinukleäre Antikörper, Arthritis und Zytopenien auftreten [20].

### Retinale Vaskulopathie mit zerebraler Leukodystrophie

Die retinale Vaskulopathie mit zerebraler Leukodystrophie manifestiert sich im jungen Erwachsenenalter mit progredientem Visusverlust, zerebrovaskulären Ereignissen und kognitiven Störungen [21]. Zudem können Migräne, Raynaud-Syndrom und eine Glomerulopathie auftreten. Im Gehirn finden sich Verkalkungen und Läsionen der weißen Substanz. Die Erkrankung wird durch heterozygote trunkierende *TREX1*-Mutationen verursacht und geht mit einer

Z Rheumatol 2016 · 75:134–140 DOI 10.1007/s00393-015-0027-5  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

C. Günther · F. Schmidt · N. König · M. A. Lee-Kirsch

## Typ-I-Interferonopathien. Durch Typ-1-Interferone bedingte entzündliche Systemerkrankungen

### Zusammenfassung

Typ-I-Interferone dienen dem Organismus v. a. zur Abwehr von Viren. Die Induktion von Typ-I-Interferon wirkt stimulierend und modulierend sowohl auf das angeborene als auch das adaptive Immunsystem, was mit einer verminderten Toleranz gegenüber körpereigenen Strukturen einhergeht. Eine genetisch bedingte inadäquate Aktivierung des Typ-I-Interferon-Systems kann zu entzündlichen Systemerkrankungen führen, die unter dem Oberbegriff der Typ-I-Interferonopathien subsumiert werden. Das klinische Spektrum der Typ-I-Interferonopathien ist sehr breit und heterogen, wobei neurologische und kutane

Manifestationen im Vordergrund stehen. Die klinischen Symptome entsprechen dabei oft Teilsymptomen multifaktorieller Autoimmunerkrankungen wie dem systemischen Lupus erythematoses oder systemischen Vaskulitiden. Einblicke in die molekulare Pathogenese der Typ-I-Interferonopathien bieten erste kausal orientierte Ansätze für therapeutische Interventionen.

### Schlüsselwörter

Autoinflammation · Autoimmunität · Systemischer Lupus erythematoses · Monogenetische Krankheiten · Immunsystem

## Type I interferonopathies. Systemic inflammatory diseases triggered by type I interferons

### Abstract

Type I interferons mediate immune defense against viral infections. The induction of type I interferons has stimulating and modulating effects on the innate and adaptive immune systems thereby reducing tolerance against self-antigens. Genetic defects that result in an inadequate activation of the type I interferon system can cause a group of inflammatory disorders, which are collectively referred to as type I interferonopathies. While the clinical spectrum of type I interferonopathies is broad and heterogeneous, neurological and cutaneous symptoms are the most frequent

manifestations. Some clinical and genetic features of type I interferonopathies are shared by multifactorial diseases, such as systemic lupus erythematosus and systemic vasculitis. Advances in understanding the disease mechanisms underlying type I interferonopathies have pinpointed novel targets for therapeutic interventions.

### Keywords

Autoinflammation · Autoimmunity · Systemic lupus erythematosus · Monogenic diseases · Immune system

systemischen Typ-I-Interferon-Aktivierung einher [22].

### Systemischer Lupus erythematoses

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine multifaktorielle Autoimmunerkrankung, an deren Ätiologie sowohl multiple genetische als auch Umweltfaktoren beteiligt sind. Interessanterweise sind heterozygote Varianten in 5 der das Aicardi-Goutières-Syndrom verursachenden Gene, *TREX1*, *RNASEH2A*, *RNASEH2B*, *RNASEHC* und *IFIH1*, mit einem erhöhten Risiko für einen SLE

assoziiert, wobei das Erkrankungsrisiko bei Individuen mit einer *TREX1*-Mutation besonders hoch ist [23–25]. SLE-Patienten mit Mutationen in einem der 3 *RNASEH2*-Gene sind oft durch Hautbeteiligung und Photosensitivität charakterisiert [24]. So zeigen Fibroblasten dieser Patienten eine konstitutive Aktivierung der DNA-Schadensantwort sowie eine besonders verstärkte Typ-I-Interferon-Sekretion nach Stimulation mit einem RNA-Analog und UV-Strahlung, was das Zusammenspiel von genetischer Veranlagung und Umweltfaktoren wie Virusinfektion und UV-Licht bei der SLE-Pathogenese verdeutlicht.



