

## NEUE IMMUNDEFEKTE (13)

# Defekte bei CARD11, MALT1 und BCL10 – kombinierte Immundefekte durch Störungen des Signalosoms

Volker Wahn, Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie

## Das Signalosom

In diesem Beitrag werden 3 Immundefekte zusammengefasst, die zellbiologisch miteinander in enger Beziehung stehen. Alle 3 Defekte betreffen das sog. Signalosom, einen trimolekularen Komplex, der eine wichtige Rolle bei der Signalübertragung in B- und T-Zellen, aber auch in Fibroblasten, spielt. In den letzten Jahren ist immer wieder deutlich geworden, wie wichtig die intrazellulären Signale für die volle Funktionsfähigkeit von Immunzellen sind. So etwa müssen Faktoren wie NFκB aktiviert werden, damit im Zellkern die Transkription wichtiger Zielgene erfolgen kann. Für B- und T-Zellen sind die Abläufe in Abbildung 1 dargestellt. Aus Platzgründen wurde auf eine gesonderte Darstellung der NFκB-Aktivierung in Fibroblasten verzichtet; diese wird bei [3] und [4] ausführlich diskutiert.

## CARD11-Defekt

Der Defekt von CARD11 wurde von Stepensky et al. (2013) beschrieben [2]: Der 13 Monate alte Indexpatient, Kind konsanguiner Eltern, wies neben einer auffälligen Familienanamnese eine *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie sowie eine Hypogammaglobulinämie auf, die zu weiteren Analysen Anlass gab. T- und NK-Zellen wiesen vergleichsweise leichte funktionelle Veränderungen auf, die B-Zell-Entwicklung war aber auf der Stufe der transitionalen B-Zellen blockiert. Die genetische Analyse förderte eine Mutati-

on in Exon 21 von CARD11 zutage. Damit war die Aktivierung von NFκB über den kanonischen Weg blockiert, mit der Folge einer Störung der Expression von OX40, einer gestörten Zytokinsynthese und Zellproliferation. Die gravierenden klinischen Auswirkungen dieses Defekts zeigen, dass der kanonische NFκB-Signalweg fundamentale Bedeutung bei der Infektionsabwehr hat und nicht redundant ist.

## MALT1-Defekt

Jabara et al. (2013) beschrieben dann den MALT1-Defekt bei 2 Geschwistern aus einer konsanguinen Familie [1]. Das klinische Bild war geprägt von bakteriellen und *Candida*-Infektionen, Bronchiektasen, Wachstumsverzögerung und schließlich letalem Ausgang. Immunologisch zeigten beide Kinder zwar eine normale Anzahl an B- und T-Zellen, deren Funktion war jedoch erheblich gestört. Bei einem Kind konnte durch „whole genome sequencing“ eine homozygote Mutation (loss-of-expression, loss-of-function) bei MALT1 nachgewiesen werden. Im Gefolge dieser Störung waren der proteasomale Abbau von IκBα sowie die Synthese von IL-2 erheblich gestört. Auch dieser Defekt wird nun den kombinierten Immundefekten zugerechnet.

## BCL10-Defekt

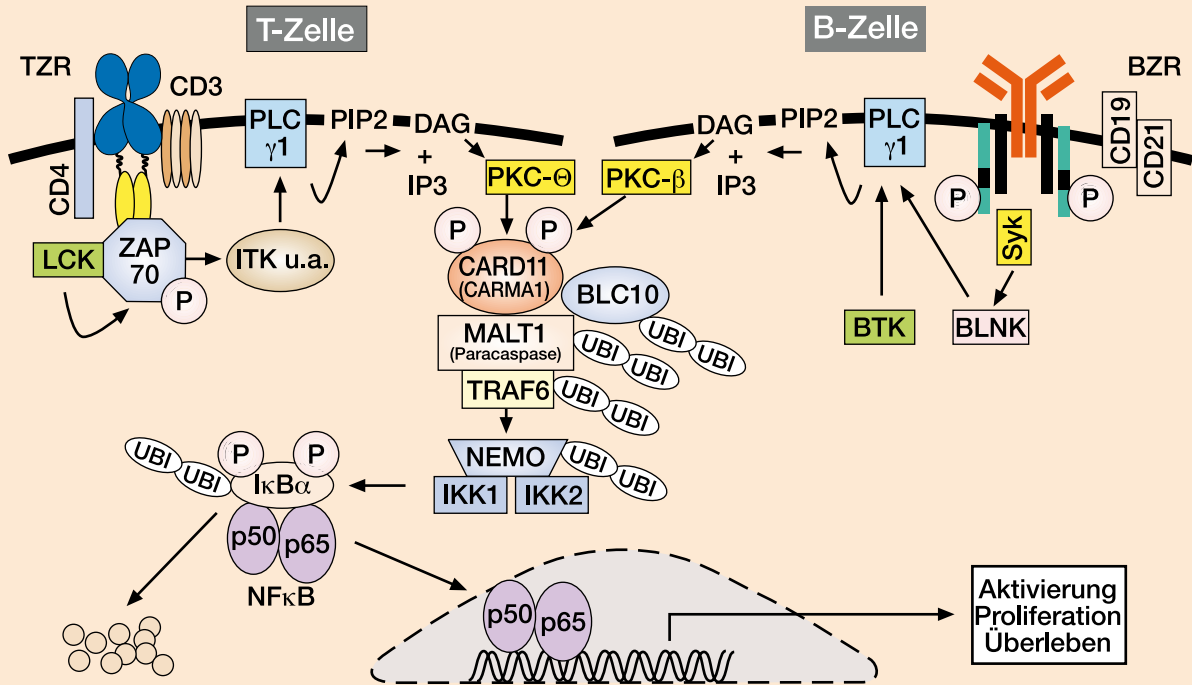
Der zuletzt beschriebene Defekt in dieser Gruppe ist der von BCL10 (B cell CLL/lymphoma 10) [3]. Das betroffene Kind – ebenfalls von konsanguinen Eltern – litt

