

## Neue Immundefekte (9)

# HOIL-1- und LUBAC-Defekt

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

In den vergangenen Beiträgen dieser Serie wurde versucht, verschiedene Immundefekte gemeinsam zu besprechen, falls ein gemeinsamer Nenner hinsichtlich der klinischen Konsequenzen gefunden werden konnte. Das ist nicht immer möglich, daher werden in den folgenden Ausgaben der „Pädiatrischen Allergologie“ Defekte besprochen, die besondere Alleinstellungsmerkmale haben.

Dieser Bericht basiert auf der Publikation von Boisson et al. (2012) [1]. Die Autoren beschrieben drei Kinder, die sehr früh rezidivierende Fieberepisoden mit starker Akute-Phase-Reaktion, Hepatosplenomegalie und Lymphadenopathie entwickelten. Serositis oder entzündliche Dermatosen, wie sie sonst bei autoinflammatorischen Erkrankungen zu finden sind, fehlten dagegen. Alle Kinder waren abnorm anfällig gegenüber bakteriellen Infektionen, zwei von drei auch gegenüber Virusinfektionen. Die Polysaccharidantwort gegenüber Pneumovax® war gestört. Das Gesamtkrankheitsbild war somit geprägt von Immundefizienz und Autoinflammation. Hinzu kam, dass alle

drei Kinder Amylopectin-ähnliche intrazelluläre Ablagerungen in Herz-, glatter und Skelettmuskulatur hatten, was in der Kombination ein neues Krankheitsbild definierte. Eines der drei Kinder wurde stammzelltransplantiert mit einem gewissen Einfluss auf das Immunsystem, das Kind verstarb aber an seiner myokardialen Amylopectinose. Die beiden anderen Kinder verstarben vor der Stammzell-Tx.

Als genetische Ursache wurde bei den zwei Geschwistern eine Compound-Heterozygotie, bei dem dritten, nicht verwandten Kind eine Homozygotie bei HOIL-1 (Gen: RBCK1) gefunden. HOIL-1 ist Bestandteil von LUBAC (linear ubiquitin chain assembly complex). Der LUBAC-Komplex wiederum ist nötig für die lineare Anlagerung von Ubiquitin-Molekülen an intrazelluläre Proteine wie etwa NEMO. Die Ubiquitinierung wiederum ist Voraussetzung z. B. für den proteasomalen Abbau oder Translokationen von Proteinen, aber auch für Protein-Protein-Interaktionen.

Wie kann man nun die klinische Problematik (Immundefizienz und Autoinflam-

mation) auf Basis der Pathogenese verstehen? Welche Rolle spielt HOIL-1? Die beiden Abbildungen auf der folgenden Seite versuchen das zu verdeutlichen.

Fazit: Mit dem HOIL-1 Defekt wurde eine weitere Erkrankung beschrieben mit der Kombination aus Immundefizienz und Autoinflammation.

### Literatur

[1] Boisson B, Laplantine E, Prando C, Giliani S, Israelsson E, Xu Z, Abhyankar A, Israël L, Trejejo-Nunez G, Bogunovic D, Cepika AM, MacDuff D, Chrabieh M, Hubeau M, Bajolle F, Debré M, Mazzolari E, Vairo D, Agou F, Virgin HW, Bossuyt X, Rambaud C, Facchetti F, Bonnet D, Quartier P, Fournet JC, Pascual V, Chaussabel D, Notarangelo LD, Puel A, Israël A, Casanova JL, Picard C. Immunodeficiency, autoinflammation and amylopectinosis in humans with inherited HOIL-1 and LUBAC deficiency. *Nat Immunol.* 2012 Dec;13(12):1178-86

[2] Ombrello MJ, Kastner DL, Milner JD. HOIL and water: the two faces of HOIL-1 deficiency. *Nat Immunol.* 2012 Dec;13(12):1133-5

