Schattauer

Typ-1-Interferonopathien

Ein Update

Autorinnen
Lisa Wege, Min Ae Lee-Kirsch

Institut
Molekulare Pädiatrie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden

Schlüsselwörter
Typ-1-Interferon, Autoinflammation, Autoimmunität, angeborene Immunität, Genetik, Pathogenese, Nukleinsäure-Immunität

Bibliografie
arthritis + rheuma 2024; 44: 338–344
DOI 10.1055/a-2352-7224
ISSN 0176-5167
© 2024. Thieme. All rights reserved.
Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

ZUSAMMENFASSUNG

Die Typ-1-Interferonopathien umfassen eine klinisch heterogene Gruppe seltener Erkrankungen, die auf einer genetisch bedingten Fehlfunktion des angeborenen Immunsystems beruhen. Zentrales Merkmal ist eine chronisch gesteigerte Aktivität der antiviralen Typ-1-Interferon(IFN)-Achse, die zu einer Immundysregulation führt. Das klinische Spektrum der Typ-1-Interferonopathien ist breit und primär durch Autoinflammation und Autoimmunität gekennzeichnet, wobei bei einigen Erkrankungen auch eine Infektneigung auftreten kann. Neben systemischen Zeichen wie Fieberschüben und erhöhten Entzündungswerten können verschiedene organspezifische Manifestationen auftreten. Pathogenetisch liegen den Typ-1-Interferonopathien Störungen des Metabolismus und der immunologischen Erkennung von intrazellulären Nukleinsäuren zugrunde. Da einige Erkrankungen therapeutisch auf eine immunmodulatorische Intervention ansprechen, die der inadäquaten Typ-1-IFN-Aktvierung entgegenwirkt, ist eine möglichst frühzeitige Diagnose von großer Bedeutung.

