

# Pathogenese des systemischen Lupus erythematoses (SLE) im Kindesalter

C. M. Hedrich<sup>1,2</sup>; C. Sengler<sup>3</sup>; H. J. Girschick<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, Division of Rheumatology, Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC), Harvard Medical School, Boston, USA; <sup>2</sup>Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden; <sup>3</sup>Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin; <sup>4</sup>Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Vivantes Netzwerk für Gesundheit GmbH, Klinikum im Friedrichshain, Berlin

## Schlüsselwörter

Systemischer Lupus erythematoses, SLE im Kindesalter, Pathogenese des SLE

## Zusammenfassung

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine systemische Autoimmunerkrankung, die jedes Organsystem betreffen kann und deren Erkrankungsgipfel im Erwachsenenalter liegt. Die deutliche Bevorzugung des weiblichen Geschlechts (9–10:1) deutet auf hormonelle Einflüsse in der Pathogenese hin. Obwohl seltener als Erwachsene, erkranken auch Kinder und Jugendliche am SLE. Innerhalb der pädiatrischen Altersgruppe fällt eine variable Geschlechterverteilung mit ausgeglichenerem Verhältnis vor der Pubertät auf. Danach kommt es zu einer Annäherung an die Erwachsenenverteilung. Die besondere Bedeutung des pädiatrischen SLE liegt im höhe-

ren Schweregrad kindlicher Manifestationen mit gesteigerter chronischer Krankheitsaktivität und schlechterer Prognose. Eine Beeinträchtigung der körperlichen Entwicklung kann zum einen aus der chronischen Entzündung und den daraus resultierenden Organschäden, aber auch aus der teils toxischen Therapie resultieren. Die variable Geschlechterverteilung zusammen mit schwereren Verläufen bei jüngeren Patienten wirft die Frage nach unterschiedlichen Pathomechanismen in den verschiedenen Altersgruppen auf. In der vorliegenden Arbeit diskutieren wir anhand der Literatur genetische, hormonelle und Umwelteinflüsse auf die Pathogenese des SLE im Kindes- und Jugendalter und formulieren ein hypothetisches Modell zur Pathogenese des SLE in den verschiedenen Altersgruppen.

## Keywords

Systemic lupus erythematosus, pediatric SLE, pathogenesis of pediatric SLE

## Summary

Systemic lupus erythematosus (SLE) is a systemic autoimmune disorder that can affect any organ of the human body. A peak in disease onset during early adulthood and the female predominance (9–10:1) indicate the role of hormonal factors in the pathogenesis of SLE. Though less common when compared to the adult age group, also children can develop SLE. Gender distribution varies in the pediatric age group with equal numbers in the first decade and female predominance thereafter (second decade 4:1, then 9–10:1). Furthermore, the clinical course in children is more severe with increased chronic disease activity and resulting organ damage. Secondary to these variables in the pediatric age group, the question of whether differential pathomechanisms may be involved in pediatric SLE has been raised. Here, we discuss the contribution of genetic, hormonal and environmental factors in the pathogenesis of SLE in the various age groups.

## Korrespondenzadresse

Dr. med. Christian M. Hedrich  
Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC),  
Department of Medicine, Division of Rheumatology  
330 Brookline Avenue, Dana 517D  
Boston, MA 02215, USA  
E-Mail: chedrich@bidmc.harvard.edu

## Pathogenesis of pediatric systemic lupus erythematosus (SLE)

arthritis + rheuma 2013; 33: 173–178

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine Autoimmunerkrankung, die jedes Organ des menschlichen Körpers betreffen kann (1). Die klinische Präsentation und der Verlauf können von Patient zu Patient sehr unterschiedlich sein und die Organbeteiligung ist in ihrer Verteilung und dem Schweregrad sehr variabel (1). Um der klinischen Variabilität besser gerecht werden zu können, wurden vom American College of Rheumatology (ACR)

elf Kriterien eingeführt, um die Erkrankung zu klassifizieren (2). In der klinischen Praxis werden diese Klassifikationskriterien zur Diagnose des SLE herangezogen, wobei vier der elf Kriterien erfüllt sein müssen, um die Diagnose SLE sicher stellen zu können (► Tab. 1) (1).

Daten aus den USA belegen, dass sich ca. zehn bis 20 Prozent aller Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter (vor der Vollendung des 16. Lebensjahres) manifestie-

ren (3). Erkrankungen in dieser Altersgruppe werden synonym als pädiatrischer, juveniler oder kindlicher SLE bezeichnet. Symptome und die angewandten Klassifikationskriterien sind beim kindlichen und adulten SLE die gleichen, allerdings sind Erkrankungen in der pädiatrischen Altersgruppe häufig durch einen akutereren und aggressiveren Krankheitsbeginn, eine höhere chronische Krankheitsaktivität und schwerere Organmanifestationen (inklusi-

ve der Nieren und des ZNS) charakterisiert (3–8). Ein Erkrankungsbeginn vor dem vollendeten fünften Lebensjahr ist sehr selten und definiert den „frühkindlichen SLE“. Diese Gruppe weist die schwersten Verläufe auf (5, 9).

