

## Neue Immundefekte (2)

# Defekte im Bereich der B-Zell-Oberfläche

Volker Wahn, Leiter der Sektion Infektionsimmunologie, Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie und Immunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

B-Zellen entwickeln sich über diverse Vorstufen zunächst im Knochenmark. Reife B-Zellen üben ihre Funktion dann in der Peripherie aus, das heißt im Wesentlichen im Lymphknoten und in der Milz. Reife B-Zellen „erkennen“ Antigene mit Hilfe der Oberflächen-Immunglobuline mIgM und mIgD, dem B-Zell-Rezeptor (BZR). Für ihre Aktivierung benötigen sie Hilfe von T-Zellen, welche über Peptide desselben Antigens aktiviert worden sind. Die B/T-Zell-Interaktion benötigt zudem wichtige ko-

stimulatorische Signale, wie sie z. B. durch den Kontakt zwischen CD40 (auf B-Zellen) und dem CD40-Liganden CD154 (auf T-Zellen) zustande kommen.

Nach „Erkennung“ des Antigens müssen in der B-Zelle Signale übertragen werden, die schließlich zu ihrer Aktivierung führen. Analog zum T-Zell-Rezeptor trägt die B-Zelle auf ihrer Oberfläche die antigen-spezifische Erkennungsstruktur, den B-Zell-Rezeptor, der im Rahmen eines komplizierten DNA-Rearrangements er-

zeugt wird. Zur vollen Aktivierung der B-Zelle bedarf es aber zusätzlicher Moleküle auf der Oberfläche der B-Zelle, die teilweise eng mit dem B-Zell-Rezeptor assoziiert sind (Abb. 1).

In diesem Teil 2 zu neuen Immundefekten sollen einige neu beschriebene Defekte der B-Zell-Oberfläche zusammengefasst werden. Zunächst aber der Vollständigkeit halber bereits bekannte Defekte, die seit Jahren als Teil der IUIS-Klassifikation aufgeführt sind:

## CD19-Defekt, Igα- und Igβ-Defekt

- Van Zelm et al. 2006 beschrieben: Vier Patienten mit pathologischer Infektneigung und Hypogammaglobulinämie, bei denen sich als Ursache eine **homozygote Mutation im CD19-Gen** herausstellte.
- Wie in der Abbildung erläutert, muss der B-Zell-Rezeptor in der Zelloberfläche über Igα und Igβ verankert werden. Dobbs et al. fanden 2007 bei einem Kind mit pathologischer Infektanfälligkeit und Hypogammaglobulinämie eine **hypomorphe Mutation im Gen für Igβ (CD79b)**. Eine zweite Gruppe bestätigte die Ergebnisse bei einem Patienten mit Agammaglobulinämie [4]. Der analoge Defekt von Igα wurde von Minegishi et al. 1999 bereits beschrieben.

Hier jetzt neu beschriebene Defekte des B-Zell-Rezeptors, die noch nicht Teil der IUIS-Klassifikation sind:

## Fehlender B-Zell-Rezeptor

Wiederum Dobbs et al. beschrieben 2011 vier Patienten mit Agammaglobulinämie und verminderten B-Zellen. Auf deren Oberfläche fand sich kein BZR, CD19 war dagegen vermehrt. Trotz vorhandenem Rearrangement der Immunglobulingene fanden die Autoren keine Schwerekettentranskripte. Die Interpretation der Befunde ist schwierig, da bisher keine monogene Mutation dafür verantwortlich gemacht werden konnte.

## CD20-Defekt

Kuijpers et al. beschrieben 2010 ein vierjähriges türkisches Mädchen mit rezidivierenden Atemwegsinfektionen einschließlich Pneumonien. Im Labor zeigte sich eine Hypogammaglobulinämie mit normalen B-Zellen, aber sehr schlechten Antworten auf T-Zell-unabhängige Antigene. CD19 war normal, CD20 fehlte. Ursächlich war eine **homozygote Mutation im CD20-Gen**.