an bakteriellen und viralen Pneumonien sowie Magen-Darm-Infektionen, etwa durch *Campylobacter*. Schließlich entwickelten sich eine chronische unspezifische Kolitis sowie ein Krampfleiden bei diffuser Leukenzephalopathie. Das Kind verstarb im Alter von 3 Jahren an respiratorischer Insuffizienz im Rahmen einer neurologischen Verschlechterung. Beim „whole exome sequencing“ fand sich eine loss-of-expression/loss-of-function Mutation bei BCL10. Die immunologischen Analysen zeigten neben einer Hypogammaglobulinämie komplexe Störungen sowohl der hämatopoetischen als auch der nichthämatopoetischen Immunität. Regulatorische T-Zellen wurden im peripheren Blut nicht gefunden, während die übrigen Oberflächenmarker weitgehend normal waren. Funktionell fand sich eine Störung der T-Zell-Aktivierung nach Stimulation mit Anti-CD3/Anti-CD28. Bei den nichthämatopoetischen Zellen beeindruckte die Störung der NFκB-vermittelten Funktionen in Fibroblasten, was vielleicht dazu beitragen kann, diesen Defekt von anderen Immundefekten auch im Vorfeld genetischer Analysen abzugrenzen.

Prof. Dr. med. Volker Wahn

Charité Universitätsmedizin Berlin  
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt  
Pneumologie und Immunologie  
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin  
volker.wahn@charite.de

Abbildung 1. Das Signalosom in B- und T-Zellen



Auf der linken Seite ist die T-Zell-Aktivierung über den T-Zell-Rezeptor (TZR) dargestellt, bei der nacheinander Lck (eine T-Zell-spezifische Proteintyrosinkinase), ZAP-70 (Zeta-assoziiertes Protein mit 70 kD), ITK (IL-2-induzierbare Tyrosinkinase) und PLC $\gamma$ 1 (Phospholipase C $\gamma$ 1) aktiviert werden, unter deren Einfluss dann aus Phosphatidylinositoldiphosphat (PIP2) Diacylglycerol (DAG) und Inositoltriphosphat (IP3) gebildet werden. DAG aktiviert dann die Proteinkinase C Theta (PKC- $\theta$ ), welche danach den CBM-Komplex aus CARD11 (caspase recruitment domain = aktive Domäne von CARMA1), MALT1 (syn. Paracaspase) und BCL10 aktiviert. Dieser teilweise ubiquitinierte Komplex wird wegen seiner besonderen Bedeutung auch als „Signalosom“ bezeichnet. Er trägt zur Aktivierung des NEMO/IKK-Komplexes bei, der nach Aktivierung für die Phosphorylierung und den proteasomalen Abbau von I $\kappa$ B $\alpha$  sorgt. Nach Abspaltung von I $\kappa$ B $\alpha$  kann NF $\kappa$ B in den Zellkern transloziert werden, wo es an DNA bindet und die Transkription relevanter Zielgene für wichtige zelluläre Leistungen stimuliert.

Analoges passiert in B-Zellen (rechts). Ein Antigen kann an das Membran-IgM als B-Zell-Rezeptor (BZR) mit den assoziierten Verankerungsproteinen Iga und IgB sowie weiteren Molekülen des B-Zell-Rezeptor-Komplexes CD19 und CD21 (= Komplementrezeptor 3 und EBV-Rezeptor) binden und aktiviert dann über BLNK (B-cell linker protein), BTK (Bruton's Tyrosinkinase) und Syk (eine weitere Proteintyrosinkinase) ebenfalls die Phospholipase  $\gamma$ 1 (PLC $\gamma$ 1). Anstelle der PKC- $\theta$  wird die PKC $\beta$  genutzt. Da das Signalosom sowohl in B- als auch in T-Zellen relevant ist, wird verständlich, dass bei Defekten ein kombinierter, die B- und T-Zellen betreffender Immundefekt resultiert.

Modifiziert nach Turvey et al. 2014 [4]

Zusätzliche Informationen finden Sie in diesen VIDEOS: Video 1 | Video 2

### Literatur

- Jabara HH, Ohsumi T, Chou J et al. A homozygous mucosa-associated lymphoid tissue 1 (MALT1) mutation in a family with combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(1): 151–8.
- Stepensky P, Keller B, Buchta M et al. Deficiency of caspase recruitment domain family, member 11 (CARD11), causes profound combined immunodeficiency in human subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(2): 477–85.
- Torres JM, Martínez-Barricarte R, García-Gómez S et al. Inherited BCL10 deficiency impairs hematopoietic and nonhematopoietic immunity. *J Clin Invest* 2014; 124(12): 5239–5248.
- Turvey SE, Durandy A, Fischer A et al. The CARD11-BCL10-MALT1 (CBM) signalosome complex: Stepping into the limelight of human primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(2): 276–84.