

Neue Immundefekte (8)

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

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

Dass bestimmte Polymorphismen einzelner Gene das Risiko für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) modifizieren, ist schon lange bekannt. Die Übersicht von Brant [3] sei dazu empfohlen. Man sieht dort, dass es sich um Gene handelt, die für wichtige Strukturen bei immunologischen Abläufen kodieren.

Enteropathien und CED gibt es aber auch bei gut definierten angeborenen Immundefekten (aktuelle Übersicht bei [9]). Ursächlich können Infektionen, Autoimmunität oder Autoinflammation pa-

thogenetisch zugrunde liegen. So kann es im Rahmen folgender Grunderkrankungen zu entsprechenden Komplikationen kommen (der Defekt bei DOCK8 wird zweimal erwähnt, da diese Erkrankung Zeichen eines kombinierten Immundefektes, aber auch Zeichen des Hyper-IgE-Syndroms aufweist):

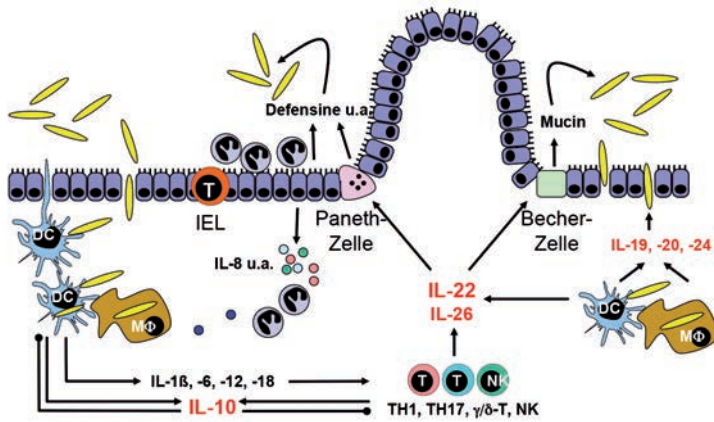
- Kombinierte T- und B-Zell-Immundefekte
 - Defekt bei der tetratricopeptide repeat domain 7A (TTC7A), hypomorphe Mutation

- ARTEMIS-Defekt, hypomorphe Mutation
- STAT5b-Defekt
- PLCG2-Defekt
- DOCK8-Defekt

- Andere gut definierte Immundefekt-Syndrome
 - Wiskott-Aldrich-Syndrom

- Immundefekte, bei denen der Antikörpermangel im Vordergrund steht
 - CVID
 - Good-Syndrom

Rolle der IL-10-Familie im Darm



nach Ouyang W et al. Annu Rev Immunol 29, 71 (2011)

Abb. 1: Rolle der Zytokine der IL-10 Familie (rot hervorgehoben; dazu gehören neben IL-10 das IL-19, -20, -22, -24, -26, -28A, -28B und -29) bei chronisch-entzündlicher Darmerkrankung. Bei Entzündungsvorgängen können Mikroorganismen im Darmtrakt die Expression proinflammatorischer Zytokine wie IL-1 β oder IL-23 aus myeloiden Zellen induzieren. Diese wiederum fördern die Bildung von IL-22 durch verschiedene Zelltypen wie etwa TH17-Zellen oder LT α /NK-ähnliche Zellen der innate immunity. IL-22 schützt das Darmepithel vor weiteren Schäden durch Mikroben oder Autoinflammation. Daneben kann IL-10 proinflammatorische Antworten direkt unterdrücken.

- Störungen der Immunregulation
 - IPEX (Immundysregulation, Polyendokrinopathie, Enteropathie, X-chromosomal, Defekt bei Foxp3)
 - IPEX-like (Defekt der CD25 α -Kette)
- Defekte der Phagozytenzahl und/oder -funktion
 - Shwachman-Diamond-Syndrom
 - Septische Granulomatosen
- Defekte der natürlichen Immunität (innate immunity)
 - NEMO-Defekt
 - STAT1-Defekt (gain-of-function Mutation)
 - DOCK8-Defekt

Diese weitgehend bekannten Krankheitsbilder können hier nicht ausführlich erläutert werden. Dagegen soll auf monogenetische Erkrankungen eingegangen werden, die die schwere CED als klinisches Hauptproblem aufweisen. Sie sind ein weiteres Beispiel dafür, dass Immundefekte nicht immer durch das Leitsymptom „pathologische Infektanfälligkeit“

auffallen, sondern dass es auch zu Autoinflammation, Autoimmunität, granulomatöser Entzündung oder Lymphoproliferation kommen kann.