**Abb. 1** ▲ Hautveränderungen beim familiären Chilblain-Lupus. Dargestellt sind entzündliche Läsionen und Erytheme der a Finger und b Ohrmuschel, die typischerweise durch Kälteexposition induziert werden. Infolge der seit Kindheit auftretenden rezidivierenden Entzündungen kommt es zu Vernarbungen und Mutilationen

Analog hierzu können *IFIH1*-Mutationen die individuelle Ausprägung von Autoimmunität bei gegebener genetischer Veranlagung unterschiedlich beeinflussen. So zeigt das *IFIH1*-Gen einerseits eine genetische Assoziation mit dem multifaktoriellen SLE, andererseits kann eine *IFIH1*-Mutation, die bei Patienten mit Aicardi-Goutières-Syndrom beschrieben wurde, einen früh beginnenden SLE mit neurologischen Symptomen verursachen [26]. Interessanterweise gehen Varianten in *IFIH1* auch mit einer erhöhten Suszeptibilität für Psoriasis, Psoriasisarthritis und weiteren Autoimmunerkrankungen einher [27], was die generelle Rolle der Typ-I-Interferone bei der Entstehung von Autoimmunität unterstreicht.

### Singleton-Merten-Syndrom

Das Singleton-Merten Syndrom wird durch heterozygote aktivierende Mutationen der Gene *IFIH1* oder *RIGI* verursacht, die eine überschießende konstitutive Aktivierung der kodierten zytosolischen RNA-Sensoren, MDA5 und RIG-I, bedingen [28, 29]. Klinisch ist das Syndrom durch eine progressive Verkalkung großer Gefäße, Parodontitis mit Wurzelresorption und Osteoporose charakterisiert. Zusätzlich können psoriasiforme Hautläsionen, Glaukom sowie eine erhöhte Infektanfälligkeit auftreten.

### STING-assoziierte Vaskulopathie

Die STING-assoziierte Vaskulopathie basiert auf heterozygoten De-novo-Gain-of-function-Mutationen im *TMEM173*-Gen, welches das cGAS-assoziierte Adaptermolekül STING kodiert, was zu einer konstitutiven Aktivierung des *IFNB*-Promoters mit Aufregulation der Typ-I-Interferon-Produktion führt [30]. Die STING-assoziierte Vaskulopathie manifestiert sich im frühen Säuglingsalter mit einer systemischen Vaskulitis, die zu schweren nekrotisierenden Hautläsionen im Gesicht und der Akren führt und von Fieberschüben sowie einer interstitiellen Lungenbeteiligung begleitet wird [31]. Die Hautveränderungen ähneln einer Lupusvaskulitis. Des Weiteren wurde eine dominant vererbte *TMEM173*-Mutation in einer Familie mit STING-assoziiertem Vaskulopathie und SLE-Symptomen wie Arthritis, Fieber, Schmetterlingserythem und antinukleären Antikörpern beschrieben [32].

### Spondyloenchondrodysplasie

Die Spondyloenchondrodysplasie ist eine Skelettdysplasie, die durch Kleinwuchs, enchondromatöse metaphysäre Knochenläsionen und Platyspondylie charakterisiert ist. Viele Patienten weisen eine neurologische Beteiligung mit Basalganglienverkalkung sowie SLE-ähnliche Symptome auf. Zudem können rekurrende Infekte auftreten.

Die Spondyloenchondrodysplasie wird durch Mutationen im *ACP5*-Gen verursacht, das die Tartrat-resistente saure Phosphatase 5 kodiert [33, 34]. Das Enzym dephosphoryliert und inaktiviert Osteopontin, das einerseits in Osteoklasten die Knochenresorption fördert und andererseits in dendritischen Zellen stimulierend auf die Typ-I-Interferon-Achse wirkt.

### ISG15-Defizienz

Die ISG15-Defizienz geht ähnlich dem Aicardi-Goutières-Syndrom mit Verkalkungen der Basalganglien sowie variablen neurologischen Symptomen einher. Auffällig sind eine Typ-I-Interferon-Signatur im Blut sowie eine relativ geringe Anfälligkeit gegenüber viralen Infektionen. Demgegenüber weisen die Patienten aber eine erhöhte Suszeptibilität für mykobakterielle Infektionen auf [35]. ISG15 ist ein Ubiquitin-ähnliches Protein, das an diverse Zielproteine konjugiert wird. Eine ISG15-Defizienz verhindert die Bildung von „Ubiquitin specific peptidase 18“ (USP18), einem negativen Regulator des Typ-I-Interferon-Signalweges, was in einer Verstärkung der Typ-I-Interferon-abhängigen Immunantwort und in einer verminderten Produktion von Interferon- $\gamma$  resultiert [35].

