Autoinflammation

Abkürzungen	
HIDS	Hyperimmunglobulin-D-Syndrom
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
IL	Interleukin
NALP3	„NACHT-, LRR- and pyrin-domain-containing protein 3“
NLRP3	„Nucleotid-binding oligomerization-domain protein (NOD)-like receptor family, pyrin domain containing 3“
NOMID	„Neonatal-onset multisystem inflammatory disease“
TRAPS	Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom

Mit der Entdeckung der molekulargenetischen Ursachen der hereditären Fiebersyndrome um die 2. Jahrtausendwende erhielt die Forschung auf dem Gebiet der angeborenen bzw. natürlichen Immunität einen enormen Impuls, der in der Folge zu grundlegend neuen Erkenntnissen in der Pathophysiologie vieler chronisch entzündlicher Erkrankungen führte. Dieser Trend hält bis heute an und betrifft sowohl die Beschreibung neuer autoinflammatorischer Syndrome, d. h. durch eine spontane Aktivierung von Entzündungsprozessen gekennzeichnete Erkrankungen, als auch die Erforschung der pathophysiologischen Bedeutung dieser Entzündungsmechanismen.

Ein Beispiel par excellence für die beschriebene Entwicklung ist das in diesem Heft der *Zeitschrift für Rheumatologie* von J. Kümmerle-Deschner behandelte Cryopyrin-assoziierte periodische Syndrom (CAPS). Das CAPS umfasst mit dem Muckle-Wells-Syndrom, der familiären Kälteurtikaria und der NOMID („neonatal-onset multisystem inflammatory disease“) 3 ursprünglich als separate Krank-

heitsbilder beschriebene Verlaufsformen, die bei vielen Patienten durch Mutationen des *NLRP3*-Gens verursacht werden. Das *NLRP3*-Gen kodiert das Protein NALP3 (= Cryopyrin). Die physiologische Rolle des NALP3 als intrazellulärer Mustererkennungszusatz (englisch: „pattern recognition receptor“, PRR) wurde 5 Jahre nach der Identifizierung der dem CAPS zugrunde liegenden *NLRP3*-Mutationen im Jahr 2006 erstmals erkennbar. Der aus mehreren Proteinen bestehende NALP3-Inflammasom genannte Molekülkomplex induziert nach Stimulierung mit Uratkristallen eine IL-1 β -Sekretion von Monozyten und Makrophagen. Mit der Uratkristall-induzierten IL-1 β -Sekretion wurde 40 Jahre nach der Beschreibung der Uratkristall-vermittelten Phagolysosomen-schädigung ein zweiter fundamentaler Entzündungsmechanismus in der Pathogenese der Gicht entdeckt. In rascher Folge wurde danach die zentrale Rolle des NALP3-Inflammasoms bei verschiedenen durch exogene und endogene Liganden initiierten Entzündungsprozessen bei chronisch entzündlichen Erkrankungen erkannt, wie z. B. dem Typ-2-Diabetes mellitus oder der Arteriosklerose. Die Erkenntnisse zum Pathomechanismus der Uratkristall-induzierten IL-1 β -Sekretion stellen die Rationale für Studien zur therapeutischen IL-1-Inhibition bei der Gicht und anderen chronisch entzündlichen Erkrankungen dar.

» Die monogenen autoinflammatorischen Syndrome führen zur Aktivierung von Entzündungsprozessen

