

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (22)

APDS (Activated PI3K-Delta-Syndrom)

Analyse der molekularen Biologie erlaubt neue Therapieansätze

Volker Wahn, Berlin

2013 und 2014 wurden dominant vererbte genetische Defekte eines Enzyms beschrieben, die großes Interesse bei den Experten erweckt haben: Die Phosphatidylinositol-3-Kinase, mithilfe derer das Phosphatidylinositol-3-Phosphat (PIP3) gebildet wird, ein wichtiges intrazelluläres Signalmolekül. Heterozygote Gain-of-function-Mutationen (GOF-Mutationen) in einer der beiden Enzymuntereinheiten führen zu einem kombinierten Immundefekt, der als APDS1 (Defekt bei p110 δ) und als APDS2 (Defekt bei p85 α) in die Literatur eingegangen ist. Als Synonym existiert die Bezeichnung „p110 δ activating mutation causing senescent T cells, lymphadenopathy and immunodeficiency (PASLI)“. Zur Begriffserklärung sei erwähnt, dass für beide Untereinheiten auch Loss-of-function-Mutationen (LOF-Mutationen) beschrieben wurden, auf die hier aber nicht eingegangen wird.

Struktur des Enzyms PI3K

Um die Pathogenese des Immundefekts zu verstehen, müssen wir uns zunächst die Struktur des Enzyms als Wildtyp und als Mutante genauer ansehen (Abb. 1).

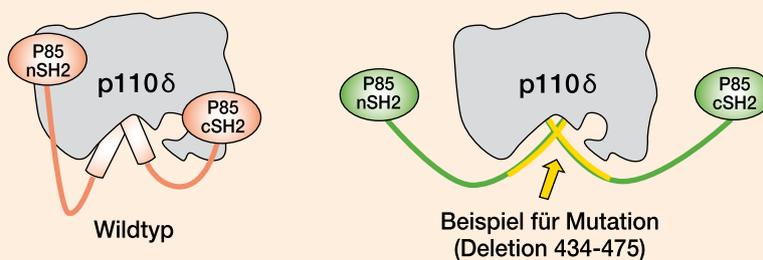
Klinische Probleme und immunologische Befunde

Die ersten drei Publikationen zum p110 δ -Defekt [1, 3, 8] sowie Arbeiten zum p85 α -Defekt [6] beschrieben folgende mögliche Auffälligkeiten:

- ▮ Rezidivierende destruierende sino-pulmonale Atemwegsinfektionen mit Bronchiektasenbildung, Pneumonitis
- ▮ Splenomegalie, benigne Lymphadenopathie, nodulär-lymphatische Hyperplasie, u. a. mit Darmerkrankungen assoziiert, maligne Lymphome
- ▮ Cholangitis bei Kryptosporidiose
- ▮ Chronische Durchfälle
- ▮ Autoimmunhämozytopenien, andere Autoimmunopathien
- ▮ Persistierende Infektionen mit Herpesviren, v. a. CMV und EBV
- ▮ Wachstumsretardierung
- ▮ Neurologische Entwicklungsverzögerung
- ▮ Lymphopenie, Steigerung von T-Zell Seneszenz und Apoptose
- ▮ Vermehrung transitionaler B-Zellen, Hyper-IgM-Phänotyp mit Defekten bei CSR und SHM, Hypogammaglobulinämie, IgG2-Mangel und verminderte Impfantwort auf Polysaccharide

Um die Pathogenese des Krankheitsbildes zu verstehen, muss die Rolle der PI3K in B-Zellen verstanden sein. Dies wird in Abbildung 2 dargestellt.

