

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (29)

# Immundefekte als Ursache für die pulmonale Alveolarproteinose

Volker Wahn, Berlin

Das Krankheitsbild der pulmonalen Alveolarproteinose (PAP) ist den Pneumologen trotz der Seltenheit sicher gut bekannt. Symptome entstehen dadurch, dass der Alveolarraum mit amorphem Material ausgefüllt und infolgedessen der Gasaustausch behindert wird. Die Ätiologie ist uneinheitlich, Mutationen u.a. bei SFTPB, SFTPC oder ABCA3 sind bekannt, diese Gene kodieren für die Surfactant-Proteine B und C oder aber für ein Transportprotein (ABCA3), das den Transport von Phospholipiden in die Lamellarkörperchen bewerkstelligt. Dazu kommt NKX2-1, ein thyreoidaler Transkriptionsfaktor, und möglicherweise weitere Moleküle.

## Monogene Immundefekte und PAP

Seit einigen Jahren ist allerdings auch bekannt geworden, dass verschiedene monogene Immundefekte mit einer PAP einhergehen können. Dies hat praktische Konsequenzen, weil einige dieser Krankheitsbilder möglicherweise mithilfe spezifischer Therapiemaßnahmen korrigiert werden können.

Carrington und Hershberger (2018) unterscheiden insgesamt 3 Formen der PAP und grenzen diese von der PAP-ähnlichen Erkrankung ab [1]:

- ▮ Angeborene PAP (ca. 1 %)
- ▮ Sekundäre PAP (ca. 4 %)
- ▮ Autoimmune PAP (ca. 90 %)
- ▮ PAP-ähnliche Erkrankung ohne Zuordnung (ca. 5 %)

Für weitere Details sei auf die entsprechende Übersichtsliteratur verwiesen [8, 9, 11].

Das Kennzeichen der autoimmunen Form ist die Präsenz von Autoantikörpern gegen GM-CSF. GM-CSF und sein Rezeptor spielen also offenbar eine zentrale pathogenetische Rolle. Das wird auch deutlich bei den Formen von PAP,

bei denen ein Primärer Immundefekt (PID) zugrunde liegt.

### PID, bei denen eine PAP beschrieben wurde

- ▮ Schwerer kombinierter Immundefekt (SCID)
- ▮ Adenosin-desaminase-Mangel
- ▮ DiGeorge-Syndrom
- ▮ Agammaglobulinämie
- ▮ Common variable immunodeficiency, CVID
- ▮ OAS-1-Defekt (PAP mit Hypogammaglobulinämie; OAS1 = 2',5'-oligoadenylate synthetase 1) [2]
- ▮ Hyper-IgM-Syndrom (X-chromosomal)
- ▮ GATA-2-Defekt (sog. MonoMac)
- ▮ Mutationen des GM-CSF Rezeptors,  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Untereinheit (Gene: *CSF2RB* mit autosomal-rezessivem, *CSF2RA* mit X-chromosomalem Erbgang)
- ▮ Mutationen bei GM-CSF (bisher nur bei der Maus bekannt)

Weitere nichtgenetische Ursachen sind beschrieben [11], werden aber hier nicht weiter diskutiert.

Im Zentrum unserer Überlegungen soll hier GM-CSF und sein Rezeptor stehen, weil hier von den Pneumologen auch innovative Therapieoptionen diskutiert werden müssen. In Abbildung 1 wird ver-

sucht, einen Zusammenhang zwischen GM-CSF und Surfactant-Synthese/Katabolismus herzustellen.

Besondere Bedeutung kommt also der Interaktion von GM-CSF mit seinem Rezeptor zu. Daher wird der Rezeptor in Abbildung 2 dargestellt.