Die Pathophysiologie des SLE steht im Fokus klinischer und basiswissenschaftlicher Forschung und wird aktuell nur unzureichend verstanden. Genetische, hormonelle und Umwelteinflüsse tragen zur Entwicklung des SLE bei (► Abb. 1). Ein interessanter Ansatzpunkt ist dabei die Tatsache, dass die Geschlechterverteilung große Unterschiede in den verschiedenen Altersgruppen aufweist. Bei Erkrankungen in den ersten zehn Lebensjahren ist das Verhältnis zwischen Jungen und Mädchen nahezu ausgeglichen. Bereits im zweiten Lebensjahrzehnt findet sich eine Mädchenwendigkeit von 4:1. Nach dem 20. Lebensjahr stellt sich die klassische weibliche Dominanz mit einer Geschlechterverteilung von 9–10:1 ein. Innerhalb der pädiatrischen Altersgruppe treten die meisten Neuerkrankungen zwischen dem zwölften und dem 14. Lebensjahr auf (3). All dies deutet auf einen Einfluss hormoneller Faktoren auf die Pathogenese des SLE hin. Zudem lassen die markanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung, die höhere akute und chronische Krankheitsaktivität im Kindesalter so-

wie die schlechtere Prognose zusammen mit der Beobachtung, dass Kinder mit Autoimmunerkrankungen vermehrt Mutationen in Risikoallelen aufweisen, die Hypothese zu, dass verschiedene Pathomechanismen oder gar unterschiedliche Erkrankungen unter dem Oberbegriff „juvenile SLE“ zusammengefasst werden (3, 5, 10). Im Folgenden diskutieren wir (i) seltene Gendefekte, die bereits im Kindesalter SLE oder SLE-ähnliche Krankheitsbilder auslösen können, (ii) bekannte Risikoallele und (iii) genregulatorische Mechanismen, die zur Pathogenese des SLE in den verschiedenen Altersgruppen beitragen können.

### Lupusmanifestationen im Kindesalter Frühkindlicher SLE

Erkrankungen vor dem fünften Lebensjahr sind selten und verlaufen sehr variabel. Nur wenige Fälle wurden bisher berichtet, einige jedoch noch innerhalb des ersten Lebensjahres. Die vorliegende Literatur deutet auf deutlich schwerere Krankheitsverläufe als in allen anderen Altersgruppen hin. Frühkindliche Manifestationen gehen mit schwereren Organbeteiligungen einher und es zeigt sich eine höhere Komplikationsrate bereits zum Diagnosezeitpunkt (5, 9). Mehr

als 90 Prozent der berichteten Fälle wiesen bereits bei Diagnosestellung eine Nierenbeteiligung auf, ein Drittel zeigte ZNS-Beteiligung mit Kalzifikationen, Krampfanfällen oder zerebralen Blutungen. Die Überlebensraten waren deutlich niedriger als in anderen Altersgruppen (5, 9). Trotz dieser dramatischen Berichte müssen die epidemiologischen und prädiktiven Daten mit Vorsicht behandelt werden. Frühkindliche SLE-Patienten wurden zumeist als Fallberichte oder in kleinen Fallserien dokumentiert (5, 9). Zudem sind die Datensätze teils schwer vergleichbar und mitunter unvollständig. Klinische Studien oder größere Fallerhebungen fehlen bisher gänzlich. Eine Überrepräsentation schwerer Verläufe in der Literatur sowie eine Unterrepräsentation oder Unterdiagnose milder Verläufe in dieser sehr jungen Patientenpopulation sind zusätzliche mögliche Fehlerquellen.

### Postpubertärer SLE

Pädiatrische SLE-Patienten mit einer Krankheitsmanifestation nach Beginn der Pubertät zeigen eine Symptomatik, die der im Erwachsenenalter weitgehend entspricht. Wie im Erwachsenenalter spiegeln die ACR-Klassifikationskriterien für SLE das breite klinische Spektrum wider. Wie zuvor erwähnt wechselt in dieser Altersgruppe die Geschlechterverteilung von einem nahezu ausgeglichenen Verhältnis zu der typischen Mädchen-/Frauenwendigkeit. Trotz der Parallelen zwischen juvenilem postpubertärem und adultem SLE bleiben einige Unterschiede bestehen. Studien in dieser Altersgruppe belegen einen akutereren und schwereren Krankheitsbeginn sowie anschließend einen Krankheitsverlauf mit höherer chronischer Krankheitsaktivität als im Erwachsenenalter. Dies resultiert in schwereren Organschäden (z.B. einer höheren Rate an terminaler Niereninsuffizienz) und einer höheren Mortalität. Bisher bleibt unklar, wie es zu diesen Unterschieden kommt und ob verschiedene pathophysiologische Mechanismen für diese variablen Manifestationen und Verläufe in juvenilen und adulten Patientenpopulationen führen (3, 4, 6–8, 11). Es bleibt zum jetzigen Zeitpunkt spekulativ, ist jedoch wahrscheinlich, dass Risikoallele, hormonelle Faktoren und/oder Umwelteinflüsse in unterschiedlichem Maße zur Pa-

Tab. 1 American College of Rheumatology (ACR)-Klassifikationskriterien für SLE (1, 2)