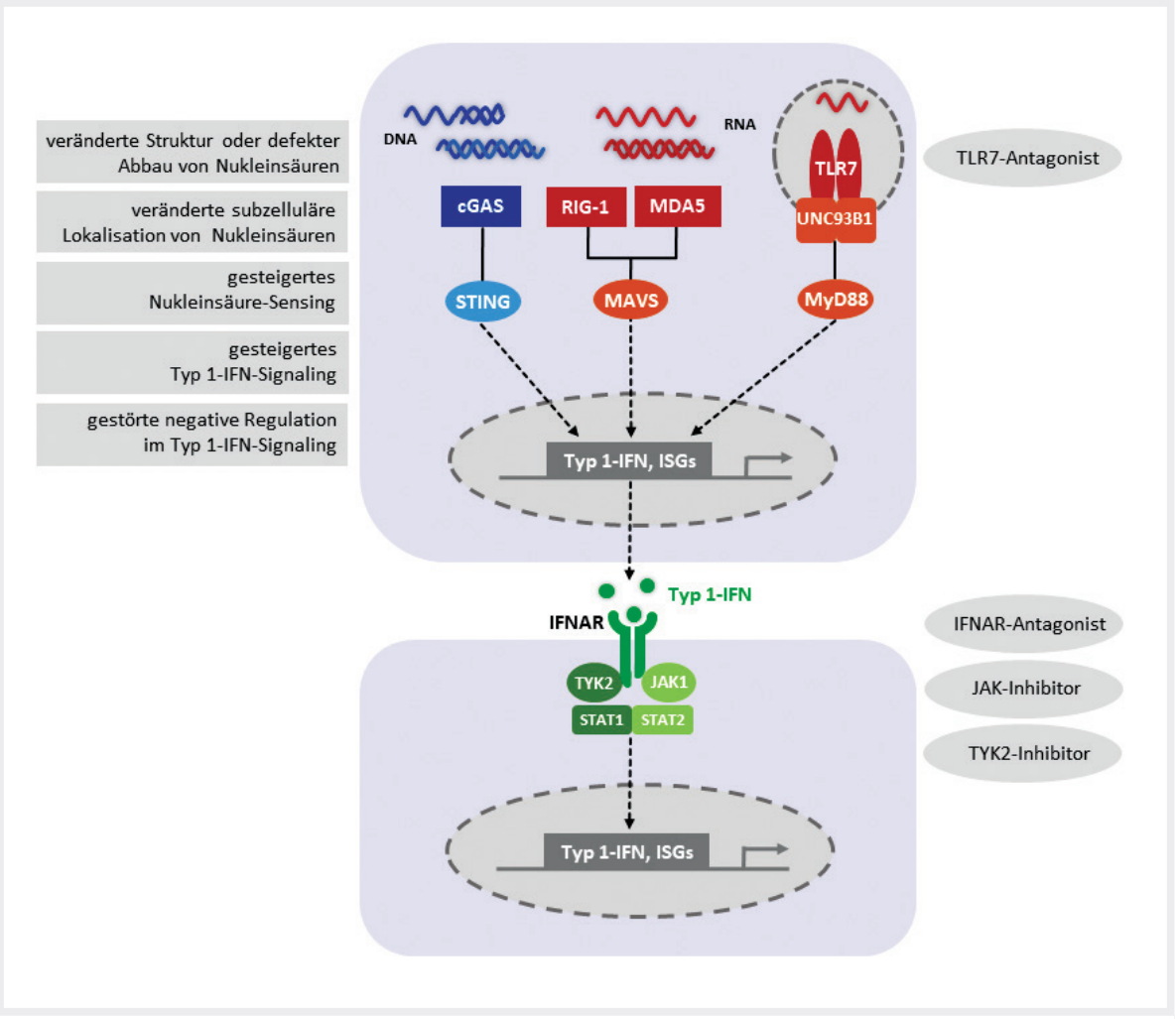
ABKÜRZUNGEN

cGAS: cyclic GMP-AMP-Synthase
DNA/RNA: Deoxyribonukleinsäure/Ribonukleinsäure
IFN: Interferon
IFNAR: IFN-α/β Receptor
ISG: IFN-Stimulated Gene
JAK1: Januskinase 1
MAVS: Mitochondrial Antiviral Signaling Protein
MDA5: Melanoma Differentiation-Associated Gene 5
MyD88: Myeloid Differentiation Primary Response Gene 88
RIG-I: Retinoic Acid-Inducible Gene I
STAT1/2: Signal Transducer and Activator of Transcription 1/2
STING: Stimulator of Interferon Genes
TLR7: Toll-like-Rezeptor 7
TYK2: Tyrosinekinase 2
UNC93B1: UNC93 Homolog B1, TLR Signaling Regulator

Immunologische Nukleinsäure-Erkennung und Typ-1-Interferon

Typ-1-Interferone, IFN-α und IFN-β, fungieren als wesentliche Effektorzytokine der Immunantwort auf Viren und andere intrazelluläre Erreger. Die Produktion von Typ-1-IFN, zu der fast alle Körperzellen befähigt sind, erfolgt normalerweise nicht konstitutiv, sondern wird durch Rezeptoren des angeborenen Immunsystems induziert, welche Gefahrensignale ausgehend von pathogenen Erregern detektieren [1]. Die Wahrnehmung einer viralen Infektion durch den Wirtsorganismus erfolgt primär über die Detektion viraler Nukleinsäuren, die als fremde mikrobielle Strukturen (Pathogen-Associated Molecular Pattern) von Mustererkennungsrezeptoren (Pattern Recognition Receptor) erkannt werden [2]. Im Endosom dendritischer Zellen werden RNA und DNA aus phagozytierten viralen Partikeln von Toll-like-Rezeptoren, TLR3, TLR7 und TLR9, registriert, welche über das Stützprotein UNC93B1 in der endosomalen Membran verankert sind (▶ **Abb. 1**). Die TLR-Aktivierung führt vermittelt über das Adapterprotein MyD88 zur Induktion von Typ-1-IFN und proinflammatorischen Zytokinen [3]. Im Zytosol hingegen erfolgt die Erkennung zytosolischer RNA durch 2 ubiquitär exprimierte Rezeptoren, RIG-I und MDA5. Während RIG-I kurze dsRNA mit einem Triphosphat am 5´-Ende bindet, sind lange dsRNA-Moleküle die Liganden von MDA5 (▶ **Abb. 1**). Beide RNA-Sensoren aktivieren Typ-1-IFN über das Adapterprotein MAVS [2]. Die Erkennung von zytosolischer DNA erfolgt im Wesentlichen durch die Nukleotidyltransferase cGAS, die nach Bindung von DNA die Synthese des Second Messengers cGAMP katalysiert, der schließlich über das Adaptermolekül STING die Transkription von Typ-1-IFN induziert [2].

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.



