

Neue Immundefekte (3)

# Neue Störungen der T-zellulären Signalübertragung

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

T-Zellen erkennen mit Hilfe ihres T-Zell-Rezeptors Peptide, die zunächst von Antigen-präsentierenden Zellen prozessiert und dann über MHC-Moleküle präsentiert werden. Über genetische Störungen dieses Rezeptors wurde bereits berichtet. Damit eine T-Zelle dann aktiviert werden kann, müssen diverse Signale in die Zelle hinein transduziert werden. Dieser Vorgang ist in Abb. 1 dargestellt.

**Wichtige bekannte Defekte, bereits seit Jahren Teil der IUIS-Klassifikation:**

## ZAP-70-Defekt

Dieser Defekt ist schon am längsten bekannt [1, 2]. An ihn ist zu denken bei der Differenzialdiagnose des SCID, insbesondere wenn Lymphozytose, selektives Fehlen der CD8-Zellen und gestörtes Signalling in den verbliebenen CD4-Zellen vorliegen. Hypomorphe Mutationen erlauben atypische Phänotypen, ebenso maternales Engraftment von T-Zellen.

## ORAI1-Defekt

Auch dieser Defekt ist eigentlich lange bekannt, wurde aber initial als Stö-

rung der intrazellulären NFAT-Translokation fehlgedeutet [3]. Erst später wurde deutlich, dass die NFAT-Translokation durch den  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom in die Zelle über CRAC gesteuert wird. Eine der wichtigen Untereinheiten im CRAC ist ORAI1 [7]. Neben dem schweren Immundefekt weisen betroffene Patienten eine Myopathie auf, gehäuft offenbar auch eine ektodermale Dysplasie mit Amelogenesis imperfecta. Die Bedeutung der Kanäle in Myozyten ist inzwischen gut etabliert, die Pathogenese der Zahnschmelzanomalien ist nicht ganz klar.

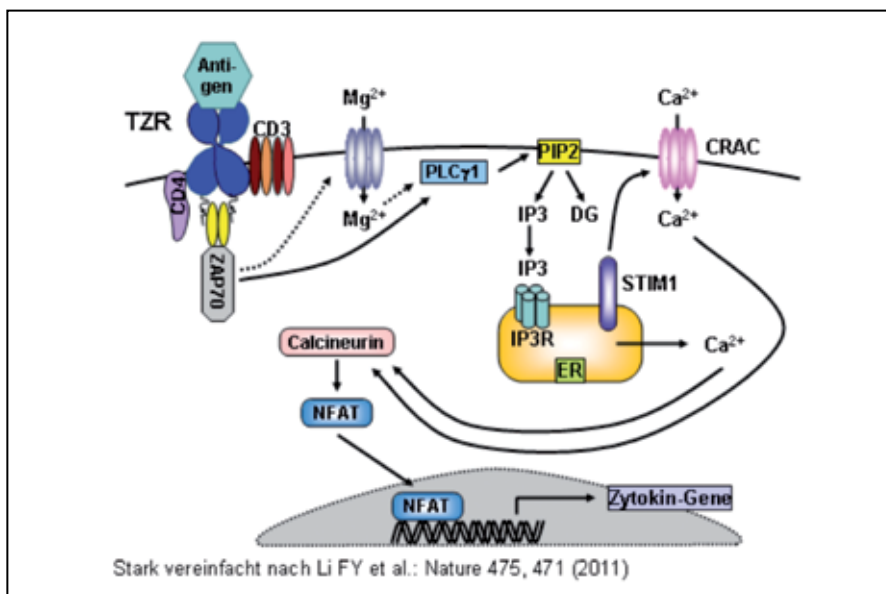


Abb. 1: Der Ablauf der Signaltransduktion gestaltet sich wie folgt: Nach Bindung des Peptids wird ZAP70 ( $\zeta$ -chain-associated protein kinase of 70 kDa) an die  $\zeta$ -Kette des TZR gebunden. Danach kommt es zur Aktivierung der Phospholipase C, PLC, die in der Zellmembran vorhandene Phosphatidyl-Inositol-Diphosphat, PIP2, in Inositoltriphosphat (IP3) und Diacylglycerol (DG) spaltet. Auf einem zweiten Weg kann die PLC offenbar auch über den Eintritt von  $Mg^{2+}$  aktiviert werden, wobei  $Mg^{2+}$  als second messenger fungiert. IP3 reagiert mit einem Rezeptor im endoplasmatischen Retikulum (ER), wonach  $Ca^{2+}$  aus dem ER ins Zytoplasma freigesetzt und damit im ER vermindert wird. Der  $Ca^{2+}$ -Verlust im ER liefert für STIM1 (stromal interaction molecule 1) ein Signal, das es weiterleitet an den Calcium-Kanal (CRAC = Ca-release-activated Ca channel) auf der Zelloberfläche, wonach der  $Ca^{2+}$ -Einstrom in die Zelle verstärkt wird. Über  $Ca^{2+}$  werden Calcineurin und zytoplasmatisches NFAT (nuclear factor of activated T cells) aktiviert, letzteres in den Zellkern transloziert, wo es DNA-bindende Funktion hat im Bereich eines Promotors für mehrere wichtige Zytokingene.