Kriterium	Erklärung
Gesichtserythem	Ausschlag über Wangen und Nase, häufig in Form eines Schmetterlings
diskoider Ausschlag	rötlicher, erhabener, kreisförmiger Ausschlag
Photosensitivität	Hautreaktion auf Sonnenlicht oder UV-Bestrahlung
orale Ulzera	
Arthritis	
Serositis	Pleuritis, Perikarditis
entzündliche Nierenbeteiligung	persistente Proteinurie oder Zylinder im Urin
neurologische Beteiligung	Psychose, Krämpfe, Kopfschmerzen, etc.
Blutbildauffälligkeiten	(hämolytische) Anämie, Leukopenie, Lymphopenie, Thrombopenie
immunologische Auffälligkeiten	Antikörper gegen <ul style="list-style-type: none"> <li>• doppelsträngige (ds) DNA,</li> <li>• sm-Antigen und/oder</li> <li>• Phospholipide</li> </ul>
Antinukleäre Antikörper (ANA)	

Vier der elf Kriterien müssen für die sichere Diagnosestellung erfüllt sein

thophysiologie des juvenilen und adulten SLE beitragen (siehe Kapitel „Risikoallele und die Hypothese vom ‚oligogenen‘ SLE“).

### Altersspezifische Pathomechanismen beim SLE im Kindesalter

Verlässliche Daten zur Pathogenese des frühkindlichen SLE liegen bisher nicht vor. Da beide Geschlechter gleichermaßen betroffen sind und Umwelteinflüsse in der Regel im Lauf der Zeit akkumulieren, könnten hormonelle Unterschiede und Umweltfaktoren eine untergeordnete Rolle in der Pathogenese des frühkindlichen SLE spielen. Es ist daher wahrscheinlich, dass in dieser Untergruppe des SLE genetische Faktoren im Vordergrund stehen, während Umwelteinflüsse und speziell hormonelle Faktoren erst nach Beginn der Pubertät und speziell im Erwachsenenalter von zunehmender Bedeutung sind (1, 3, 4, 12).

Im Folgenden sollen daher genetische Ursachen (Komplementdefekte) und Prädispositionen (z. B. im TREX1-Gen, den SLAM- und Immunglobulinrezeptoren) besprochen werden, die gemeinsam mit weiteren (z. B. epigenetischen) Faktoren zur Entwicklung des SLE beitragen können. Epidemiologische und basiswissenschaftliche Studien sind dringend nötig, um die Pathogenese, den Verlauf und die Prognose des SLE im Kindesalter besser charakterisieren zu können.

### Monogener SLE – Komplementdefekte

Einige seltene, durch Mutationen in kodierenden Sequenzen des humanen Genoms bedingte Erkrankungen münden in SLE-ähnlichen Krankheitsbildern. Mutationen in der sogenannten Klasse-III- oder Komplementregion des humanen Histokompatibilitätskomplexes (MHC) auf Chromosom 6 können in SLE-ähnlichen Krankheitsbildern resultieren (1). In dieser Region liegen die Gene, die für die Komplementfaktoren C2 und C4 kodieren. Speziell C4-Komplementfaktoren spielen eine wichtige Rolle bei der Negativselektion von B-Lymphozyten und wurden mit der Entstehung und Unterhaltung von Autoimmunität in Verbindung gebracht (13). Neben den Komplementfaktoren in der Klasse-III-Region, spielt C1q ei-

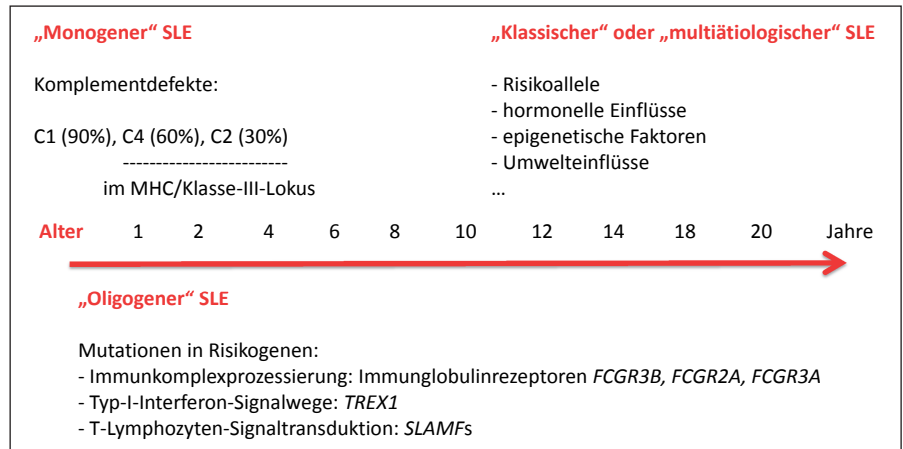


Abb. 1 Hypothetisches Modell zum Einfluss von genetischen, hormonellen und Umwelteinflüssen auf die Entwicklung eines SLE im Kindesalter