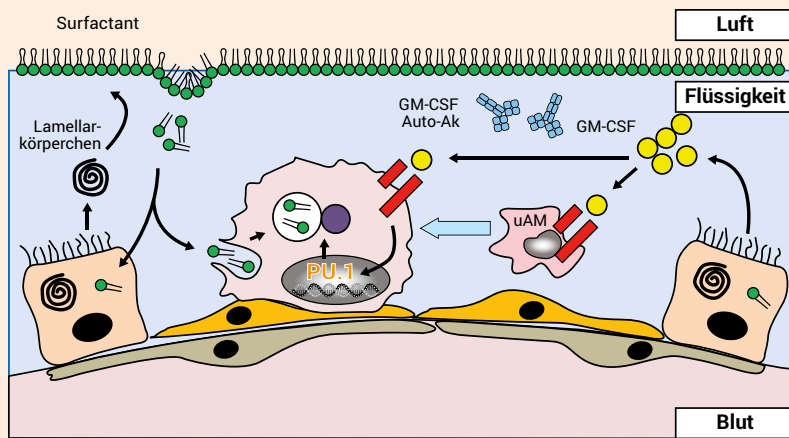
Das Wissen um die Pathogenese der genetisch bedingten PAP hat neue Therapieoptionen eröffnet, die allerdings in Anbetracht der sehr kleinen Fallzahlen immer noch als experimentell eingestuft werden müssen.

## Therapieoptionen

Zu den bisher noch experimentellen Optionen einer **autoimmunen PAP** gehören:

- ▮ Ganz-Lungen-Lavage (Standard, aber aufwendig)
- ▮ Injektionen von GM-CSF (Erfolgsrate um 50 %)
- ▮ Inhalation von GM-CSF (Erfolgsrate um 50 %, teils > 50 %; wurde auch nach Lavage versucht)
- ▮ Rituximab (Monoklonaler Antikörper gegen CD20 zur Depletion von B-Zellen) (widersprüchliche Ergebnisse)
- ▮ Lungentransplantation (sehr wenige Fälle)

Abbildung 1. GM-CSF und Surfactant

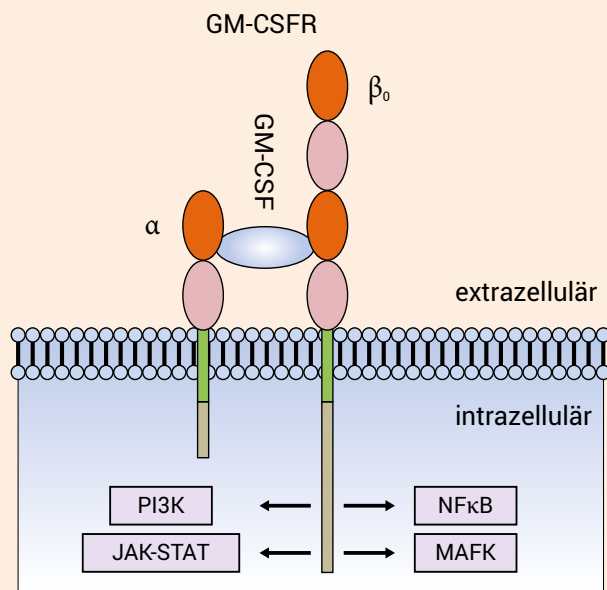


kommen, wenn GM-CSF fehlt, wenn Alveolarmakrophagen nicht vorhanden sind oder deren Funktion mangelhaft ist, bei Störungen des GM-CSF-Rezeptors oder wenn Autoantikörper (Auto Ak) gegen GM-CSF vorliegen, welche die Bindung an den Rezeptor behindern (L = Lysosom).

Die Komponenten des Surfactant werden von Typ-II-Pneumozyten synthetisiert und in den Alveolarraum abgegeben. Surfactant kann dann an der Phasengrenzfläche die Oberflächenspannung herabsetzen. Die Wirkung von Surfactant unterliegt einer dynamischen Balance. Er wird aus dem Extrazellulärraum entfernt und sowohl von Typ-II-Pneumozyten wie auch von Alveolarmakrophagen mittels Endozytose aufgenommen, und nach Verschmelzung mit Lysosomen abgebaut. GM-CSF ist ein wesentlicher Regulator des Surfactant-Katabolismus in den Makrophagen, wo das Zytokin seine Wirkung über den Transkriptionsfaktor PU.1 ausübt. GM-CSF ist zudem erforderlich, um die Ausreifung von unreifen Makrophagenvorstufen (uAM) in reife Alveolarmakrophagen zu fördern. Zu einer PAP kann es

modifiziert nach [11]

Abbildung 2. Der GM-CSF Rezeptor



Der GM-CSF-Rezeptor besteht aus 2 Untereinheiten,  $\alpha$  und  $\beta$ , hier dargestellt in einer Domänenstruktur. Die  $\beta$ -Kette ist auch Teil der Rezeptoren für IL-3 und IL-5. Nach Bindung von GM-CSF wird der Rezeptor multimerisiert und kann danach verschiedene Signalwege aktivieren (JAK = Janus Kinase, STAT = Signal Transducer and Activator of Transcription, PI3K = Phosphatidylinositol 3Kinase, MAPK = Mitogen-activated Protein Kinase, NF $\kappa$ B = Nuclear Factor kappa B).