▶ **Abb. 1** Aktivierung von Typ-1-IFN durch Nukleinsäure-Sensoren des angeborenen Immunsystems. Links: Mechanismen, die zu einer pathologischen konstitutiven Typ-1-IFN-Aktivierung führen können. Rechts: mögliche Angriffspunkte für eine therapeutische Intervention. Mit Ausnahme der TLR7-Antagonisten, die sich derzeit in der klinischen Prüfung befinden, sind alle genannten immunmodulatorischen Medikamente für verschiedene Indikationen zugelassen.

Die biologischen Funktionen von Typ-1-IFN werden über den Typ-1-IFN-Rezeptor vermittelt, einen Oberflächenrezeptor, der aus den beiden Untereinheiten IFNAR1 und IFNAR2 besteht [2, 4]. Die Bindung von Typ-1-IFN an seinen Rezeptor setzt eine Signalkaskade in Gang, die mit der Phosphorylierung der rezeptorassoziierten Januskinasen, JAK1 und Tyrosinkinase 2 (TYK2), beginnt. Dies ermöglicht die Bindung der Transkriptionsfaktoren Signal Transducers and Activators of Transcription 1 (STAT1) und STAT2 an den Rezeptor. Die nachfolgende Phosphorylierung von STAT1 und STAT2 induziert deren Dimerisierung und Translokation in den Zellkern, wo sie die Expression von Typ-1-IFN sowie zahlreicher IFN-stimulierter Gene (ISG) aktivieren [1]. Auf diese Weise beeinflusst Typ-1-IFN im Rahmen der antiviralen Immunantwort verschiedene zelluläre Prozesse, die einerseits proapoptotische, andererseits immunstimulierende und proinflammatorische Effekte ausüben, mit dem Ziel, infizierte Zellen zu eliminieren und die Ausbreitung einer Infektion zu begrenzen (▶ **Abb. 1**).

Eine unkontrollierte Aktivierung von Typ-1-IFN kann jedoch schädliche Folgen für den Wirtsorganismus haben, da dies inadäquate Entzündungsprozesse sowie den Verlust der immunologischen Toleranz begünstigt. Die Aufklärung der genetischen Ursachen seltener Erkrankungen, die mit einer chronischen Typ-1-IFN-Aktivierung einhergehen, hat zur Identifizierung neuer Krankheitsmechanismen beigetragen, die zu Autoinflammation und Autoimmunität führen [2, 4, 5].

Unterscheidung zwischen Selbst und Nicht-Selbst

Im Gegensatz zum adaptiven Immunsystem, das mit Hilfe der somatischen Rekombination antigenspezifische Effektorzellen mit hoher Diversität bildet, beruht die Erkennung von mikrobiellen Strukturen durch das angeborene Immunsystem auf unveränderlichen, keimbahnkodierten Rezeptoren. Für die Erkennung der gesamten Erregerviel-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

falt mit Hilfe einer relativ geringen Anzahl von Rezeptoren eignen sich folglich nur Strukturen, die hoch konservierte invariable Merkmale aufweisen. Mit den Nukleinsäure-Sensoren wie RIG-I, MDA5, cGAS und der TLR-Familie verfügt das angeborene Immunsystem über Rezeptoren, die einen integralen Bestandteil aller Viren erkennen, nämlich das aus DNA oder RNA bestehende Genom [2]. Da diese Nukleinsäure-Sensoren jedoch nur begrenzt in der Lage sind, zwischen „Selbst" und „Nicht-Selbst" zu unterscheiden, kann eine antivirale Typ-1-IFN-Antwort prinzipiell auch durch körpereigene Nukleinsäuren des Wirtsorganismus ausgelöst werden. In der Tat spielt die immunologische Erkennung von „Selbst"-Nukleinsäuren eine zentrale Rolle in der Pathogenese des systemischen Lupus erythematodes (SLE) [4, 5]. So kann viral induziertes IFN-α eine Fehlregulation der Immunantwort in Gang setzen, die einerseits über die Reifung und Proliferation myeloider dendritischer Zellen die Antigenpräsentation fördert und andererseits über die Aktivierung autoreaktiver B-Zellen zur Entstehung von Autoantikörpern führt. Diese beim SLE typischerweise gegen Nukleinsäuren gerichteten Autoantikörper bilden mit „Selbst"-Nukleinsäuren aus Zelldebris Immunkomplexe. Die Ablagerung dieser Immunkomplexe in den Gefäßen setzt einerseits Entzündungsprozesse in Gang, andererseits stimuliert die Aufnahme der Immunkomplexe durch plasmazytoide dendritische Zellen über TLR-abhängige Signalkaskaden die weitere IFN-α-Produktion [6]. Auf diese Weise entsteht ein Circulus Vitiosus, der zum Zusammenbruch der immunologischen Toleranz und damit zu Autoimmunität führt. Demzufolge muss der Organismus über geeignete Mechanismen verfügen, die einerseits eine prompte und effiziente Immunantwort gegenüber viralen Nukleinsäuren gewährleisten, andererseits jedoch vor einer inadäquaten Aktivierung des Immunsystems durch körpereigene Nukleinsäuren schützen.