ne wichtige Rolle bei der Komplementaktivierung auf dem klassischen Weg. Mutationen im C1-Gen führen zu Autoimmunphänomenen und SLE-ähnlichen Erkrankungen (14). Das Risiko für die Entwicklung SLE-ähnlicher Erkrankungen ist zwischen den Komplementdefekten variabel. Neunzig Prozent der Patienten mit C1-Defekten entwickeln einen SLE, 60 Prozent der Patienten mit C4- und 30 Prozent der Patienten mit C2-Mangel erkranken an SLE-ähnlichen Krankheitsbildern. Patienten mit Defekten der abhängigen „distalen“ Komplementfaktoren entwickeln meist mildere Autoimmunphänomene und/oder fallen mit schweren Infektionen auf (1, 13, 14). Komplementdefekte sind als Differenzialdiagnose in der pädiatrischen Rheumatologie von besonderer Bedeutung, da sie sich meist im Kindesalter manifestieren und die Prognose von einer frühzeitigen Diagnose und Therapie abhängt.

Die Entwicklung SLE-ähnlicher Erkrankungen resultiert aus der zentralen Beteiligung der Komplementfaktoren C1, C2 und C4 bei der Komplementaktivierung. C1-Komplementfaktoren spielen eine zentrale Rolle bei der „klassischen“ Komplementaktivierung. C2 und C4 sind sowohl für die Komplementaktivierung auf dem Lektin- als auch auf dem klassischen Weg nötig. Nach deren Aktivierung bilden C2 und C4 zusammen die sogenannte C3-Konvertase, die für die Spaltung von C3 in seine aktive Form und damit für die Aktivierung abhängiger, „distaler“ Komplementfaktoren verantwortlich ist (1, 13–15).

Die Beobachtung, dass ein großer Teil der Patienten mit Defekten in diesen „frühen“ Komplementfaktoren einen SLE oder ähnliche Krankheitsbilder entwickeln, führte zu der Annahme, dass diese Defekte in eine Akkumulation von nekrotischem und apoptotischem Material münden und zudem vermehrt zirkulierende und gewebsständige Immunkomplexe auftreten, die zu Entzündungsreaktionen und Gewebszerstörung führen. Zudem können unzureichend abgeräumte intrazelluläre Antigene aus apoptotischem und nekrotischem Material als „fremd“ erkannt werden und daher zu Autoantigenen werden, was die Autoimmunpathologie weiter beschleunigt (13–15).

### Risikoallele und die Hypothese vom „oligogenen“ SLE

Eine starke genetische Komponente bei der Entwicklung des SLE wird durch das deutlich gesteigerte Risiko für die Entwicklung der Erkrankung bei positiver Familienanamnese angedeutet (1, 12). Das Risiko, an einem SLE zu erkranken, zeigt sich bei einem an SLE erkrankten erstgradigen Verwandten im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung um den Faktor 30 erhöht. Die hohen Konkordanzraten zur Entwicklung eines SLE bei heterozygoten (5%) und homozygoten (55%) Zwillingen bestätigen diese Annahme (1, 12).

Neben den im Kapitel „Lupusmanifestationen im Kindesalter“ diskutierten Komplementdefekten, bei denen eine Mutation innerhalb der kodierenden Sequenz von Genen zu einer gestörten Genfunktion führen, wurden Nukleotidsubstitutionen oder Deletionen in kodierenden und/oder nicht kodierenden Regionen von Lupus-Risikogenen berichtet (1, 12). Einige dieser genomischen Varianten können isoliert, andere in Kombination mit weiteren Risikoallelen oder Umwelteinflüssen Lupus-ähnliche Symptome oder das Vollbild eines SLE auslösen. Im Folgenden sollen exemplarisch drei SLE-Risikoallele diskutiert werden (TREX1 [16–20], SLAMF3/SLAMF6 (21–24) und die Immunglobulinrezeptorgene FCGR2A, FCGR3A und FCGR3B [25, 26]), für die Genfunktionsstudien erste Einblicke in die pathophysiologische Relevanz für die Entwicklung eines SLE liefern.

### TREX1

Ein Beispiel für die Auslösung Lupus-ähnlicher Erkrankungen durch einen isolierten Gendefekt ist der familiäre Chilblain Lupus erythematodes (CLE). Der CLE ist eine seltene Form des kutanen Lupus erythematosus, der in der Regel Frauen im mittleren Lebensalter betrifft und aus dem sich bei einem Teil der Patienten (18–20%) das Vollbild eines SLE entwickeln kann (27). Das klinische Bild ist gekennzeichnet durch blau-rote entzündliche Hautläsionen, die an exponierten Hautarealen, wie der Nase, den Ohren, Wangen, sowie Fingern und Zehen auftreten. Krankheitsschübe werden durch Temperaturabfall sowie kalte und feuchte Wetterlagen ausgelöst (27).