modifiziert nach [12]

Die letztgenannte Option ist sicher Pathogenese-orientiert, es bleibt aber abzuwarten, ob sie langfristig durch Erfahrungen beim Menschen wissenschaftlich begründet werden kann. Auch hinsichtlich der Stammzelltransplantation bei GM-CSFR-Mutationen bedarf es sicher weiterer Publikationen, bevor die Effektivität beurteilt werden kann.

### Fazit

Es handelt sich hier um ein hochinteressantes Krankheitsbild, bei dem sich das Studium der molekularen Pathogenese bei der Suche nach neuen Therapien auszuzahlen scheint. Entsprechende Genanalysen sollten also bei allen Fällen von PAP durchgeführt werden.

*Für diesen Beitrag steht kein zusätzliches VIDEO zur Verfügung*

Prof. Dr. med. Volker Wahn

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

■ Gabe von Statinen (reduzieren Cholesterin in Alveolarmakrophagen) [6]

■ Stammzelltransplantation (Übersicht bei [3] und [9])

Therapieoptionen bei **PID** und **genetisch bedingter PAP** bei **GM-CSFR-Mutationen** umfassen:

■ Makrophagentransplantation (bisher nur Mausmodell! Nach somatischer Gentherapie an induzierten pluripotenten Stammzellen [4, 5, 7])

## Literatur

- 1 Carrington JM, Hershberger DM. Pulmonary Alveolar Proteinosis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018
- 2 Cho K, Yamada M, Agematsu K et al. Heterozygous Mutations in OAS1 Cause Infantile-Onset Pulmonary Alveolar Proteinosis with Hypogammaglobulinemia. *Am J Hum Genet* 2018; 102(3): 480-486
- 3 Frémond ML, Hadchouel A, Schweitzer C et al. Successful haematopoietic stem cell transplantation in a case of pulmonary alveolar proteinosis due to GM-CSF receptor deficiency. *Thorax* 2018; 73(6): 590-592
- 4 Happle C, Lachmann N, Ackermann M et al. Pulmonary Transplantation of Human Induced Pluripotent Stem Cell-derived Macrophages Ameliorates Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(3): 350-360
- 5 Kuhn A, Ackermann M, Mussolino C, Cathomen T, Lachmann N, Moritz T. TALEN-mediated functional correction of human iPSC-derived macrophages in context of hereditary pulmonary alveolar proteinosis. *Sci Rep.* 2017 Nov 9;7(1):15195
- 6 McCarthy C, Lee E, Bridges JP et al. Statin as a novel pharmacotherapy of pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Commun* 2018; 9(1): 3127
- 7 Mucci A, Lopez-Rodriguez E, Hetzel M et al. iPSC-Derived Macrophages Effectively Treat Pulmonary Alveolar Proteinosis in Csf2rb-Deficient Mice. *Stem Cell Reports* 2018; 11(3): 696-710
- 8 Nakata K, Tazawa R. Milestones in Drug Therapy. In: Azuma A, Schechter MS, eds. *Treatment of Cystic Fibrosis and Other Rare Lung Diseases*. Springer International Publishing Switzerland 2017
- 9 Tanaka-Kubota M, Shinozaki K, Miyamoto S et al. Hematopoietic stem cell transplantation for pulmonary alveolar proteinosis associated with primary immunodeficiency disease. *Int J Hematol* 2018; 107(5): 610-614
- 10 Trapnell BC, Carey BC, Uchida K, Suzuki T. Pulmonary alveolar proteinosis, a primary immunodeficiency of impaired GM-CSF stimulation of macrophages. *Curr Opin Immunol* 2009; 21(5): 514-21
- 11 Trapnell BC, Luisetti M. Pulmonary Alveolar Proteinosis Syndrome In: Broaddus V, Mason R, Ernst J et al., eds. *Murray and Nadel's textbook of respiratory medicine* 2015; 6th ed. Elsevier Inc., Philadelphia, PA: 1260
- 12 Wicks IP, Roberts AW. Targeting GM-CSF in inflammatory diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2016; 12(1): 37-48