## CD21-Defekt

Thiel et al. beschrieben 2011 einen 28-jährigen Mann mit rezidivierenden Atemwegsinfektionen und Splenomega-

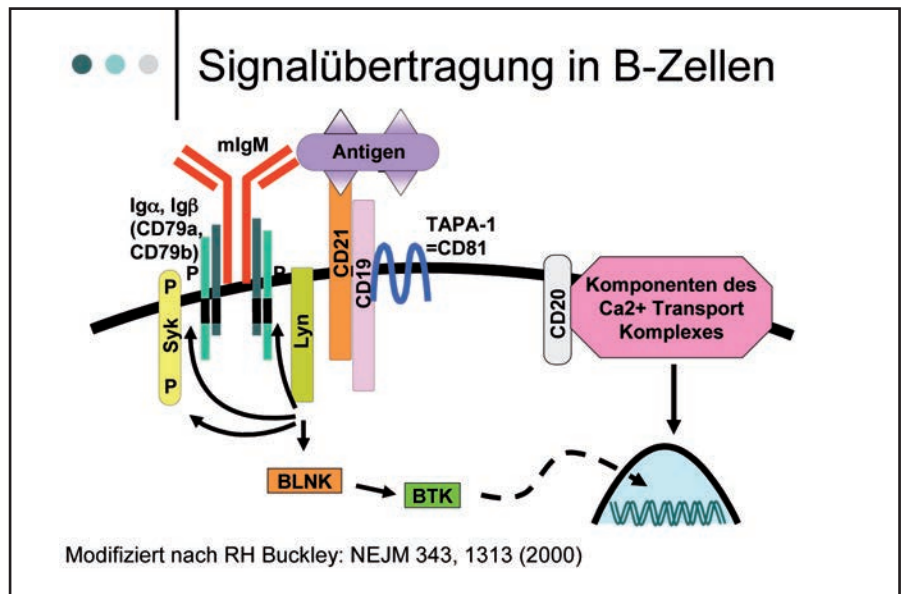


Abb. 1: Wir sehen hier ein Oberflächen-IgM, assoziiert mit an die IgM-Schwerketten bindenden Transmembranproteinen Igα und β, sowie intrazelluläre Signaltransduktionselemente Syk und Lyn. CD21, fest verbunden mit CD19 und CD81, bindet an das Antigen über das Komplementfragment C3d, ist zudem der zelluläre Rezeptor für das Epstein-Barr-Virus. CD20 ist mit diesem Komplex nicht verbunden, ist aber für die Aktivierung von Ca<sup>2+</sup>-Kanälen notwendig. Der weitere Signalübertragungsmechanismus ist dann sehr vereinfacht dargestellt. Nach Aktivierung der B-Zelle werden zunächst einige Membranproteine phosphoryliert, bevor schließlich intrazellulär Signale bis hin zum Zellkern übertragen werden. CD27 ist hier nicht mit dargestellt, da es nur auf einem Teil der B-Zellen exprimiert ist.

lie. Im Labor fanden sie eine Hypogammaglobulinämie, normale Ak-Bildung gegen Proteine, mäßig reduzierte gegen Polysaccharide, reduzierte Anzahl geschwichteter Memory B-Zellen. CD21 war nicht nachweisbar. Ursache dafür war eine **Compound-Heterozygotie im CD21-Gen**. Da CD21 auch der Rezeptor für das Epstein-Barr-Virus ist, war von Interesse, wie sich eine EBV-Infektion auswirken würde: In der Tat zeigte sich eine stark verminderte Bindung eines EBV-Glykoproteins an B-Zellen des Patienten.

## CD27-Defekt

Ebenfalls 2011 wurde von van Montfrans et al. dieser neue Defekt identifiziert. Sie fanden zwei Brüder mit **homozygoter Mutation im CD27-Gen** mit fehlender CD27-Expression. CD27 ist besonders auf Memory-B-Zellen (IgD-, CD38-) exprimiert, allerdings nicht ausschließlich [5]. Klinisch zeigten beide interessanterweise eine symptomatische EBV-Virämie, einmal mit Hypogammaglobulinämie, einmal mit aplastischer Anämie. Der letztere Patient verstarb an einer Sepsis.

Immunologisch war auch die T-Zell-Funktion gestört.