Neben sporadischen Fällen treten (selten) familiäre Formen des CLE auf, die durch autosomal dominant vererbte Mutationen im *TREX1*-Gen ausgelöst werden (17). Der familiäre CLE manifestiert sich zum einen deutlich früher als der sporadische CLE, zum anderen sind deutlich mehr Jungen betroffen (17, 27). *TREX1* kodiert für die 3'-5' Exonuklease TREX1, die eine wichtige Rolle bei der Beseitigung zytoplasmatischer DNA spielt. Patienten mit familiärem CLE tragen Mutationen in *TREX1*-Regionen mit Exonukleaseaktivität. Es wird davon ausgegangen, dass CLE-Pa-

tienten eine Akkumulation von DNA im Zytoplasma aufweisen und dies zu einer gesteigerten IFN- $\alpha$ -Expression und nachfolgend zu einer Entzündung führt (16–18). Neben CLE-Patienten zeigt auch ein Teil der SLE-Patienten (ca. 0,5–3%) Mutationen im *TREX1*-Gen. Zudem besteht eine Assoziation zwischen *TREX1*-Mutationen und ZNS-Beteiligung (18, 28). Dies ist insbesondere deshalb interessant, da

1. ein Teil der CLE-Patienten später das Vollbild eines SLE entwickelt und
2. zwei weitere Erkrankungen von *TREX1*-Mutationen ausgelöst werden, die beide durch zentralnervöse Symptome gekennzeichnet sind: Aicardi-Guitères-Syndrom (AGS) und die retinale Vaskulopathie mit zerebraler Leukodystrophie (RVCL) (19, 20).

Anders als bei CLE-Patienten liegen beim „klassischen“ SLE und der RVCL sowie teilweise beim AGS *TREX1*-Mutationen in Regionen, die nicht für die Exonukleaseaktivität von TREX1 verantwortlich sind (16–20, 28). Daher wurde ein zusätzlicher Mechanismus postuliert: TREX1 assoziiert mit dem SET-Proteinkomplex und spielt dadurch eine wichtige Rolle beim Granzym-A-vermittelten und Caspase-1-unabhängigen Zelltod. Zudem konnte gezeigt werden, dass *TREX1*-defiziente Zellen relativ resistent gegen die Einleitung der Apoptose sind, was zu einem längeren Überleben autoreaktiver Lymphozyten beim SLE beitragen könnte (16, 18, 28).

### Signaling Lymphocyte Activation Molecules – SLAMFs

Die Familie der Signaling Lymphocyte Activation-Moleküle (SLAMFs) umfasst neun Transmembran-Glykoproteine, die stimulatorische Signale für den CD3/T-Zell-Rezeptor (TCR)-Komplex übermitteln. SLAMF-Moleküle vermitteln regulatorische Signale zwischen Immunzellen. Dies geschieht durch homophile (SLAMF1, SLAMF3, SLAMF5–9) und/oder heterophile (SLAMF2, SLAMF4) Interaktionen (23). Defekte in SLAMF-Signalwegen wurden mit der Entstehung von schweren NK, B- und T-Lymphozytenfunktionsstörungen und gestörter Antikörperproduktion in Verbindung gebracht (23, 24).

Genomweite Linkageanalysen in Familien mit gehäuften SLE-Fällen führten zur Identifikation eines Risikoallels auf Chromosom 1q23. Dieselbe Region ist als krankheitsauslösendes Allel in verschiedenen Lupus-Mausmodellen bekannt (NZB x NSW, NZM2410 und BXSB). Die Region enthält die Gene, die für einige SLAMF-Moleküle kodieren (23). In einer aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass ein Basenaustausch im *SLAMF3*-Gen (rs509749) das individuelle Risiko, an SLE zu erkranken, erhöht (23). Diese Beobachtungen sind im Einklang mit Studien, die belegen, dass die Expression der SLAMF3 und SLAMF6 auf T-Lymphozyten von SLE-Patienten gesteigert ist (22). Verstärkte CD3/TCR-Kostimulation durch SLAMF3/SLAMF6 resultiert in einer ROR $\gamma$ t-vermittelten Generierung von Th17-Lymphozyten und trägt so zum inflammatorischen Phänotyp des SLE bei (21).

### Immunglobulin-G-Rezeptoren

Autoantikörper und Immunkomplexe sind für einen großen Teil der Symptome von SLE-Patienten verantwortlich und verstärken die chronische Entzündung beim SLE im Sinne einer Autoamplifikation (1). Varianten in Immunglobulinrezeptorgenen wurden mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung des SLE assoziiert. Niedrige Kopienzahlen des FCGR3B-Immunglobulinrezeptors stellen ein Risikoallel für SLE dar (25). Missensemutationen in den Immunglobulinrezeptorgenen *FCGR2A* und *FCGR3A* erhöhen das Risiko, an einem SLE zu erkranken (26). Dies wurde auf eine verminderte Affinität zu Immunglobulin G und reduzierter Immunkomplexbeseitigung zurückgeführt. In einer aktuellen Studie wurde zudem die Hypothese formuliert, dass Fc $\gamma$ RIIIB durch die Beseitigung von Immunkomplexen eine antiinflammatorische Rolle spielt, während Fc $\gamma$ RIIA proinflammatorische Funktionen durch die Aktivierung von neutrophilen Granulozyten ausübt (25).