Typ-1-Interferonopathien

Die Typ-1-Interferonopathien umfassen eine Gruppe genetisch und phänotypisch heterogener Krankheitsbilder, die durch eine Fehlfunktion des angeborenen Immunsystems hervorgerufen werden (▶ **Tab. 1**) [4, 5]. Obwohl ihr klinisches Spektrum sehr breit ist, sind alle Typ-1-Interferonopathien durch eine chronische Aktivierung der Typ-1-IFN-Achse sowie die klinische Ausprägung von Autoinflammation und Autoimmunität gekennzeichnet. Die molekularen Ursachen, die der pathogenen Aktivierung von Typ-1-IFN zugrunde liegen, sind vielfältig (▶ **Abb. 1**) und beruhen entweder

1. auf einer unphysiologischen Akkumulation von Nukleinsäuren durch defekte Nukleasen,
2. auf einer veränderten Struktur von Nukleinsäuren, die eine Immunerkennung als „fremd" begünstigen,
3. auf einer veränderten subzellulären Lokalisation von Nukleinsäuren,
4. auf einer erhöhten oder veränderten Sensitivität von Nukleinsäure-Sensoren,
5. auf einer Liganden-unabhängigen Aktivierung von Komponenten der den Nukleinsäure-Sensoren nachgeschalteten Signalkaskaden oder
6. auf einer gestörten negativen Regulation von Typ-1-IFN-Signalwegen (▶ **Abb. 1**) [2, 4, 5].

▶ **Tab. 1** gibt eine Übersicht über ausgewählte Typ-1-Interferonopathien. Die Bestimmung der IFN-Signatur im Blut, mit der die Expression IFN-stimulierter Gene gemessen wird, hat sich als valider Biomarker für die differenzialdiagnostische Abklärung eines Patienten mit Verdacht auf Typ-1-Intereronopathie erwiesen [7, 8].

Translationale Aspekte

Die den Typ-1-Interferonopathien zugrunde liegenden molekularen Ursachen machen deutlich, dass das angeborene Immunsystem über komplexe Regulationsmechanismen verfügt, die inadäquate Typ-1-IFN-abhängige Entzündungsprozesse durch körpereigene Nukleinsäuren verhindern und damit auch an der Aufrechterhaltung der Immuntoleranz beteiligt sind. Die entzündliche Ätiologie der Typ-1-Interferonopathien legt nahe, dass eine Hemmung der konstitutiven Typ-1-IFN-Aktivierung therapeutisch wirksam sein könnte. Derzeit stehen bereits potenziell wirksame Medikamente zur Verfügung, mit denen der Typ-1-IFN-Signalweg gehemmt werden kann. Hierzu zählen Januskinasen(JAK)-Inhibitoren wie Ruxolitinib, Baricitinib, Tofacitinib oder Upadacitinib, der TYK2-Inhibitor Deucravacitinib sowie der IFN-Rezeptorblocker Anifrolumab, deren Wirksamkeit bei Patienten mit Typ-1-Interferonopathien in einzelnen Fällen oder kleineren Fallserien bereits demonstriert werden konnte [9–17]. Da es für Typ-1-Interferonopathien jedoch noch keine randomisierten, placebokontrollierten klinischen Studien gibt, können diese Medikamente derzeit nur im Rahmen einer Off-Label-Therapie eingesetzt werden. Zudem wird die Entwicklung neuer therapeutischer Moleküle, die spezifisch Komponenten des Typ-1-IFN-Signalwegs wie TLR7, cGAS, STING und IFN-α hemmen können, neue therapeutische Perspektiven eröffnen. Um das gesamte klinische Spektrum und den Verlauf der Typ-1-Interferonopathien, insbesondere im Rahmen von therapeutischen Interventionen, zu erfassen, sind jedoch noch weitere Kenntnisse und klinische Studien erforderlich. Um die klinische Versorgung von Patienten mit Typ-1-Interferonopathien zu verbessern, hat eine interdisziplinäre Gruppe internationaler Experten erste Empfehlungen für die Diagnose, Therapie und die Langzeitbetreuung von Patienten mit CANDLE, SAVI und AGS (▶ **Tab. 1**) erarbeitet [18]. Diese Empfehlungen, die nach den Standards der European Alliance of Rheumatology Associations (EULAR) und des American College of Rheumatology (ACR) erstellt wurden, sollen als hilfreiche Ressource für die klinische Versorgung dienen

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 1** Ausgewählte Typ-1-Interferonopathien.