## CD81-Defekt

Van Zelm et al. beschrieben ein sechsjähriges marokkanisches Mädchen mit konsanguinen Eltern, die eine Hypogammaglobulinämie hatte mit früh einsetzenden Atemwegsinfektionen, Glomerulonephritis und zunehmender Niereninsuffizienz, die schließlich eine Nierentransplantation erforderte. Immunologisch zeigten sich verminderte Memory-B-Zellen, schlechte Antikörperbildung, Fehlen von CD19, aber auch von CD81. Bei der genetischen Analyse war das CD19-Gen normal, es zeigte sich aber eine **homozygote Mutation bei CD81**.

Prof. Dr. med. Volker Wahn  
Leiter der Sektion Infektionsimmunologie,  
Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie  
und Immunologie, Charité Universitäts-  
medizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum  
Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin  
E-Mail: Volker.Wahn@charite.de

Weiterführende Informationen finden sich in diesem VIDEO

## Literatur

- [1] Buckley RH. Primary immunodeficiency diseases due to defects in lymphocytes. *N Engl J Med* 2000 Nov 2; 343 (18): 1313–24
- [2] Dobbs AK, Yang T, Farmer D, Kager L, Parolini O, Conley ME. Cutting edge: a hypomorphic mutation in Igbeta (CD79b) in a patient with immunodeficiency and a leaky defect in B cell development. *J Immunol* 2007 Aug 15; 179 (4): 2055–9
- [3] Dobbs AK, Bosompem A, Coustan-Smith E, Tyerman G, Saulsbury FT, Conley ME. Agammaglobulinemia associated with BCR<sup>+</sup> B cells and enhanced expression of CD19. *Blood* 2011 Aug 18; 118 (7): 1828–37
- [4] Ferrari S, Lougaris V, Caraffi S, Zuntini R, Yang J, Soresina A, Meini A, Cazzola G, Rossi C, Reth M, Plebani A. Mutations of the Igbeta gene cause agammaglobulinemia in man. *J Exp Med* 2007 Sep 3; 204 (9): 2047–51
- [5] Jackson SM, Wilson PC, James JA, Capra JD. Human B cell subsets. *Adv Immunol* 2008; 98: 151–224
- [6] Kuijpers TW, Bende RJ, Baars PA, Grummels A, Derks IA, Dolman KM, Beaumont T, Tedder TF, van Noesel CJ, Eldering E, van Lier RA. CD20 deficiency in humans results in impaired T cell-independent antibody responses. *J Clin Invest* 2010 Jan 4; 120 (1): 214–22
- [7] Minegishi Y, Coustan-Smith E, Rapalus L, Ersoy F, Campana D, Conley ME. Mutations in Igalpha (CD79a) result in a complete block in B-cell development. *J Clin Invest* 1999 Oct; 104 (8): 1115–21
- [8] Thiel J, Kimmig L, Salzer U, Grudzien M, Lebrecht D, Hagen T, Draeger R, Völken N, Bergbreiter A, Jennings S, Gutenberger S, Aichele A, Ilges H, Hannan JP, Kienzler AK, Rizzi M, Eibel H, Peter HH, Warnatz K, Grimbacher B, Rump JA, Schlesier M. Genetic CD21 deficiency is associated with hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Oct 27. [Epub ahead of print]
- [9] van Montfrans JM, Hoepelman AI, Otto S, van Gijn M, van de Corput L, de Weger RA, Monaco-Shawver L, Banerjee PP, Sanders EA, Jol-van der Zijde CM, Betts MR, Orange JS, Bloem AC, Tesselaar K. CD27 deficiency is associated with combined immunodeficiency and persistent symptomatic EBV viremia. *J Allergy Clin Immunol* 2011 Dec 24. [Epub ahead of print]
- [10] van Zelm MC, Reisli I, van der Burg M, Castaño D, van Noesel CJ, van Tol MJ, Woellner C, Grimbacher B, Patiño PJ, van Dongen JJ, Franco JL. An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *N Engl J Med* 2006 May 4; 354 (18): 1901–12
- [11] van Zelm MC, Smet J, Adams B, Mascart F, Schandené L, Janssen F, Ferster A, Kuo CC, Levy S, van Dongen JJ, van der Burg M. CD81 gene defect in humans disrupts CD19 complex formation and leads to antibody deficiency. *J Clin Invest* 2010 Apr 1; 120 (4): 1265–74