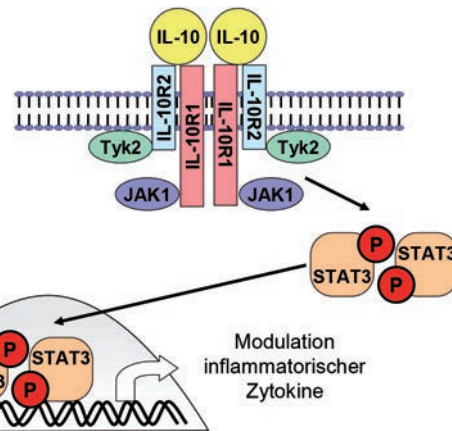
Defekt des IL-10R

Glocker et al. [6] beschrieben 2009 bei vier Kindern homozygote Mutationen in den beiden Ketten des IL-10 Rezeptors. Alle litten an einer sehr früh manifesten Kolitis. Ein Kind wurde einer Stammzell-Tx durchgeführt, wodurch die Kolitis geheilt werden konnte. Funktionell konnte bei der Stimulation von Blutzellen mit IL-10 keine Phosphorylierung von STAT3 erreicht werden, wodurch die biologische Wirkung von IL-10 ausbleibt (siehe Abb. 2). 2012 wurden weitere Patienten beschrieben, die neben der genannten Klinik zusätzlich eine perianale Erkrankung und Fistelbildung aufwiesen.

Defekt von IL-10

2010 beschrieben Glocker et al. [6] ein elf Monate altes Mädchen sowie einen acht Monate alten Jungen mit Crohn-ähnlicher Kolitis und Fistelbildung. Die Erkrankungen erwiesen sich gegenüber konventioneller Immunsuppression als therapieresistent. Beide Kinder stammten aus konsanguinen Familien. Bei beiden fand sich eine homozygote Missense-Mutation im IL-10-Gen, das im Genprodukt einen AS-Austausch bewirkte. Das mutierte IL-10 konnte in einem biologischen Test kein Signal über den IL-10R induzieren. Beide Kinder erhielten eine Stammzell-Tx.

IL-10-Signalling



nach Glocker EO et al. Ann NY Acad Sci 1246, 102 (2011)

Abb. 2: IL-10 bindet an einen heterotetrameren IL-10-Rezeptor und aktiviert die Januskinase 1 (JAK1) sowie die Tyrosinkinase 2 (Tyk2). Diese tragen dazu bei, dass der signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) dimerisiert und phosphoryliert wird. In dieser Form kann STAT3 in den Zellkern transloziert werden, dort an DNA binden und die Bildung inflammationshemmender Zytokine initiieren.

Warum ist IL-10 von solcher Bedeutung bei der Kontrolle von Autoinflammation im Darm? Abb. 1 versucht das zu verdeutlichen.

LRBA(LPS-responsive beige-like anchor)-Defekt

Dieser Defekt wurde 2012 von Alangari et al. [1] beschrieben. Auch hier handelte es sich um eine konsanguine Familie mit CED-ähnlicher Erkrankung in Verbindung mit einem kombinierten Immundefekt. Letzterer zeigte einen inkonstanten Phänotyp (IgG und IgA ↓, z.T. niedrige Proliferation auf Mitogene) und war quantitativ nur zum Teil als klinisch relevant einzuschätzen. Der Defekt bei LRBA wurde mittels whole exome sequencing identifiziert. Die biologische Funktion des Genproduktes ist dabei bisher noch unklar. Überraschenderweise besteht eine Homologie zum Genprodukt des CHS1-Proteins, das beim Chediak-Higashi-Syndrom defizient ist. Die mutierten Domänen sind im CHS-Protein, das auch als LYST (lysosomal trafficking regulator) bekannt ist, funktionell relevant. Auch fünf Patienten, beschrieben von Lopez-Herrera et al. [7], die alle eine Hypogammaglobulinämie bei IgG und IgA aufwiesen – klinisch Zeichen der Autoimmunität (ITP, lymphoide interstitielle Pneumonie sowie eine Autoimmunenteropathie) –, zeigten eine LRBA-Mutation mit Fehlen des Genprodukts. Später wurde ein Patient beschrieben mit Autoimmunität (Erythema nodosum, transiente Arthritis und rezidivierende hämolytische Anämie), aber ohne CED und ohne Hypogammaglobulinämie [4].

XIAP-Defekt (X-chromosomales lymphoproliferatives Syndrom Typ 2, XLP-2)

Dieses Krankheitsbild wurde ursprünglich unter ganz anderen Gesichtspunkten als X-chromosomales lymphoproliferatives Syndrom Typ 2 beschrieben. Ähnlich wie beim XLP-1 (Purtilo-Syndrom) sind die Patienten unfähig, eine adäquate Immunantwort auf EBV zu generieren und entwickeln eine Lymphproliferation. Gemeinsamkeiten und Unterschiede zwischen XLP-1 und -2 sind in einer Publi-

kation gut heraus gearbeitet worden [8]. Etwas überraschend war daher die Beobachtung von Worthey et al. [10], die bei einem 15 Monate alten Kleinkind mit therapieresistenter Crohn-ähnlicher Erkrankung mittels whole exome sequencing eine Mutation bei XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis) nachweisen konnten. Das Kind wurde erfolgreich stammzelltransplantiert.