Krankheit	Hauptsymptome	Auto-antikörper	Infekt-anfälligkeit	Manifesta-tionsalter	Gen/Protein	Erbgang	Referenzen
Aicardi-Goutières-Syn-drom (AGS)	Enzephalopathie, Dystonie, Spastik, Mikrozephalie, Basalganglienverkalkung, Krampfanfälle, Fieber, Chilblain-Läsionen	–/+/++	nein	<1 Jahr	*TREX1* (Three Prime Repair Exonuclease 1) *RNASEH2A* (Ribonuclease H2, Subunit A) *RNASEH2B* (Ribonuclease H2, Subunit B) *RNASEH2C* (Ribonuclease H2, Subunit C) *SAMHD1* (SAM domain and HD domain-containing protein 1) *IFIH1* (IFN-induced helicase C domain-containing protein 1) *ADAR1* (adenosine deaminase, RNA-specific) *LSM11* (U7 small nuclear RNA-associated protein) *RNU7-1* (RNA, U7 small nuclear 1)[2]	AR, de novo AR AR AR AR AD[1], de novo AR, de novo AR AR	[19–24]
Familiärer Chilblain-Lupus (CHBL)	Chilblain-Läsionen, Arthralgie	–/+	nein	<5 Jahre, variabel	*TREX1* (three prime repair exonuclease 1) *STING* (stimulator of interferon genes protein)	AD AD	[10, 25, 26]
Retinal Vasculopathy with Cerebral Leukodys-trophy (RVCL)	Retinopathie, Schlaganfälle, Leukodystrophie, Demenz, Migräne	–/+	nein	15–25 Jahre, variabel	*TREX1* (three prime repair exonuclease 1)[3]	AD	[27]
STING-associated Vascu-lopathy, Infantile-Onset (SAVI)	akrale Vaskulitis, interstitielle Lungenerkrankung, Fieber, Arthralgie	–/+	gelegentlich	<1 Jahr	*STING* (stimulator of interferon genes protein)	de novo, AD	[28]
Singleton-Merten Syn-drom (SGMRT)	Kalzifizierung der Aorta, Osteoporose, Arthritis, Peri-dontitis, Psoriasis	–	gelegentlich	<5 Jahre, variabel	*IFIH1* (IFN-induced helicase C domain-containing protein 1) *DDX58* (retinoic acid-inducible gene 1 protein)	AD AD	[29, 30]
Spondyloenchrondro-dysplasie (SPENCD)	spondylometaphyseale Dysplasie, Kleinwuchs, Basal-ganglienverkalkung, Spastik, Arthritis, Thrombozytopenie	+++	ja	<5 Jahre, variabel	*ACP5* (tartrate-resistant acid phosphatase, type 5)	AR	[31]
Chronic Atypical Neu-trophilic Dermatosis with Lipodystrophy and Elevated Temperature (CANDLE)	Dermatitis, Pannikulitis, Lipodystrophie, Gelenkkon-trakturen, Muskelschwäche, Hepatomegalie, Anämie, Fieber	–	nein	<2 Jahre, variabel	*PSMB8* (proteasome subunit beta type-8) *PSMB4* (proteasome subunit beta type-4) *PSMA3* (proteasome subunit alpha type-3) *PSMB9* (proteasome subunit beta type-9) *POMP* (proteasome maturation protein)	AR[4] AR[4] AR[4] AR[4] AD	[32–35]
Autoimmune Interstiti-al Lung, Joint, Kidney Disease (AILJK)	interstitielle Lungenerkran-kung, pulmonale Hämorrha-gie, Arthritis, Nephritis	+++	nein	<10 Jahre, variabel	*COPA* (coatomer protein complex, subunit alpha)	AD	[36]

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

▶ **Tab. 1** Ausgewählte Typ-1-Interferonopathien (Fortsetzung).

