

Interview mit Dr. med. Matthias Kettwig zum neuen Tiermodell

„Dieses Mausmodell könnte zur Aufklärung eines grundlegenden Schädigungsmechanismus im ZNS beitragen“

Herr Dr. Kettwig, herzlichen Glückwunsch zur Verleihung des Wissenschaftspreises der GNP 2022. Wie kamen Sie zum Forschungsfeld der Interferonopathien?

Matthias Kettwig (MK): Nach Abschluss meiner Doktorarbeit zum Thema lysosomale Proteine in der Biochemie startete ich mit Beginn meiner Assistenzarztstätigkeit im Rahmen des wissenschaftlichen Schwerpunkts unserer Abteilung zu neurometabolischen und neurodegenerativen Erkrankungen zu arbeiten. 2009 konnte die Arbeitsgruppe um Frau Prof. Gärtner die RNASET2-defiziente zystische Leukenzephalopathie (RNASET2-CLE) als neue monogenetische Erkrankung in der Gruppe der zystischen Leukenzephalopathien identifizieren. Die enormen klinischen Ähnlichkeiten zur konnatalen CMV-Infektion lassen Gemeinsamkeiten in der Entstehung der beiden Erkrankungen vermuten. Zur Erforschung der pathophysiologischen Zusammenhänge stand vor allem die Etablierung eines geeigneten Mausmodells im Vordergrund, dem ich mich dann widmete. Erst durch die Beschreibung des Mausmodells konnte die RNASET2-Erkrankung eindeutig der Gruppe der Interferonopathien zugeordnet werden.

Wie wirken sich die Genmutationen, die der RNASET2-CLE zugrundeliegen, aus?

MK: Durch den Defekt der RNASET2 kommt es bei den Mäusen zu einer Erhöhung der Interferon (IFN)-stimulierten Gene in vielen Organen. Am ausgeprägtesten war dies im Gehirn der Mäuse. In Analogie zu anderen Interferonopathien nehmen wir an, dass es durch die fehlende RNASET2-Funktion zu einer Änderung im Abbau der RNA-Moleküle in der Zelle kommt. Nachfolgend werden dann sogenannte Mustererkennungsrezeptoren aktiviert. Diese Moleküle sind sowohl im Lysosom als auch im Zytoplasma lokalisiert und dienen in erster Linie der Erkennung fremder RNA/DNA im Rahmen von Virusinfektionen. Um welche RNA-Moleküle es hierbei geht und welcher Signalweg die Interferon-Antwort dabei im Falle der RNASET2-Defizienz auslöst, ist noch Gegenstand aktueller Untersuchungen.

Und wie äußert sich diese genetisch-bedingte Interferonopathie klinisch, welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es bisher?

MK: Durch die dauerhafte Wirkung von IFN kommt es bei den Tieren zu Blutbildungsstörungen sowie zu einer entzündlichen Infiltration von vornehmlich CD8-positiven T-Zellen und inflammatorischen Monozyten sowohl in periphere Organe als auch in das Gehirn. Die Mäuse zeigen dadurch eine enorme Vergrößerung von Leber und Milz sowie entzündliche Hirnveränderungen mit verlängerter T2-Relaxationszeit und Kontrastmittelaufnahme im MRT. Außerdem fand sich eine begleitende Hirnatrophie, die am stärksten den Hippokampus betrifft. Diese Hippokampus-Atrophie führt auch zu einer gestörten Gedächtnisfunktion der Tiere. Die Behandlung der RNASET2-CLE erfolgte bisher rein symptomatisch, also durch Therapie der Symptome wie Spastik und Epilepsie. Die IFN-Wirkung wird jedoch in der Zelle über

Januskinasen (JAK) vermittelt, so dass die klinische Anwendung der JAK-Inhibitoren bei Autoimmunerkrankungen eine vielversprechende Behandlungsoption darstellt.

Könnten Sie Ihre prominentesten Resultate und etwaige wichtige Nebenbefunde schildern?

MK: Während bisherige Mausmodelle zu anderen Interferonopathien keinen greifbaren neuroinflammatorischen Phänotyp aufwiesen, zeigt die RNASET2^{-/-}-Maus eine ausgeprägte Entzündung des Gehirns, die mit einer Mikrogliaaktivierung und einer Zellinfiltration bestehend aus Effektor-Memory-CD8-T-Zellen sowie inflammatorischen Monozyten einhergeht. In der Einzelkern-Transkriptomanalyse konnten wir nachweisen, dass dies zu einer homöostatischen Dysfunktion von Gliazellen und Neuronen führt. Durch die Kreuzung der RNASET2-Tiere mit IFN-Rezeptor-depletierten Tieren (IFNAR1) konnten wir zeigen, dass die Entzündung des Gehirns eindeutig IFN-vermittelt ist.

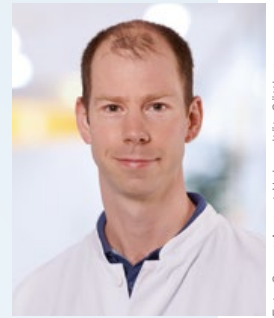
Welche Konsequenzen für die weitere Erforschung der RNASET2-CLE hat Ihr Tiermodell?

MK: Mit der Etablierung des Tiermodells sind wir nun in der Lage die verschiedenen Aspekte der IFN-vermittelten Neuroinflammation genauer zu untersuchen und etwaige Therapiestrategien zu entwickeln bzw. zu überprüfen. Im Vordergrund soll dabei vor allem die Identifizierung derjenigen Zellen stehen, die maßgeblich zu dieser Entzündung des Gehirns beitragen. Zum anderen sollen die genauen zellulären und molekularen Pathomechanismen, die zur Dysfunktion von Gliazellen und Neuronen führen, aufgeklärt werden. Die IFN-vermittelte Neuroinflammation spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese vieler neurologischer Erkrankungen. Neben den klassischen Interferonopathien ist sie auch von zentraler Bedeutung bei vielen viral vermittelten Enzephalitiden und auch neurodegenerativen Erkrankungen wie Morbus Alzheimer und Morbus Parkinson.

Wie geht es mit Ihrer Forschung weiter? Sind Folgestudien zu diesem speziellen Tiermodell geplant oder schon unterwegs?

MK: Aufgrund der prominenten Infiltration der CD8-T-Zellen haben wir bereits Kreuzungen der RNASET2-Linie mit einer CD8a-defizienten Mauslinie vorgenommen. In ersten Ergebnissen konnten wir eine deutliche Abnahme der gesamten Entzündungsreaktion im Gehirn feststellen. Passend dazu war auch die Hirnatrophie signifikant geringer ausgeprägt, was die ursächliche Bedeutung der CD8-T-Zellen in der IFN-vermittelten Neuroinflammation bestätigt.

Kontakt: Dr. med. Matthias Kettwig, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin; Robert-Koch-Str. 40, 37099 Göttingen, matthias.kettwig@med.uni-goettingen.de; Telefon 05 51/39 - 138 72; Website: <https://kinderklinik.umg.eu>



Dr. med. Matthias Kettwig, Universitätsmedizin Göttingen, Georg-August-Universität, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

Foto: Georg-August-Universität, Göttingen