

Paper of the month, May 2014

Human procaspase-1 variants with decreased enzymatic activity are associated with febrile episodes and may contribute to inflammation via RIP2 and NF- κ B signaling.

Heymann MC, Winkler S, Luksch H, Flecks S, Franke M, Ruß S, Ozen S, Yilmaz E, Klein C, Kallinich T, Lindemann D, Brenner S, Ganser G, Roesler J, Rösen-Wolff A, Hofmann SR.

J Immunol. 2014 May 1;192(9):4379-85

Autoinflammatorische Erkrankungen zeichnen sich durch schwere Entzündungsgeschehen ohne entsprechend adäquate Provokation aus. Im Gegensatz zu Autoimmunerkrankungen liegt die Störung im Bereich der angeborenen Immunität. Das Spektrum der Erkrankungen ist groß und reicht von Volkskrankheiten wie der rheumatoiden Arthritis bis zu extrem seltenen Krankheiten wie dem Aicardi-Goutières-Syndrom.

Ein wichtiger Spieler in der angeborenen Immunität ist Caspase-1. Varianten im entsprechenden Gen konnten kürzlich als wichtiger krankheitsmodifizierender Faktor etabliert werden. Dabei zeigen Varianten, welche klinisch mit einem schweren inflammatorischen Phänotyp einhergehen, eine deutlich herabgesetzte oder sogar fehlende Caspase-1-Enzymaktivität. Paradoxerweise führen diese auch zu einer geringeren Produktion des Entzündungsmediators IL-1 β .

Die Gruppe um Angela-Rösen Wolff und Sigrun Hofmann vom PID-Net konnten dieses Paradox nun entschlüsseln. Über eine Interaktion mit RIP2 aktiviert Caspase-1 den proinflammatorischen NF κ B-Signalweg. Diese Interaktion ist bei einigen genetischen Caspase-1-Varianten deutlich stärker ausgeprägt als beim Wildtyp. Darüber hinaus beeinflussen sie über enzymatische Cleavage die intrazelluläre RIP2-Konzentration. Der Nettoeffekt dieses Mechanismus scheint den der herabgesetzten IL-1 β -Sekretion deutlich zu übertreffen, so dass die beschriebenen Caspase-1-Varianten im Endeffekt proinflammatorisch wirken. Insofern zeigt die Arbeit beispielhaft, wie komplex die Signalwege in unseren Zellen oftmals sind.

Autoinflammatory disorders are characterized by severe systemic inflammation without adequate provocation. In contrast to autoimmune diseases, they are caused by defects in the innate immune system. The spectrum of disease is wide, ranging from common diseases such as rheumatoid arthritis to extremely rare disorders such as Aicardi Goutières syndrome.

An important player in the innate immune system is caspase-1. Variants in the corresponding gene have recently been shown to be important disease-modifying factors. Patients with a more severe inflammatory phenotype exhibit reduced or even absent caspase-1 enzyme activity. Paradoxically, these variants also lead to a decreased production of the inflammatory mediator IL-1 β .

The group around Angela Rösen Wolff and Sigrun Hofmann of the PID-Net managed to decipher this paradox. Caspase-1 activates the pro-inflammatory NF κ B pathway via interaction with RIP2. This

interaction is significantly enhanced in caspase-1 variants associated with reduced or absent caspase-1 enzyme activity compared to wildtype caspase-1. In addition, these variants influence the enzymatic cleavage and subsequent intracellular concentration of RIP2. The net effect of this mechanism seems to be much more pronounced than the reduced IL-1 β secretion, leading to a pro-inflammatory effect of the defined caspase-1 variants. The work shows nicely the complexity of the signaling pathways in our cells.

Comment by

Dr. Tilmann Schober, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilians University Munich