Krankheit	Hauptsymptome	Auto-antikörper	Infekt-anfälligkeit	Manifesta-tionsalter	Gen/Protein	Erbgang	Referenzen
ISG15-Defizienz	Basalganglienverkalkung, Krampfanfälle, mykobakterielle Infektionen	–	ja[5]	Kindheit, variabel	*ISG15* (interferon-stimulated gene 15)	AR	[37]
USP18-Defizienz	Basalganglienverkalkung, Hepatomegalie, Thrombozytopenie	–	nein	in utero	*USP18* (ubiquitin specific peptidase 18)	AR	[38]
DNase-II-Defizienz	Anämie, Thrombozytopenie, Arthritis, Dermatitis, Hepatosplenomegalie, Glomerulonephritis, Fieber	++	nein	<1 Jahr, variabel	*DNASE2* (deoxyribonuclease II, lysosomal)	AR	[39]
C1-Komplement-Mangel	SLE	+++	nein	<5 Jahre, variabel	*C1R* (complement component C1r) *C1QC* (complement component C1q)	AR	[40]
TLR7 Gain-of-Function	SLE, Autoimmunzytopenien	+++	nein	<5 Jahre, variabel	*TLR7* (Toll-like receptor 7)	XD	[41]
UNC93B1 Gain-of-Function	SLE, Autoimmunzytopenien	+++	nein	<5 Jahre, variabel	*UNC93B1* (UNC93 homolog B1)	AD, AR	[42, 43]

–: nicht nachweisbar; +: schwach erhöht; ++: erhöht; +++: stark erhöht; AR: autosomal rezessiv; AD: autosomal dominant; XD: X-gebunden dominant; [1] auch als somatisches Mosaik beschrieben; [2] nicht kodierende RNA; [3] ausschließlich C-terminal trunkierende Mutationen; [4]: digene Vererbung mit heterozygoten Mutationen in 2 verschiedenen Proteasom-Genen möglich; [5] erhöhte Infektanfälligkeit nur gegenüber Mykobakterien.

Schattauer

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

und den Patienten den Zugang zu diagnostischen Tests und Behandlungsmöglichkeiten erleichtern.

FAZIT

Typ-1-Interferonopathien umfassen eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe von Erkrankungen des angeborenen Immunsystems, die durch eine konstitutive Typ-1-IFN-Aktvierung gekennzeichnet sind. Da es Hinweise dafür gibt, dass die Hemmung der pathogenen Typ-1-IFN-Aktivierung durch immunmodulatorische Medikamente wie JAK-Inhibitoren oder IFN-Rezeptor-Antagonisten therapeutisch wirksam ist, sollten Patienten mit unklarer Autoinflammation hinsichtlich einer Typ-1-Interferonopathie abgeklärt werden. Differenzialdiagnostisch wegweisend ist der Nachweis einer Interferon-Signatur im Blut. Dieser diagnostische Test wird im Labor der Arbeitsgruppe Lee-Kirsch, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden, angeboten. Die Sicherung der Diagnose sollte durch eine weiterführende molekulargenetische Untersuchung im Rahmen einer Exom- oder Genomanalyse erfolgen.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen geben an, dass sie keine Interessenkonflikte haben.

Autorinnen

Lisa Wege

Min Ae Lee-Kirsch

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Min Ae Lee-Kirsch
Molekulare Pädiatrie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus
Technische Universität Dresden
Fetscherstr. 74, 01307 Dresden
Deutschland
minae.lee-kirsch@uniklinikum-dresden.de

Literatur

[1] Ivashkiv LB, Donlin LT. Regulation of type I interferon responses. Nat Rev Immunol 2014; 14: 36–49

[2] Schlee M, Hartmann G. Discriminating self from non-self in nucleic acid sensing. Nat Rev Immunol 2016; 16: 566–580. doi:10.1038/nri.2016.78

[3] Lind NA, Rael VE, Pestal K et al. Regulation of the nucleic acid-sensing Toll-like receptors. Nat Rev Immunol 2021. doi:10.1038/s41577-021-00577-0

[4] Lee-Kirsch MA. The Type I Interferonopathies. Annu Rev Med 2017; 68: 297–315. doi:10.1146/annurev-med-050715-104506

[5] Crow YJ, Stetson DB. The type I interferonopathies: 10 years on. Nat Rev Immunol 2021. doi:10.1038/s41577-021-00633-9