Die monogenen autoinflammatorischen Syndrome führen durch Mutationen von

proteinkodierenden Genen, denen eine Schlüsselstellung in der Regulierung von Entzündungsprozessen zukommt, zu einer spontanen ligandenunabhängigen Aktivierung von Entzündungsprozessen. Rezidivierende Fieberepisoden und/oder eine systemische Entzündung unter Beteiligung seröser, synovialer und dermaler Grenzflächen kennzeichnen autoinflammatorische Erkrankungen wie das CAPS, das familiäre Mittelmeerfieber, das Tumornekrosefaktor-Rezeptor-assoziierte periodische Syndrom (TRAPS) und das Hyperimmunglobulin-D-Syndrom (HIDS). Beim von N.T. Baerlecken und R.E. Schmidt sowie J. Looock in diesem Heft abgehandelten adulten Still-Syndrom und dem vergleichsweise selteneren Schnitzler-Syndrom sind aufgrund des relativ uniformen klinischen Bildes mit einer systemischen Entzündung unter Beteiligung von serösen, synovialen und dermalen Grenzflächen und der dominanten IL-18 bzw. IL-1 β -Zytokinsignatur ebenfalls zur Autoinflammation führende, prädisponierende hereditäre sowie weitere pathogenetisch relevante Faktoren zu vermuten. Diese konnten aber bisher molekulargenetisch und -biologisch nicht näher eingegrenzt werden. Interessanterweise gehen die von D. Meyer Olson und M. Stoll präsentierten Immunrekonstitutionssyndrome (IRIS), die als Folge einer Therapie bei Patienten mit HIV-Infektion, aber auch bei verschiedenen anderen nicht HIV-assoziierten Erkrankungen beschrieben wurden, ebenfalls mit überschießenden Entzündungsreaktionen einher. Die IRIS imitieren sowohl verschiedene chronisch entzündliche und autoimmune als auch autoinflammatorische Pathomechanismen und stellen eine wichtige differenzialdiagnostische Herausforderung bei der Beurteilung von Entzün-

dungsvorgängen im Rahmen von Infektions- und anderen Erkrankungen dar. Sie erlauben daher einen interessanten, teilweise jedoch noch wenig verstandenen Einblick in Entzündungsprozesse.

Mit den vorliegenden Beiträgen hoffen wir, Ihnen einen interessanten Einblick in das Gebiet der autoinflammatorischen und verwandten Syndrome sowie praktische Anregungen und Hinweise im klinischen Management dieser Erkrankungen zu geben und – last not least – etwas von der Faszination und Ausstrahlung dieses noch jungen Gebietes der Entzündungsforschung zu vermitteln.

Ihre

Peter Lamprecht

Reinhold E. Schmidt

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. P. Lamprecht

Poliklinik für Rheumatologie, Vaskulitiszentrum
UKSH & Klinikum Bad Bramstedt,
Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck
peter.lamprecht@uksh.de

© Science Photo Library / Image Source

Die Zeitschrift für Rheumatologie bietet Ihnen jeden Monat umfassende und aktuelle Beiträge zu interessanten Themenschwerpunkten aus allen Bereichen der Rheumatologie.

Möchten Sie ein bereits erschienenes Heft nachbestellen? Einzelne Ausgaben können Sie direkt bei unserem Kundenservice zum Preis von je EUR 34,- zzgl. Versandkosten beziehen:

Überblick

2011

- 01/11 Elektive Rheumachirurgie aus Sicht des Rheumaorthopäden und Internisten
- 02/11 Aktueller Stand bei MTX
- 03/11 Genetik
- 04/11 Reisemedizin
- 05/11 Endoprothetik
- 06/11 Morbidität und Mortalität - wie haben sie sich verändert?
- 07/11 Paraneoplastische Syndrome in der Rheumatologie
- 08/11 Treat-to-Target
- 09/11 Endokrinopathien und Rheumatologie
- 10/11 Kinderreumatologie

Vorschau

2012

- 01/12 Frühdiagnostik und frühe Therapie der Spondyloarthritis einschließlich der Psoriasisarthritis
- 02/12 Was ist gesichert in der Off-Label-Therapie?
- 03/12 Autoinflammation
- 04/12 Notfälle in der Rheumatologie
- 05/12 Physikalische Medizin
- 06/12 Intrazelluläre Therapieverfahren in der Rheumatologie
- 07/12 Neurologie
- 08/12 Postoperatives Management
- 09/12 Vaskulitis-Update
- 10/12 Personalisierte Medizin in der Rheumatologie - Hype or Hope

So erreichen Sie unseren Kundenservice:

Springer Customer Service Center GmbH
Kundenservice Zeitschriften
Haberstr. 7
69126 Heidelberg
Tel.: +49 6221 345-4303
Fax: +49 6221 345-4229
E-Mail: leserservice@springer.com

www.ZeitschriftfuerRheumatologie.de