Da Mutationen in einzelnen Risikogenen (z. B. *TREX1*) Organmanifestationen auslösen können, die Teil des klinischen Bildes des SLE sind und da familiäre Häufungen von SLE auftreten, kann gemutmaßt werden, dass die Kombination solcher Risikoallele mit oder ohne weitere



(Umwelt-)Einflüsse in der Entwicklung eines SLE münden könnten (12). In solchen Fällen könnten Umwelteinflüsse oder hormonelle Faktoren weniger wichtig sein. Da Umwelteinflüsse über die Jahre akkumulieren und Östrogene erst nach Beginn der Pubertät von Bedeutung sind, könnten diese „oligogenen“ Formen des SLE besonders im frühen, präpubertären Kindesalter von Bedeutung sein (5, 12). Aktuell bleibt dieser Ansatz jedoch spekulativ und bedarf weiterer intensiver Forschung in pädiatrischen und adulten SLE-Kohorten.

## Epigenetische Mechanismen

Neben den genannten genomischen Varianten spielt eine Gruppe von Mechanismen eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Autoimmunerkrankungen, die als „Epigenetik“ bezeichnet wird. Epigenetische Mechanismen beeinflussen die Organisation des Chromatins und damit dessen Zugänglichkeit für Transkriptionsfaktoren, RNA-Polymerasen und weitere DNA-bindende Proteine, ohne dabei die DNA-Sequenz zu verändern (12, 29, 30). Die wichtigsten Mechanismen innerhalb dieser Gruppe sind

1. die Methylierung von CG-Sequenzen innerhalb der genomischen DNA (DNA-Methylierung),
2. post-transkriptionelle Modifikationen an den Aminotermini von Histonproteinen und
3. nichtkodierende Mikro-RNAs (12, 29, 30).

Die zentrale Rolle epigenetischer Mechanismen in der Pathogenese des SLE wird durch Studien an homozygoten Zwillingen deutlich (31). Die Penetranz der Erkrankung in eineiigen Zwillingspaaren wird in der Literatur mit 25 bis 40 Prozent angegeben, so dass neben der genetischen Veranlagung weitere (epigenetische) Mechanismen eine Rolle spielen müssten (27, 29–31).

## DNA-Methylierung

Die Zugänglichkeit der DNA für Transkriptionsfaktoren und RNA-Polymerasen kann effektiv über den Grad der DNA-

Methylierung reguliert werden. DNA-Methylierungsmuster sind zellzyklus-, entwicklungsstadium- und gewebsspezifisch und werden von DNA-Methyltransferasen (DNMTs) bestimmt (27, 29–31).

Beim adulten SLE kommt es zu verschiedenen, teils spezifischen Störungen der DNA-Methylierung in B- und T-Lymphozyten. Neben der generell reduzierten DNA-Methylierung in Lymphozyten treten regionsspezifische Veränderungen auf. Eine gesteigerte DNA-Methylierung des gesamten *IL2*-Gens trägt zur reduzierten Expression von IL-2 in T-Lymphozyten von SLE-Patienten bei (32, 33). Die reduzierte Expression von IL-2 ist ein Schlüsselmerkmal von SLE-T-Lymphozyten und führt zur verminderten Generierung von regulatorischen T-Zellen und reduziertem aktivierungsinduziertem Zelltod (1, 32, 33). Im Gegensatz dazu sind verschiedene Zytokingene in SLE-T-Lymphozyten hypomethyliert, was in einer gesteigerten Expression dieser resultiert: IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 und IL-17A (12, 29, 33, 34). Das resultierende Ungleichgewicht pro- und antiinflammatorischer Zytokine trägt zentral zur Pathogenese des SLE bei. Neben Zytokingenen ist auch die Expression verschiedener Signalmoleküle durch verminderte DNA-Methylierung in T-Lymphozyten von SLE-Patienten gesteigert (CD6, CD11A, CD40L und CD70). Die vermehrte Expression dieser Oberflächenmoleküle trägt durch gesteigerte Aktivierung und Rekrutierung von Immunzellen zur Pathogenese des SLE bei (27, 29–31).

## Posttranslationale Histonmodifikationen

Histonmodifikationen regulieren durch Veränderungen der elektrischen Ladung von Nukleosomen deren Anordnung und vermitteln somit entweder ein für die Gentranskription „offenes“ oder ein für Transkriptionsfaktoren und RNA-Polymerasen nicht zugängliches „silentes“ Chromatin. Histonmodifikationen in T-Lymphozyten erwachsener SLE-Patienten weisen verschiedene Störungen auf. Sie sind jedoch noch komplexer und werden weniger gut verstanden als die DNA-Methylierung (27, 29).

Monozyten von SLE-Patienten zeigen eine gesteigerte Histonazetylierung im Bereich des *TNF*-Gens. Dies trägt zu einer

gesteigerten TNF- $\alpha$ -Expression und als Folge dessen zu einer vermehrten Monozytenreife und der Ausschüttung weiterer proinflammatorischer Zytokine bei. Neben der DNA-Methylierung sind auch Histonmodifikationen am Ungleichgewicht zwischen der IL-2- und der IL-17A-Expression in SLE-T-Lymphozyten beteiligt. Im Bereich des *IL2*-Gens finden sich eine reduzierte Histonazetylierung (H3K18) bei gesteigerter Histonmethylierung (H3K27me3), was auf einen geschlossenen, für Transkriptionsfaktoren nicht zugänglichen und silenten Genlokus hindeutet (32, 34). Im Gegensatz dazu finden sich im Bereich des *IL17A*-Gens aktivierende Histonmodifikationen (gesteigerte H3K18-Azetylierung und reduzierte H3K27-Methylierung) (27, 29, 32, 34).