[6] Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. Nat Rev Immunol 2006; 6: 823–835

[7] Rice GI, Forte GM, Szynkiewicz M et al. Assessment of interferon-related biomarkers in Aicardi-Goutieres syndrome associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, and ADAR: a case-control study. Lancet Neurol 2013; 12: 1159–1169

[8] Peschke K, Friebe F, Zimmermann N et al. Deregulated type I IFN response in TREX1-associated familial chilblain lupus. J Invest Dermatol 2014; 134: 1456–1459. doi:10.1038/jid.2013.496

[9] Bienias M, Brück N, Griep C et al. Therapeutic Approaches to Type I Interferonopathies. Curr Rheumatol Rep 2018; 20: 32. doi:10.1007/s11926-018-0743-3

[10] König N, Fiehn C, Wolf C et al. Familial chilblain lupus due to a gain-of-function mutation in STING. Ann Rheum Dis 2017; 76: 468–472. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209841

[11] Seo J, Kang J-A, Suh DI et al. Tofacitinib relieves symptoms of stimulator of interferon genes (STING)-associated vasculopathy with onset in infancy caused by 2 de novo variants in TMEM173. J Allergy Clin Immunol 2017; 139: 1396–1399.e12. doi:10.1016/j.jaci.2016.10.030

[12] Tüngler V, König N, Günther C et al. Response to: „JAK inhibition in STING-associated interferonopathy“ by Crow et al. Ann Rheum Dis 2016; 75: e76. doi:10.1136/annrheumdis-2016-210565

[13] Frémond M-L, Rodero MP, Jeremiah N et al. Efficacy of the Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib in the treatment of vasculopathy associated with TMEM173-activating mutations in 3 children. J Allergy Clin Immunol 2016; 138: 1752–1755. doi:10.1016/j.jaci.2016.07.015

[14] Zimmermann N, Wolf C, Schwenke R et al. Assessment of Clinical Response to Janus Kinase Inhibition in Patients With Familial Chilblain Lupus and TREX1 Mutation. JAMA Dermatol 2019; 155: 342–346. doi:10.1001/jamadermatol.2018.5077

[15] Sanchez GAM, Reinhardt A, Ramsey S et al. JAK1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of autoinflammatory interferonopathies. J Clin Invest 2018; 128: 3041–3052. doi:10.1172/JCI98814

[16] Vanderver A, Adang L, Gavazzi F et al. Janus Kinase Inhibition in the Aicardi-Goutières Syndrome. N Engl J Med 2020; 383: 986–989. doi:10.1056/NEJMc2001362

[17] Morand E, Merola JF, Tanaka Y et al. TYK2: an emerging therapeutic target in rheumatic disease. Nat Rev Rheumatol 2024; 20: 232–240. doi:10.1038/s41584-024-01093-w

[18] Gedik KC, Lamot L, Romano M et al. The 2021 European Alliance of Associations for Rheumatology/American College

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

of Rheumatology points to consider for diagnosis and management of autoinflammatory type I interferonopathies: CANDLE/PRAAS, SAVI and AGS. Ann Rheum Dis 2022; 81: 601–613. doi:10.1136/annrheumdis-2021-221814

[19] Crow YJ, Hayward BE, Parmar R et al. Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause Aicardi-Goutieres syndrome at the AGS1 locus. Nat Genet 2006; 38: 917–920

[20] Crow YJ, Leitch A, Hayward BE et al. Mutations in genes encoding ribonuclease H2 subunits cause Aicardi-Goutieres syndrome and mimic congenital viral brain infection. Nat Genet 2006; 38: 910–916

[21] Rice GI, Bond J, Asipu A et al. Mutations involved in Aicardi-Goutieres syndrome implicate SAMHD1 as regulator of the innate immune response. NatGenet 2009; 41: 829–832

[22] Rice GI, Kasher PR, Forte GM et al. Mutations in ADAR1 cause Aicardi-Goutieres syndrome associated with a type I interferon signature. Nat Genet 2012; 44: 1243–1248

[23] Rice GI, Del Toro DY, Jenkinson EM et al. Gain-of-function mutations in IFIH1 cause a spectrum of human disease phenotypes associated with upregulated type I interferon signaling. Nat Genet 2014; 46: 503–509

[24] Uggenti C, Lepelley A, Depp M et al. cGAS-mediated induction of type I interferon due to inborn errors of histone pre-mRNA processing. Nat Genet 2020; 52: 1364–1372. doi:10.1038/s41588-020-00737-3