### CANDLE-Syndrom

„Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature“ (CANDLE) ist ein autoinflammatorisches Syndrom, das sich im frühen Kindesalter mit anulären erythematösen Hautläsionen, Lipodystrophie, Arthritis, Gelenkkontrakturen sowie rezidivierenden Fieberschüben manifestiert. Einige Patienten entwickeln Verkalkungen der Basalganglien oder antinukleäre Antikörper. Im Blut lässt sich eine Typ-I-Interferon-Signatur mit konstitutiver „Signal transducers and activators of transcription“ (STAT1)-Phosphorylierung nachweisen. CANDLE wird durch homozygote Mutationen im *PSMB8* (Proteasome subunit beta 8)-Gen verursacht, das eine Untereinheit des Proteasoms kodiert und an der Prozessierung von MHC-Klasse-I-Epi-

topen in antigenpräsentierenden Zellen beteiligt ist [36].

## Zusammenfassung und Ausblick

Ungeachtet ihrer hohen klinischen Variabilität sind alle hier vorgestellten Krankheitsbilder durch eine konstitutive Typ-I-Interferon-Aktivierung gekennzeichnet. Der evolutionäre Vorteil einer chronischen Aktivierung von Typ-I-Interferon könnte auf einer verbesserten Abwehr von viralen Infekten beruhen. So weisen Kinder mit ISG15-Defizienz weniger häufig virale Infekte auf, während TREX1-defiziente Zellen eine verbesserte HIV-Abwehr zeigen [35, 37]. Die erhöhte antivirale Resistenz führt aber auch zu einer gesteigerten Autoreaktivität gegenüber körpereigenen Strukturen und begünstigt damit die Entstehung von Autoimmunität. Die bei Aicardi-Goutières-Syndrom beobachteten Symptome wie Autoantikörperbildung, Arthritis oder kutane Manifestationen werden auch beim multifaktoriellen SLE beobachtet. In der Tat sind die Gene, die dem Aicardi-Goutières-Syndrom zugrunde liegen, auch an der genetischen Disposition für einen SLE beteiligt. Dies macht deutlich, dass die Aufklärung seltener monogener Krankheitsbilder, die mit Autoinflammation und Autoimmunität einhergehen, auch neue Erkenntnisse zur Pathogenese des multifaktoriellen SLE beitragen kann [38].

## » Typ-I-Interferon spielt eine zentrale pathogenetische Rolle

Dies hat auch therapeutische Implikationen, da die zentrale pathogenetische Rolle von Typ-I-Interferon erste Ansatzpunkte für eine gezielte therapeutische Intervention liefert. Demnach könnten Medikamente wie Typ-I-Interferon-Rezeptorantagonisten oder Inhibitoren des JAK-STAT-Signalweges, die bereits bei Patienten mit SLE oder rheumatoider Arthritis klinisch erprobt wurden, potenziell auch bei Patienten mit Typ-I-Interferonopathien wirksam sein. So konnte in STING-defizienten Patientenzellen in vitro eine effektive Typ-I-Interferon-Hemmung durch Inhibitoren des JAK-

STAT-Signalweges gezeigt werden [31]. Zukünftig könnte die Kenntnis der individuellen krankheitsrelevanten genetischen Faktoren bei Patienten mit multifaktoriellem SLE eine gezielte, kausal orientierte Therapie ermöglichen. Um dieser translationalen Perspektive näher zu kommen, wird die Erforschung seltener monogener Erkrankungen des Immunsystems auch zukünftig eine wesentliche Rolle spielen.

## Fazit für die Praxis

- **Typ-I-Interferonopathien sind genetisch bedingte seltene Erkrankungen, die durch eine konstitutive Typ-I-Interferon-Aktivierung gekennzeichnet sind. Dies führt zu einer chronisch erhöhten Expression Interferon-stimulierter Gene (Interferonsignatur), deren Nachweis im Blut diagnostisch wegweisend ist.**
- **Die den Typ-I-Interferonopathien zugrunde liegenden Genmutationen führen zu Störungen im Metabolismus oder im Sensing von Nukleinsäuren oder interferieren mit Signalwegen, die regulierend auf die Typ-I-Interferon-Achse wirken.**
- **Die chronische zellintrinsische Typ-I-Interferon-Aktivierung führt zur Ausprägung von Autoinflammation und begünstigt die Entstehung von Autoimmunität.**
- **Die Erkenntnisse zur Pathogenese der Typ-I-Interferonopathien tragen auch zum besseren Verständnis multifaktorieller Erkrankungen wie dem SLE bei.**
- **Die Hemmung der pathogenen Typ-I-Interferon-Aktivierung stellt einen therapeutischen Angriffspunkt für die Typ-I-Interferonopathien dar.**