Abbildung 1. PI3K δ Struktur (vereinfacht)



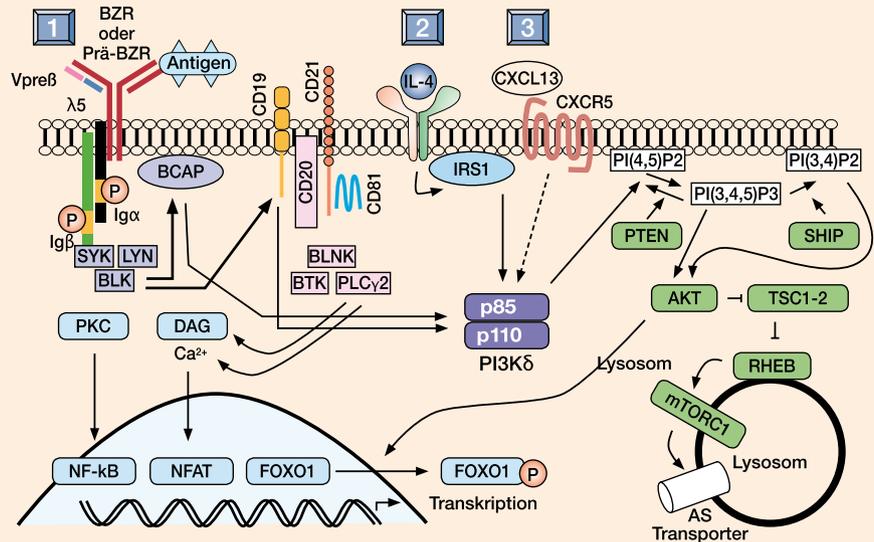
Schematisches Modell der Enzymuntereinheiten p110 δ und p85 α beim PI3K δ -Wildtyp und bei einer Spleißvariante: Diese zeigt, welche Konformationsänderungen auftreten und zur spontanen Aktivierung des Enzyms (gain-of-function) führen können. Für weitere molekulare Details siehe Arbeit von Dorman et al. (2017) [5]. P110 δ enthält die katalytische Untereinheit des Enzyms, p85 α die regulatorische Untereinheit. nSH2 = auto-inhibitorische Domäne von p85 α , cSH2 = weitere Src Homologie 2 Domäne.

Führt das Verständnis der Pathogenese zu kausaler Therapie?

Da das Krankheitsbild auf die konstitutive Aktivierung eines Enzyms zurückgeführt werden konnte, entstand die Idee, den molekularen Prozess durch pharmakologische Hemmung dieses Enzyms günstig zu beeinflussen. Mithilfe des p110 δ -Inhibitors IC87114 konnte in vitro zumindest die Funktion der von Monozyten abgeleiteten Makrophagen normalisiert werden [2]. Ein weiterer Inhibitor (CAL-101) scheint ähnliche Wirkungen zu haben. Der Inhibitor **Idelalisib** (A051201) ist bei bestimmten

Abbildung 2. Aktivierung der PI3Kδ in B-Zellen

Phosphoinositid-3-Kinase δ (PI3Kδ) (zentral im Schema zu sehen) ist ein heterodimeres Molekül, das aus der regulatorischen p85α- und der katalytischen p110δ-Untereinheit besteht. Es kann über verschiedene Mechanismen aktiviert werden: Über den B-Zell-Rezeptor (BZR, mit den Verankerungsketten Igα und -β sowie den Signalelementen SYK, LYN und BLK) (1), über den IL-4-Rezeptor (2) oder über den Chemokinrezeptor CXCR5 (3). Die Aktivierung über den BZR nutzt die Zusammenarbeit mit dem B-Zell-assoziierten Protein (BCAP) und dem Komplex aus CD19, CD20, CD21 und CD81, zusammen mit den Signalmolekülen BLNK, BTK und PLCγ2. CD19 und BCAP haben Bindungsstellen für p85α. Über den IL-4 Rezeptor wird auch das Insulinrezeptor-Substrat 1 (IRS1) in den Signalweg einbezogen. Die Signale über CXCR5 sind noch nicht ganz aufgeklärt, daher die gestrichelte Linie. Die aktivierte PI3Kδ wirkt auf membranassoziierte Phosphatidylinositol-Lipide und erzeugt mit verschiedenen Phosphatidylinositiden wichtige Mediatoren, die AKT aktivieren: Dies trägt zur Hemmung der Forkhead Box O1 (FOXO1) über einen von der Phosphorylierung abhängigen nukleären Export bei. FOXO1 ist ein Transkriptionsfaktor, der zur Aktivierung wichtiger Gene führt: Rekombinase-aktivierendes Gen (RAG) Protein: beteiligt an der V(D)J Rekombination; IKAROS: beteiligt an der frühen B-Zell-Entwicklung; CD62L: erforderlich für die Lymphozytenabsiedlung (homing) in Lymphknoten; durch Aktivierung induzierte Cytidin-Desaminase (AID): unverzichtbar für den Ig-Klassenwechsel (class-switch recombination, CSR) und somatische Hypermutation (SHM). Andere Transkriptionsfaktoren wie NF-κB und NFAT werden über die Proteinkinase C bzw. Diacylglycerol (DAG) und Ca²⁺ aktiviert. mTOR fungiert als eine Art Schalter, der lysosomalen Aminosäuretransport begünstigt und auf diesem Wege zu Wachstum und Proliferation von B-Zellen beiträgt. BLNK: B-cell-linker-protein; mTORC1: mTORcomplex 1; NFAT: nuclear factor of activated T cells; NF-κB: nuclearfactor-κB; PLCγ2: Phospholipase γ2; PKC: Proteinkinase C; PI(3,4)P2: Phosphatidylinositol-3,4-bisphosphat; PI(4,5)P2: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphat; PI(3,4,5)P3: Phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphat; RHEB: RAS homologue enriched in brain; SHIP: SH2 domain-containing inositol-5-phosphatase; TSC: tuberous sclerosis; PTEN: Lipid-Phosphatase mit antagonistischer Wirkung gegen PI3K.



