

Forschungspreis 2020

Mit dem Faktor XII assoziiertes Kälte-induziertes autoinflammatorisches Syndrom

Dr. rer. nat. Jörg Scheffel und Priv.-Doz. Dr. med. Karoline Krause, Klinik für Dermatologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Wir beschreiben eine neue chronische entzündliche Systemerkrankung aus dem rheumatologischen Formenkreis. Diese trägt den Namen Faktor-XII-assoziiertes Kälte-induziertes autoinflammatorisches Syndrom (FACAS) und geht mit Kälte-induzierten Quaddeln (Urtikaria), Gelenk- und Kopfschmerzen, Schüttelfrost und Abgeschlagenheit einher. Charakteristisch für autoinflammatorische Erkrankungen sind gewebsspezifische Faktoren, die Zellen des angeborenen Immunsystems aktivieren und daraufhin das Gewebe schädigen. Im Gegensatz zu anderen autoinflammatorischen Erkrankungen liegt bei FACAS eine bislang unbekannt Mutation (T859A) im Gen für den Gerinnungsfaktor FXII vor. Der Faktor XII ist nicht nur an der Blutgerinnung, sondern auch an der Aktivierung des Kontaktsystems beteiligt, das die Freisetzung entzündlicher Botenstoffe wie Kallikrein und Bradykinin fördert. Diese rufen bei den betroffenen Patienten von frühester Kindheit an Entzündungssymptome hervor. Bisher sind Mutationen im Faktor-XII-Gen für das hereditäre Angioödem bekannt, eine andere seltene Erkrankung, bei der anfallsartig tiefe und sehr schmerzhaft Hautschwellungen auftreten.

Funktionelle Analysen zeigten, dass es bei FACAS zu einer verstärkten Spaltung und spontanen Aktivierung von Faktor XII im Blut der betroffenen Patienten kommt. Daraus resultiert eine Aktivierung des Kontaktsystems mit chronischer Freisetzung von Bradykinin. Als lokale Quelle der Produktion von Faktor XII wurden neutrophile Granulozyten (eine Unterart der weißen Blutkörperchen) in Haut und Blut der betroffenen Patienten identifiziert. Das freigesetzte Bradykinin kann dann Mastzellen in der Haut (die Hauptverursacher einer Urtikaria) aktivieren. Darüber hinaus wiesen Experimente mit rekombinant hergestellten mutierten Proteinen darauf hin, dass die Mutation vermutlich zu einer Änderung der Proteinstruktur bei FXII führt, die als Gefahrensignal wirkt und die Freisetzung weiterer entzündlicher Botenstoffe wie Interleukin-1 β bedingt. Die klinische Relevanz der Entzündungsmediatoren Bradykinin und Interleukin-1 β konnte durch erfolgreiche Behandlung einer Patientin mit einem Bradykininrezeptor-Antagonisten bzw. Interleukin-1-Antagonisten demonstriert werden. Unsere Studie kann dazu beitragen, die Krankheitsursache bisher ungeklärter Fälle familiärer Kälteurtikaria mit Gelenk- und Allgemeinbeschwerden aufzudecken. Zudem liefern unsere Resultate mit der Aktivierung des Kontaktsystems Hinweise auf einen alternativen Mechanismus bei autoinflammatorischen Erkrankungen und zeigen mögliche neue Therapieansätze, die auf einer Blockade des Kontaktsystems beruhen. Da Mediatoren des Kontaktsystems wie Kallikrein und Bradykinin auch in anderen Modellen von Gelenkentzündungen eine entscheidende Rolle spielen, stellt unsere Forschungsarbeit auch einen interessanten Ansatzpunkt für die Behandlung weitaus häufigerer rheumatologischer Krankheitsbilder dar.

Die beschriebenen Ergebnisse wurden in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Scheffel J, Mahnke NA, Hofman ZLM, de Maat S, Wu J, Bonnekoh H, Pengelly RJ, Ennis S, Holloway JW, Kirchner M, Mertins P, Church MK, Maurer M, Maas C, Krause K. Cold-induced urticarial autoinflammatory syndrome related to factor XII activation. *Nature Communications* 2020; 11(1):179. doi 10.1038/s41467-019-13984-8.