## Korrespondenzadresse

### PD Dr. C. Günther

Klinik für Dermatologie, Medizinische Fakultät  
Carl Gustav Carus, Technische Universität  
Dresden  
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland  
claudia.guenther@uniklinikum-dresden.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C. Günther, F. Schmidt, N. König und M.A. Lee-Kirsch geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Stetson DB, Medzhitov R (2006) Type I interferons in host defense. *Immunity* 25:373–381
2. Ronnblom LE, Alm GV, Oberg KE (1991) Autoimmunity after alpha-interferon therapy for malignant carcinoma tumors. *Ann Intern Med* 115:178–183
3. Vallin H, Blomberg S, Alm GV et al (1999) Patients with systemic lupus erythematosus (SLE) have a circulating inducer of interferon-alpha (IFN-alpha) production acting on leucocytes resembling immature dendritic cells. *Clin Exp Immunol* 115:196–202
4. Baechler EC, Batliwalla FM, Karypis G et al (2003) Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proc Natl Acad Sci USA* 100:2610–2615
5. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V et al (2007) Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 449:564–569
6. Iwasaki A, Medzhitov R (2010) Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science* 327:291–295
7. Atianand MK, Fitzgerald KA (2013) Molecular basis of DNA recognition in the immune system. *J Immunol* 190:1911–1918
8. Crow YJ (2011) Type I interferonopathies: a novel set of inborn errors of immunity. *Ann NY Acad Sci* 1238:91–98
9. Aicardi J, Goutieres F (1984) A progressive familial encephalopathy in infancy with calcifications of the basal ganglia and chronic cerebrospinal fluid lymphocytosis. *Ann Neurol* 15:49–54
10. Lee-Kirsch MA, Wolf C, Gunther C (2013) Aicardi-Goutieres syndrome: a model disease for systemic autoimmunity. *Clin Exp Immunol* 175:17–24
11. Ramantani G, Kohlhase J, Hertzberg C et al (2010) Expanding the phenotypic spectrum of lupus erythematosus in Aicardi-Goutieres syndrome. *Arthritis Rheum* 62:1469–1477
12. Crow YJ, Manel N (2015) Aicardi-Goutieres syndrome and the type I interferonopathies. *Nat Rev Immunol* 15:429–440
13. Yang YG, Lindahl T, Barnes DE (2007) Trex1 exonuclease degrades ssDNA to prevent chronic checkpoint activation and autoimmune disease. *Cell* 131:873–886
14. Lee-Kirsch MA, Chowdhury D, Harvey S et al (2007) A mutation in TREX1 that impairs susceptibility to granzyme A-mediated cell death underlies familial chilblain lupus. *J Mol Med* 85:531–537
15. Stetson DB, Ko JS, Heidmann T et al (2008) Trex1 prevents cell-intrinsic initiation of autoimmunity. *Cell* 134:587–598
16. Ablasser A, Hemmerling I, Schmid-Burgk JL et al (2014) TREX1 deficiency triggers cell-autonomous immunity in a cGAS-dependent manner. *J Immunol* 192:5993–5997
17. Reijns MA, Rabe B, Rigby RE et al (2012) Enzymatic removal of ribonucleotides from DNA is essential for mammalian genome integrity and development. *Cell* 149:1008–1022