Zur DNA-Methylierung und Histonmodifikationen liegen bisher nur Studien im Erwachsenenalter vor. Da epigenetische Modifikationen jedoch (zumindest teilweise) durch die Einwirkung von Umwelteinflüssen mit der Zeit erworben werden, erscheint es denkbar, dass diese Mechanismen eine größere Rolle bei der Entwicklung eines SLE im fortgeschrittenen Kindes- und Erwachsenenalter und weniger bei frühkindlichen Manifestationen spielen. Da es sich bei der Erforschung epigenetischer Mechanismen der Genregulation um ein noch relativ junges Feld handelt, ist diese Hypothese bisher nicht durch Studien zu belegen und bleibt spekulativ. Basiswissenschaftliche Studien sind nötig, um diese Frage beantworten zu können.

## Mikro-RNAs

Mikro(mi)-RNAs sind 21 bis 23 Basenpaare lange Ribonukleinsäuren, die der posttranskriptionellen Regulation der Genexpression dienen. MiRNAs werden für gewöhnlich durch die RNA-Polymerasen II und III aus intergenischen oder intronischen DNA-Sequenzen transkribiert. Preliminäre Transkripte werden zunächst von Ribonukleasen weiterverarbeitet und in das Zytoplasma ausgeschleust. Im Zytoplasma werden sie in mature miRNAs prozessiert, um dann Komplexe mit mRNAs zu bilden. Diese Komplexbildung führt zu translationalem Arrest oder Degradation von Messenger-RNA.

Die gestörte Expression einiger miRNAs wurde mit dem SLE im Kindes- und

Erwachsenenalter in Verbindung gebracht. Eine gesteigerte Expression wurde für miRNAs berichtet, die

1. die Aktivierung von Interferon-Signalwegen verstärken (z. B. miRNA-146a),
2. die Entzündungsreaktionen durch die Interaktion mit Chemokinen verstärken (z. B. miRNA-125a) und
3. die den Grad der DNA-Methylierung beeinflussen (z. B. miRNA-21 und miRNA-126).

Für andere miRNAs wurde eine verminderte Expression bei SLE-Patienten berichtet. So ist die Expression von miRNA-31 in T-Zellen von SLE-Patienten vermindert, was neben den unter den Kapiteln „DNA-Methylierung“ und „Posttranslationale Histonmodifikationen“ diskutierten Mechanismen zur reduzierten Expression von IL-2 (siehe auch Kapitel „DNA-Methylierung“) beiträgt (12, 29).

## Fazit

SLE-Manifestation im Kindesalter sind charakterisiert durch einen akuterer Beginn und einen aggressiveren Verlauf als im Erwachsenenalter. Altersabhängige Unterschiede in der Geschlechterverteilung, dem klinischen Verlauf und der Prognose deuten auf Unterschiede bei der Pathogenese hin (► Abb. 1). Komplementdefekte, die klassische „monogene“ Ursachen eines SLE darstellen, manifestieren sich häufig vor der Pubertät. Da juvenile Patienten klinische Unterschiede zu adulten SLE-Patienten aufweisen, Umwelteinflüsse wahrscheinlich über den Verlauf der Zeit akkumulieren und hormonelle Faktoren erst nach Beginn der Pubertät eine Rolle spielen, ist es denkbar, dass in der kindlichen Altersgruppe genetische Prädispositionen oder die Kombination von mehreren Risikoallelen eine bedeutendere Rolle spielen als im Erwachsenenalter. Weitere Studien sind erforderlich, um den Einfluss von genetischer Veranlagung und hormonellen sowie Umwelteinflüssen in den verschiedenen Altersgruppen zu untersuchen. Ein besseres Verständnis der Pathomechanismen des SLE werden zur Entwicklung von effektiven und nebenwirkungsarmen Therapien beitragen.