ADAM17-Defekt

Große Aufmerksamkeit hat auch die Arbeit von Blaydon et al. [2] auf sich gezogen. Die Autoren beschrieben bei zwei von drei Geschwistern einer konsanguinen libanesischen Familie ein Krankheitsbild, das durch eine bereits neonatal manifeste Kombination aus inflammatorischer Dermatose und CED gekenn-

zeichnet war. Die Hautläsionen verursachten eine erhebliche Anfälligkeit der Haut für bakterielle Infektionen. Das Mädchen verstarb im Alter von zwölf Jahren an einer Parvovirus-B19-assoziierten Myokarditis. Der Junge hat überlebt. Die genetische Basis dieser Erkrankung war eine loss-of-function-Mutation bei ADAM17 (= a disintegrin and metalloproteinase (MMP)-17).

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

Literatur

- [1] Alangari A, Alsultan A, Adly N, Massaad MJ, Kiani IS, Aljebreen A, Raddaoui E, Almomen AK, Al-Muhsen S, Geha RS, Alkuraya FS. LPS-responsive beige-like anchor (LRBA) gene mutation in a family with inflammatory bowel disease and combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012 Aug; 130 (2): 481–8
- [2] Blaydon DC, Biancheri P, Di WL, Plagnol V, Cabral RM, Brooke MA, van Heel DA, Ruschendorf F, Toynbee M, Walne A, O'Toole EA, Martin JE, Lindley K, Vulliamy T, Abrams DJ, MacDonald TT, Harper JL, Kelsell DP. Inflammatory skin and bowel disease linked to ADAM17 deletion. *N Engl J Med* 2011 Oct 20; 365 (16): 1502–8
- [3] Brant SR: Promises, delivery, and challenges of inflammatory bowel disease risk gene discovery. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 Jan; 11 (1): 22–6
- [4] Burns SO, Zenner HL, Plagnol V, Curtis J, Mok K, Eisenhut M, Kumararatne D, Doffinger R, Thrasher AJ, Nejentsev S. LRBA gene deletion in a patient presenting with autoimmunity without hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol* 2012 Dec; 130 (6): 1428–32
- [5] Engelhardt KR, Shah N, Faizura-Yeop I, Kocacik Uyun DF, Frede N, Muise AM, Shteyer E, Filiz S, Chee R, Elawad M, Hartmann B, Arkwright PD, Dvorak C, Klein C, Puck JM, Grimbacher B, Glocker EO: Clinical outcome in IL-10- and IL-10 receptor-deficient patients with or without hematopoietic stem cell transplantation. *J Allergy Clin Immunol* 2013 Mar; 131 (3): 825–30
- [6] Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schäffer AA, Noyan F, Perro M, Diestelhorst J, Allroth A, Murugan D, Hätscher N, Pfeifer D, Sykora KW, Sauer M, Kreipe H, Lacher M, Nustede R, Woellner C, Baumann U, Salzer U, Koletzko S, Shah N, Segal AW, Sauerbreij A, Buderus S, Snapper SB, Grimbacher B, Klein C: Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med*. 2009 Nov 19; 361 (21): 2033–45
- [7] Lopez-Herrera G, Tampella G, Pan-Hammarström Q, Herholz P, Trujillo-Vargas CM, Phadwal K, Simon AK, Moutschen M, Etzioni A, Mory A, Srugo I, Melamed D, Hultenby K, Liu C, Baronio M, Vitali M, Philippot P, Dideberg V, Aghamohammadi A, Rezaei N, Enright V, Du L, Salzer U, Eibel H, Pfeifer D, Veelken H, Stauss H, Lougaris V, Plebani A, Gertz EM, Schäffer AA, Hammarström L, Grimbacher B. Deleterious mutations in LRBA are associated with a syndrome of immune deficiency and autoimmunity. *Am J Hum Genet* 2012 Jun 8; 90 (6): 986–1001
- [8] Pachlöpnik Schmid J, Canioni D, Moshous D, Touzot F, Mahlaoui N, Hauck F, Kanegane H, Lopez-Granados E, Mejstrikova E, Pellier I, Galicier L, Galambun C, Barlogis V, Bordignon P, Fourmaintraux A, Hamidou M, Dabadie A, Le Deist F, Haerynck F, Ouachée-Chardin M, Rohrlisch P, Stephan JL, Lenoir C, Rigaud S, Lambert N, Millili M, Schiff C, Chapel H, Picard C, de Saint Basile G, Blanche S, Fischer A, Latour S. Clinical similarities and differences of patients with X-linked lymphoproliferative syndrome type 1 (XLP-1/SAP deficiency) versus type 2 (XLP-2/XIAP deficiency). *Blood* 2011 Feb 3; 117 (5): 1522–9
- [9] Uhlig HH. Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: implications for the understanding of inflammatory bowel disease. *Gut* 2013 Dec; 62 (12): 1795–805
- [10] Worthey EA, Mayer AN, Syverson GD, Helbling D, Bonacci BB, Decker B, Serpe JM, Dasu T, Tschannen MR, Veith RL, Basehore MJ, Broeckel U, Tomita-Mitchell A, Arca MJ, Casper JT, Margolis DA, Bick DP, Hessner MJ, Routes JM, Verbsky JW, Jacob HJ, Dimmock DP. Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. *Genet Med* 2011 Mar; 13 (3): 255–62