modifiziert nach: Lucas CL, Chandra A, Nejentsev S, Condliffe AM, Okkenhaug K. PI3Kδ and primary immunodeficiencies. Nat Rev Immunol 2016; 16(11): 702-714

Malignom-Patienten bereits jetzt eine Erfolg versprechende Wirksubstanz, die auch gegen das überaktivierte PI3Kδ bei APDS in vitro gute Hemmeigenschaften aufweist [5]. Man muss abwarten, was klinische Studien bei APDS [2] zeigen werden.

Ansonsten konnte eine Stammzelltransplantation erfolgreich neben symptomatischen Maßnahmen zur Therapie eingesetzt werden [9].

Zusätzliche Informationen finden Sie in diesem VIDEO

Literatur

- Angulo I, Vadas O, Garçon F et al. Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway damage. Science. 2013; 342(6160): 866-71
- Chiriaco M, Brigida I, Ariganello P et al. The case of an APDS patient: Defects in maturation and function and decreased in vitro anti-mycobacterial activity in the myeloid compartment. Clin Immunol 2015. pii: S1521-6616
- Coulter TI, Chandra A, Bacon CM et al. Clinical spectrum and features of activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome: A large patient cohort study. J Allergy Clin Immunol 2017; 139(2): 597-606
- Deau MC, Heurtier L, Frange P et al. A human immunodeficiency caused by mutations in the PIK3R1 gene. J Clin Invest 2014; 124(9): 3923-8
- Dornan GL, Siempelkamp BD, Jenkins ML, Vadas O, Lucas CL, Burke JE. Conformational disruption of PI3Kδ regulation by immunodeficiency mutations in PIK3CD and PIK3R1. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017; 114(8): 1982-1987
- Elkaim E, Neven B, Bruneau J, et al. Clinical and immunologic phenotype associated with activated phosphoinositide 3-kinase δ syndrome 2: A cohort study. J Allergy Clin Immunol 2016; 138(1): 210-218
- Lucas CL, Zhang Y, Venida A et al. Heterozygous splice mutation in PIK3R1 causes human immunodeficiency with lymphoproliferation due to dominant activation of PI3K. J Exp Med 2014; 211(13): 2537-47
- Lucas CL, Kuehn HS, Zhao F et al. Dominant-activating germline mutations in the gene encoding the PI(3)K catalytic subunit p110δ result in T cell senescence and human immunodeficiency. Nat Immunol 2014; 15(1): 88-97
- Nademi Z, Slatter MA, Dvorak CC et al. Hematopoietic stem cell transplant in patients with activated PI3K delta syndrome. J Allergy Clin Immunol 2017; 139(3): 1046-1049

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