18. Gunther C, Berndt N, Wolf C et al (2015) Familial chilblain lupus due to a novel mutation in the exonuclease III domain of 3' repair exonuclease 1 (TREX1). *JAMA Dermatol* 151:426–431
19. Lee-Kirsch MA, Gong M, Schulz H et al (2006) Familial chilblain lupus, a monogenic form of cutaneous lupus erythematosus, maps to chromosome 3p. *Am J Hum Genet* 79:731–737
20. Gunther C, Hillebrand M, Brunk J et al (2013) Systemic involvement in TREX1-associated familial chilblain lupus. *J Am Acad Dermatol* 69:e179–e181
21. Richards A, van den Maagdenberg AM, Jen JC et al (2007) C-terminal truncations in human 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy. *Nat Genet* 39:1068–1070
22. Schuh E, Ertl-Wagner B, Lohse Petal (2015) Multiple sclerosis-like lesions and type I interferon signature in a patient with RVCL. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2:e55
23. Lee-Kirsch MA, Gong M, Chowdhury D et al (2007) Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 are associated with systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 39:1065–1067
24. Gunther C, Kind B, Reijns MA et al (2015) Defective removal of ribonucleotides from DNA promotes systemic autoimmunity. *J Clin Invest* 125:413–424
25. Cunninghame Graham DS, Morris DL, Bhargale TR et al (2011) Association of NCF2, IKZF1, IRF8, IFIH1, and TYK2 with systemic lupus erythematosus. *PLoS Genet* 7:e1002341
26. Van EL, De SL, Pombal D et al (2015) Brief report: IFIH1 mutation causes systemic lupus erythematosus with selective IgA deficiency. *Arthritis Rheumatol* 67:1592–1597
27. Julia A, Tortosa R, Hernanz JM et al (2012) Risk variants for psoriasis vulgaris in a large case-control collection and association with clinical subphenotypes. *Hum Mol Genet* 21:4549–4557
28. Rutsch F, MacDougall M, Lu C et al (2015) A specific IFIH1 gain-of-function mutation causes Singleton-Merten syndrome. *Am J Hum Genet* 96:275–282
29. Jang MA, Kim EK, Now H et al (2015) Mutations in DDX58, which encodes RIG-I, cause atypical Singleton-Merten syndrome. *Am J Hum Genet* 96:266–274
30. Liu Y, Jesus AA, Marrero B et al (2014) Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med* 371:507–518
31. Liu Y, Jesus AA, Marrero B et al (2014) Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. *N Engl J Med* 371:507–518
32. Jeremiah N, Neven B, Gentili M et al (2014) Inherited STING-activating mutation underlies a familial inflammatory syndrome with lupus-like manifestations. *J Clin Invest* 124:5516–5520
33. Lausch E, Janecke A, Bros M et al (2011) Genetic deficiency of tartrate-resistant acid phosphatase associated with skeletal dysplasia, cerebral calcifications and autoimmunity. *Nat Genet* 43:132–137
34. Briggs TA, Rice GI, Daly S et al (2011) Tartrate-resistant acid phosphatase deficiency causes a bone dysplasia with autoimmunity and a type I interferon expression signature. *Nat Genet* 43:127–131
35. Zhang X, Bogunovic D, Payelle-Brogard B et al (2015) Human intracellular ISG15 prevents interferon-alpha/beta over-amplification and auto-inflammation. *Nature* 517:89–93
36. Liu Y, Ramot Y, Torrelo A et al (2012) Mutations in proteasome subunit beta type 8 cause chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature with evidence of genetic and phenotypic heterogeneity. *Arthritis Rheum* 64:895–907
37. Yan N, Regalado-Magdos AD, Stiggelbout B et al (2010) The cytosolic exonuclease TREX1 inhibits the innate immune response to human immunodeficiency virus type 1. *Nat Immunol* 11:1005–1013
38. Gunther C (2015) Genetics of lupus erythematosus. *Hautarzt* 66:121–128

## Versorgungsatlas fokussiert erstmals auf seltene Erkrankungen

Schätzungen zufolge leiden in Deutschland vier Millionen Menschen an einer seltenen Erkrankung. Nun haben Epidemiologen vom Versorgungsatlas erstmals die Zahl der von einer Orphan Disease betroffenen Menschen in Deutschland erhoben. Dabei mussten sie sich auf jene Erkrankungen beschränken, die mindestens drei von 100.000 Menschen betreffen, eine ICD-10-Kodierung besitzen und keine Infektions- und Tumorkrankheit sind. Insgesamt haben nach diesen Daten niedergelassene Ärzte zwischen 2008 und 2011 pro Jahr im Schnitt über 570.000 Patienten mit einer von 88 seltenen Erkrankungen behandelt. Mit 27 % haben entzündliche Erkrankungen den größten Anteil, gefolgt von genetisch bedingten Erkrankungen (10 %) und Hauterkrankungen (7 %). Bei drei Erkrankungen fanden die Forscher eine Häufigkeit über dem „Schwellenwert“ für eine Orphan Disease von 50 pro 100.000 Einwohner. Die Häufigkeiten schwankten zwischen knapp 113 Fällen pro 100.000 bei der Menière-Krankheit und einem Patienten auf 10 Millionen Einwohner bei der angeborenen Fehlbildung des Zentralnervensystems Kraniorhachischisis. Ein Beispiel für regionale Unterschiede ist Sarkoidose: In Hessen sind 32 von 100.000 Einwohnern betroffen, während es in Mecklenburg-Vorpommern mit 69 auf 100.000 Einwohner mehr als doppelt so viele sind. Der Versorgungsatlas ist eine Einrichtung des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung.

*Quelle: Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland, [www.versorgungsatlas.de](http://www.versorgungsatlas.de)*