[25] Rice G, Newman WG, Dean J et al. Heterozygous Mutations in TREX1 Cause Familial Chilblain Lupus and Dominant Aicardi-Goutieres Syndrome. Am J Hum Genet 2007; 80: 811–815

[26] Lee-Kirsch MA, Chowdhury D, Harvey S et al. A mutation in TREX1 that impairs susceptibility to granzyme A-mediated cell death underlies familial chilblain lupus. J Mol Med 2007; 85: 531–537

[27] Richards A, van den Maagdenberg AM, Jen JC et al. C-terminal truncations in human 3'-5' DNA exonuclease TREX1 cause autosomal dominant retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy. NatGenet 2007; 39: 1068–1070

[28] Liu Y, Jesus AA, Marrero B et al. Activated STING in a vascular and pulmonary syndrome. N Engl J Med 2014; 371: 507–518

[29] Rutsch F, MacDougall M, Lu C et al. A specific IFIH1 gain-of-function mutation causes Singleton-Merten syndrome. Am J Hum Genet 2015; 96: 275–282

[30] Jang MA, Kim EK, Now H et al. Mutations in DDX58, which encodes RIG-I, cause atypical Singleton-Merten syndrome. Am J Hum Genet 2015; 96: 266–274

[31] Briggs TA, Rice GI, Daly S et al. Tartrate-resistant acid phosphatase deficiency causes a bone dysplasia with autoimmunity and a type I interferon expression signature. Nat Genet 2011; 43: 127–131

[32] Agarwal AK, Xing C, DeMartino GN et al. PSMB8 encoding the β5i proteasome subunit is mutated in joint contractures, muscle atrophy, microcytic anemia, and panniculitis-induced lipodystrophy syndrome. Am J Hum Genet 2010; 87: 866–872. doi:10.1016/j.ajhg.2010.10.031

[33] Brehm A, Liu Y, Sheikh A et al. Additive loss-of-function proteasome subunit mutations in CANDLE/PRAAS patients promote type I IFN production. J Clin Invest 2015; 125: 4196–4211. doi:10.1172/JCI81260

[34] Liu Y, Ramot Y, Torrelo A et al. 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 2012; 64: 895–907

[35] Poli MC, Ebstein F, Nicholas SK et al. Heterozygous Truncating Variants in POMP Escape Nonsense-Mediated Decay and Cause a Unique Immune Dysregulatory Syndrome. Am J Hum Genet 2018; 102: 1126–1142. doi:10.1016/j.ajhg.2018.04.010

[36] Watkin LB, Jessen B, Wiszniewski W et al. COPA mutations impair ER-Golgi transport and cause hereditary autoimmune-mediated lung disease and arthritis. Nat Genet 2015; 47: 654–660. doi:10.1038/ng.3279

[37] Zhang X, Bogunovic D, Payelle-Brogard B et al. Human intracellular ISG15 prevents interferon-alpha/beta over-amplification and auto-inflammation. Nature 2015; 517: 89–93

[38] Meuwissen MEC, Schot R, Buta S et al. Human USP18 deficiency underlies type 1 interferonopathy leading to severe pseudo-TORCH syndrome. J Exp Med 2016: jem.20151529. doi:10.1084/jem.20151529

[39] Rodero MP, Tesser A, Bartok E et al. Type I interferon-mediated autoinflammation due to DNase II deficiency. Nat Commun 2017; 8: 2176. doi:10.1038/s41467-017-01932-3

[40] Wolf C, Brück N, Koss S et al. Janus kinase inhibition in complement component 1 deficiency. J Allergy Clin Immunol 2020; 146: 1439–1442.e5. doi:10.1016/j.jaci.2020.04.002

[41] Brown GJ, Cañete PF, Wang H et al. TLR7 gain-of-function genetic variation causes human lupus. Nature 2022; 605: 349–356. doi:10.1038/s41586-022-04642-z

[42] Wolf C, Lim EL, Mokhtari M et al. UNC93B1 variants underlie TLR7-dependent autoimmunity. Sci Immunol 2024: eadi9769. doi:10.1126/sciimmunol.adi9769

[43] Mishra H, Schlack-Leigers C, Lim EL et al. Disrupted degradative sorting of TLR7 is associated with human lupus. Sci Immunol 2024; 9: eadi9575. doi:10.1126/sciimmunol.adi9575

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.