

Wissenschaftspreis der GNP 2022 – 21. Desitin Forscherpreis

## RNASET2-Tiermodell zeigt eine Interferon-vermittelte Entzündung des Gehirns

Die genetisch bedingte, RNASET2-defiziente zystische Leukenzephalopathie ist eine Interferon-vermittelte Entzündung, bei der eine übermäßige Ausschüttung des Zytokins während der Schwangerschaft das Gehirn des ungeborenen Kindes erheblich schädigt. Einem Forscherteam um Dr. med. Matthias Kettwig an der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin der Universitätsmedizin Göttingen (UMG) gelang es nun, für diese Erkrankung ein Mausmodell zu entwickeln. Für die 2022 in Nature communications erschienene Publikation<sup>1</sup> dazu erhielt Kettwig den Wissenschaftspreis der Gesellschaft für Neuropädiatrie e. V. (GNP) 2022 und damit den zum 21. Mal verliehenen Desitin-Forscherpreis. Das Hamburger Pharmaunternehmen unterstützt die praxisrelevante Forschung auf dem Gebiet der Neuropädiatrie seit vielen Jahren.

Desitin hat den Forscherpreis erstmals 2001 ausgelobt. Vergeben durch eine GNP-Jury wurde der diesjährige Preis am 4. November 2022 im Rahmen der 47. Jahrestagung der GNP auf der Neurowoche in Berlin überreicht.

### Genetisch bedingte Interferonopathie

Das proinflammatorische Typ-1-Interferon (IFN) spielt für die Abwehr von Virusinfektionen eine maßgebliche Rolle, indem es in praktisch allen Körperzellen antivirale Programme induziert. Kommt es im Rahmen einer Virusinfektion während der Gravidität, z. B. mit dem Cytomegalievirus (CMV), zu einer übermäßigen IFN-Ausschüttung, kann das Gehirn des Fötus beträchtlichen Schaden nehmen. Die betroffenen Kinder können nach der Geburt beispielsweise eine schwere geistige

Behinderung zeigen und unter epileptischen Anfällen sowie einer ausgeprägten Spastik leiden. Diese Symptomatik manifestiert sich auch im Rahmen einer genetisch bedingten Interferonopathie wie der RNASET2-defizienten zystischen Leukenzephalopathie (RNASET2-CLE). Diese im Jahr 2009 von Pädiater\*innen der UMG entdeckte Entität beruht auf einem Defekt am RNASET2-Gen, der vermutlich den Stoffwechsel der Nukleinsäure RNA beeinträchtigt. Dies führt zu einer IFN-vermittelten Hirnentzündung, die mit zystischen Läsionen, multifokalen Veränderungen der weißen Substanz (WM), zerebraler Atrophie und schweren psychomotorischen Beeinträchtigungen einhergeht. Der Phänotyp ähnelt dabei einer kongenitalen CMV-Enzephalitis.

### Double-Knock-out-Mäuse

Um Einblicke in die Pathophysiologie der RNASET2-CLE zu gewinnen, gelang es dem Team um Kettwig an der UMG erstmals, ein Tiermodell zu entwickeln: Mittels CRISPR/Cas9-vermittelter Genombearbeitung wurden RNASET2<sup>-/-</sup>-Mäuse erzeugt, die eine Hochregulierung IFN-stimulierter Gene und gleichzeitig eine vom IFN- $\alpha/\beta$ -Rezeptor 1 (IFNAR1) abhängige Entzündungsreaktion in vielen Organen zeigen.

Neben hämatopoetischen Störungen wie Anämie und Thrombozytopenie zeigte die Durchflusszytometrie (Fluorescence Activated Cell Sorting, FACS) eine ausgeprägte Neuroinflammation mit Infiltrationen von CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-T-Zellen (Abb. 1) und entzündli-



Übergabe des 21. GNP-Wissenschaftspreises (Desitin-Forscherpreis) am 4.11.22 in Berlin (v. li.: Prof. Dr. med. Kevin Rostasy, Prim. PD Dr. med. Edda Haberlandt, Prof. Dr. med. Florian Heinen, Dr. med. Matthias Kettwig, Sonja Walther (Desitin)).

chen Monozyten in der grauen und weißen Substanz der Tiere. In der FACS vermehrt waren vor allem CD8<sup>+</sup>-Effektor-Gedächtniszellen.

### Hirnatrophie und kognitive Defizite

Die Einzelkern-RNA-Sequenzierung deckte bei den Tieren mit RNaseT2-Mangel homöostatische Dysfunktionen in Gliazellen und Neuronen auf, es wurden aber keine Demyelinisierungen beobachtet. Gegenüber den Kontrolltieren zeigten sich u. a. eine durchlässige Blut-Hirn-Schranke, eine Hippokampus-akzentuierte Hirnatrophie und eine Beeinträchtigung des Gedächtnisses. Ferner waren Organe wie Leber, Milz und Knochenmark bei den RNASET2<sup>-/-</sup>-Mäusen verändert, ihre Lebenszeit verkürzt.

### Ausblick

Wie Kettwig und Kolleg\*innen hoffen, kann dieses neue Tiermodell nicht nur die pathophysiologischen Mechanismen der INF-bedingten ZNS-Schädigung erhellen, sondern auch der Entwicklung potenzieller Therapien dienen. Dies könnte nicht nur diese seltene, genetische, schwere neuroinflammatorische Enzephalopathie, sondern auch die gesamte Gruppe der Interferonopathien und die schädigenden Wirkungen konnataler Virusinfektionen betreffen.

### Literatur

1. Kettwig M et al.: Interferon-driven brain phenotype in a mouse model of RNaseT2 deficient leukoencephalopathy. Nat Commun 2021; 12(1): 6530 [Epub 11. Nov.; doi: 10.1038/s41467-021-26880-x].

### Impressum

Herausgeber: GFI. Corporate Media  
V. i. S. d. P.: Michael Himmelstoß  
Redaktion: GFI. Gesellschaft für medizinische Information GmbH, München  
Druck: die druckbörse GmbH, Aiterhofen, ©2022 GFI  
Mit freundlicher Unterstützung von Desitin, Hamburg

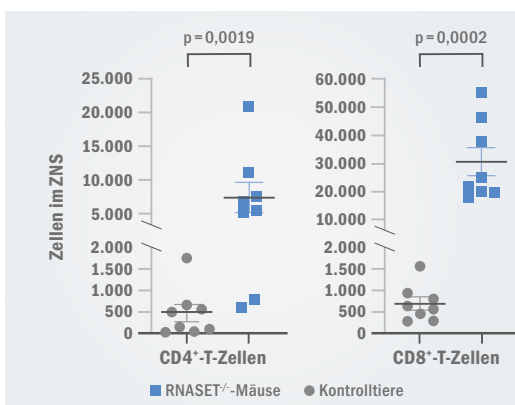


Abb. 1: Bei den RNASET2<sup>-/-</sup>-Mäusen zeigte sich eine ZNS-Infiltration mit proentzündlichen Immunzellen. Beispielsweise ergab die Durchflusszytometrie erhöhte Konzentrationen an CD4<sup>+</sup>- und CD8<sup>+</sup>-T-Lymphozyten. Abb. mod. n. [1]