## Neu beschriebene Defekte:

### STIM-1-Defekt

Das klinische Bild [6] wird geprägt durch Immundefekt (siehe unten), Hepatosplenomegalie, autoimmunhämolytische Anämie, Thrombopenie, Muskelhypotonie und Zahnschmelzdefekt (Amelogenesis imperfecta). Die Laboranalyse ist aufwändig, da die erste Orientierung keine groben Auffälligkeiten zeigt. So sind die Immunglobuline normal. Auch die üblichen Oberflächenmarker sind normal außer  $CD4^+$ / $CD45RA^+$  und besonders  $CD4^+$ / $Foxp3^+$  (beide erniedrigt). Im LTT findet man eine verminderte Reaktion auf PHA, aber fehlende auf anti-CD3 und Recallantigene. Der  $Ca^{2+}$ -Influx fehlt.

### MAGT1-Defekt

Die ersten beschriebenen Patienten [4] waren zwei Brüder mit erniedrigten  $CD4$ -Zellen und Herpes-Simplex-Virus-Erkrankungen, chronischer Epstein-Barr-Virus-

Infektion und Diarrhoe. Sonstige Oberflächenmarker und die Bildung von Antikörpern waren relativ normal. Es zeigte sich aber eine starke Störung der TZR-vermittelten Aktivierung der T-Zellen, während die Aktivierung über PMA, bei der die T-Zellmembran und der T-Zell-Rezeptor umgangen werden, eine normale Zellaktivierung zur Folge hatte. Bei den zwei Probanden fand sich eine 10-Basenpaar-Deletion im MAGT1-Gen. Ein unverwandter verstorbener Patient wies eine Punktmutation auf, die einen Translations-Stop bewirkte. Die Pathogenese wird aus Abb. 1 gut verständlich.

### PLC $\gamma$ 2-Defekt

Ombrello et al. [5] beschrieben Patienten aus drei Familien mit dominant erblicher Kälteurtikaria, Antikörpermangel, Infektanfälligkeit und Autoimmunität. Hinzu kamen, mit variabler Ausprägung: Atopie, granulomatöse Läsionen, Thyreoiditis, ANA, CVID. Genetische Ur-

sachen waren heterozygote „in-frame“ Deletionen in der auto-inhibitorischen Domäne von PLC $\gamma$ 2 (Isoform der PLC $\gamma$ 1). Diese Domäne sorgt normalerweise dafür, dass in der ruhenden T-Zelle auch keine Signaltransduktion erfolgt. Durch die Mutation kommt es zur Störung dieser Autoinhibition, also einer dauernden Signaltransduktion.

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] Chan AC, Kadlecck TA, Elder ME, Filipovich AH, Kuo WL, Iwashima M, Parslow TG, Weiss A. ZAP-70 deficiency in an autosomal recessive form of severe combined immunodeficiency. *Science* 1994 Jun 10; 264 (5165): 1599–601
- [2] Elder ME, Lin D, Clever J, Chan AC, Hope TJ, Weiss A, Parslow TG. Human severe combined immunodeficiency due to a defect in ZAP-70, a T cell tyrosine kinase. *Science* 1994 Jun 10; 264 (5165): 1596–9
- [3] Feske S, Draeger R, Peter HH, Rao A. Impaired NFAT regulation and its role in a severe combined immunodeficiency. *Immunobiology* 2000 Aug; 202 (2): 134–50
- [4] Li FY, Chaigne-Delalande B, Kanellopoulou C, Davis JC, Matthews HF, Douek DC, Cohen JI, Uzel G, Su HC, Lenardo MJ. Second messenger role for  $Mg^{2+}$  revealed by human T-cell immunodeficiency. *Nature* 2011 Jul 27; 475 (7357): 471–6
- [5] Ombrello MJ, Remmers EF, Sun G, Freeman AF, Datta S, Torabi-Parizi P, Subramanian N, Bunney TD, Baxendale RW, Martins MS, Romberg N, Komarow H, Aksentijevich I, Kim HS, Ho J, Cruse G, Jung MY, Giffillan AM, Metcalfe DD, Nelson C, O'Brien M, Wisch L, Stone K, Douek DC, Gandhi C, Wanderer AA, Lee H, Nelson SF, Shianna KV, Cirulli ET, Goldstein DB, Long EO, Moir S, Meffre E, Holland SM, Kastner DL, Katan M, Hoffman HM, Milner JD. Cold urticaria, immunodeficiency, and autoimmunity related to PLCG2 deletions. *N Engl J Med* 2012 Jan 26; 366 (4): 330–8
- [6] Picard C, McCarl CA, Papolos A, Khalil S, Lüthy K, Hivroz C, LeDeist F, Rieux-Laucat F, Rechavi G, Rao A, Fischer A, Feske S. STIM1 mutation associated with a syndrome of immunodeficiency and autoimmunity. *N Engl J Med* 2009 May 7; 360 (19): 1971–80
- [7] Prakriya M, Feske S, Gwack Y, Srikanth S, Rao A, Hogan PG. Orai1 is an essential pore subunit of the CRAC channel. *Nature* 2006 Sep 14; 443 (7108): 230–3