## Literatur

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2011; 365: 2110–2121.
2. Tan EM, Cohen AS, Fries JF et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271–1277.
3. Brunner HI, Huggins J, Klein-Gitelman MS. Pediatric SLE--towards a comprehensive management plan *Nat. Rev. Rheumatol* 2011; 7: 225–233.
4. Ardoin SP, Schanberg LE. Paediatric rheumatic disease: lessons from SLE: children are not little adults *Nat. Rev. Rheumatol* 2012; 8: 444–445.
5. Hedrich CM, Zappel H, Straub S et al. Early onset systemic lupus erythematosus: differential diagnoses, clinical presentation, and treatment options *Clin. Rheumatol* 2011; 30: 275–283.
6. Livingston B, Bonner A, Pope J. Differences in clinical manifestations between childhood-onset lupus and adult-onset lupus: a meta-analysis. *Lupus* 2011; 20: 1345–1355.
7. von Hersh AO, von Scheven E, Yazdany SE et al. Differences in long-term disease activity and treatment of adult patients with childhood- and adult-onset systemic lupus erythematosus *Arthritis Rheum* 2009; 61: 13–20.
8. Hersh AO, Trupin L, Yazdany J et al. Childhood-onset disease as a predictor of mortality in an adult cohort of patients with systemic lupus erythematosus *Arthritis Care Res* 2010; 62: 1152–1159.
9. Zulian F, Pluchinotta F, Martini G et al. Severe clinical course of systemic lupus erythematosus in the first year of life *Lupus* 2008; 17: 780–786.
10. Haas JP. Genetic background of juvenile idiopathic arthritis. *Z Rheumatol* 2010; 69: 488–495.
11. Zhu J, Wu F, Huang X. Age-related differences in the clinical characteristics of systemic lupus erythematosus in children. *Rheumatol Int* 2013; 33: 111–115.
12. Hedrich CM, Tsokos GC. Epigenetic mechanisms in systemic lupus erythematosus and other autoimmune diseases. *Trends Mol Med* 2011; 17: 714–724.
13. Roozendaal R, Carroll MC. Complement receptors CD21 and CD35 in humoral immunity. *Immunol Rev* 2007; 219: 157–166.
14. Moser KL, Kelly JA, Lessard CJ, Harley JB. Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes Immun* 2009; 10: 373–379.
15. Hauck F, Lee-Kirsch MA, Aust D et al. Complement C2 deficiency disarranging innate and adaptive humoral immune responses in a pediatric patient: treatment with rituximab *Arthritis Care Res* 2011; 63: 454–459.
16. Kavanagh D, Spitzer D, Kothari PH et al. New roles for the major human 3'-5' exonuclease TREX1 in human disease. *Cell Cycle* 2008; 7: 1718–1725.
17. Lee-Kirsch MA, Gong M, Schulz H et al. Familial chilblain lupus, a monogenic form of cutaneous lupus erythematosus, maps to chromosome 3p *Am. J. Hum. Genet* 2006; 79: 731–737.
18. Lee-Kirsch MA, Gong M, Chowdhury D et al. Mutations in the gene encoding the 3'-5' DNA exonuclease TREX1 are associated with systemic lupus erythematosus *Nat. Genet* 2007; 39: 1065–1067.
19. 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 *Nat. Genet* 2007; 39: 1068–1070.
20. Tungler V, Silver RM, Walkenhorst H et al. Inherited or de novo mutation affecting aspartate 18 of TREX1 results in either familial chilblain lupus or Aicardi-Goutieres syndrome. *Br J Dermatol* 2012; 167: 212–214.
21. Chatterjee M, Hedrich CM et al. CD3-T cell receptor co-stimulation through SLAMF3 and SLAMF6 receptors enhances RORgammat recruitment to the IL17A promoter in human T lymphocytes *J Biol Chem* 2012; 287: 38168–38177.
22. Chatterjee M, Rauen T, Kis-Toth K et al. Increased expression of SLAM receptors SLAMF3 and SLAMF6 in systemic lupus erythematosus T lymphocytes promotes Th17 differentiation *J. Immunol* 2012; 188: 1206–1212.
23. Detre C, Keszei M, Romero X et al. SLAM family receptors and the SLAM-associated protein (SAP) modulate T cell functions. *Semin Immunopathol* 2010; 32: 157–171.
24. Morra M, Howie D, Grande MS et al. X-linked lymphoproliferative disease: a progressive immunodeficiency. *Annu Rev Immunol* 2001; 19: 657–682.
25. Chen K, Nishi H, Travers R et al. Endocytosis of soluble immune complexes leads to their clearance by FcγRIIb but induces neutrophil extracellular traps via FcγRIIa in vivo. *Blood* 2012; 120: 4421–4431.
26. Harley JB, arcon-Riquelme ME, Criswell LA et al. Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PTK, KIAA1542 and other loci. *Nat Genet* 2008; 40: 204–210.
27. Hedrich CM, Fiebig B, Hauck F et al. Chilblain lupus erythematosus-a review of literature. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1341.
28. Namjou B, Kothari PH, Kelly JA et al. Evaluation of the TREX1 gene in a large multi-ancestral lupus cohort *Genes Immun* 2011; 12: 270–279.
29. Ballestar E. Epigenetic alterations in autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 263–271.
30. Renaudineau Y, Youinou P. Epigenetics and autoimmunity, with special emphasis on methylation. *Keio J Med* 2011; 60: 10–16.
31. Javierre BM, Fernandez AF, Richter J et al. Changes in the pattern of DNA methylation associate with twin discordance in systemic lupus erythematosus. *Genome Res* 2010; 20: 170–179.
32. Hedrich CM, Rauen T, Tsokos GC. cAMP-responsive element modulator (CREM)α protein signaling mediates epigenetic remodeling of the human interleukin-2 gene: implications in systemic lupus erythematosus *J. Biol. Chem* 2011; 286: 43429–43436.
33. Hedrich CM, Crispin JC, Rauen T et al. cAMP response element modulator alpha controls IL2 and IL17A expression during CD4 lineage commitment and subset distribution in lupus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 109: 16606–16611.
34. Rauen T, Hedrich CM, Juang YT et al. cAMP-responsive element modulator (CREM)α protein induces interleukin 17A expression and mediates epigenetic alterations at the interleukin-17A gene locus in patients with systemic lupus erythematosus *J. Biol. Chem* 2011; 286: 43437–43446.