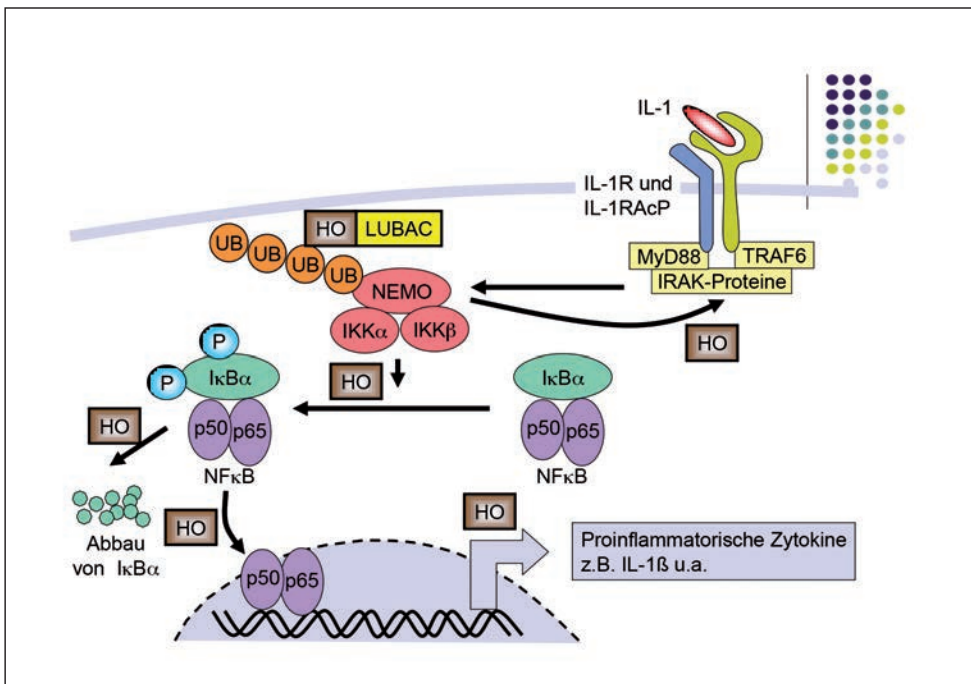
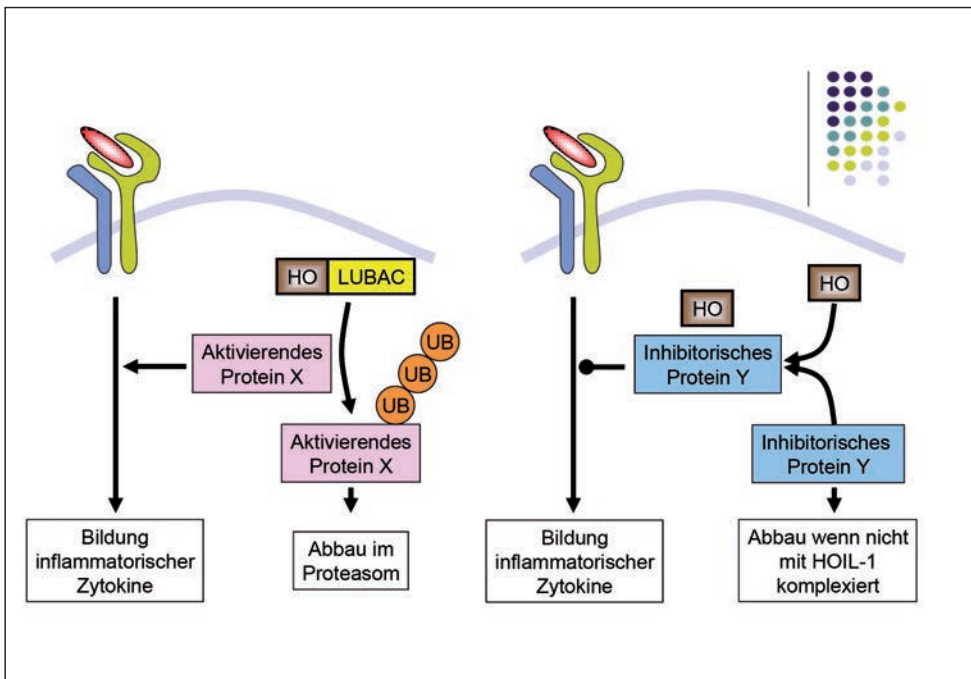


Abb. 1:  
 Effekte von HOIL-1 in Lymphozyten: Nach Reaktion von IL-1 mit seinem Rezeptor kommt es über die Adaptermoleküle MyD88, TRAF6 und die IRAK-Proteine 1 und 4 zur Aktivierung von NEMO/IKK. NEMO wird zur Stabilisation seiner Proteinstruktur über LUBAC mehrfach ubiquitiniert. Der NEMO/IKK-Komplex aktiviert und phosphoryliert IκBa, das dadurch instabil wird und zerfällt. Die Blockade von NFκB wird aufgehoben und NFκB kann in den Zellkern transloziert werden, wo es die Transkription proinflammatorischer Zytokine bewirkt. Alle Schritte, die bei der regulären Aktivierung der Lymphozyten durch HOIL-1 unterstützt werden, sind mit HO gekennzeichnet. HOIL-1-defiziente Lymphozyten haben logischerweise eine geringere Aktivierung von NF-κB nach Stimulation der Zelle mit IL-1β, was sich dann zeigt in Form einer geringeren linearen Ubiquitinierung von NEMO, geringerer Rekrutierung von NEMO in den IL-1R-Signalkomplex, geringerer Phosphorylierung von IKKalpha, verringertem Abbau von IκBa und verringerter Expression proinflammatorischer Genprodukte. Die Situation in Lymphozyten erklärt somit die Immundefizienz ähnlich wie beim NEMO-Defekt, nicht aber die Autoinflammation.

IL-1RAcP = IL-1 receptor accessory protein; TRAF6 = Ubiquitin Ligase; p65 und p50 = NF-κB-Untereinheiten; MIP-1α = Chemokine CCL3. HO = HOIL-1.



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

Abb. 2: Effekte von HOIL-1 in Monozyten: Zwei Beispiele zur Illustration möglicher Mechanismen der exzessiv gesteigerten IL-1-Produktion bei HOIL-1-Defizienz. Auf der linken Seite sieht man, dass LUBAC/HOIL-1 ein noch hypothetisches aktivierendes Protein ubiquitiniert und so dessen Abbau im Proteasom fördert. Defizienz von HOIL-1 erlaubt es diesem Protein, die IL-1-induzierte Inflammation zu amplifizieren. Auf der rechten Seite ist dargestellt, dass HOIL-1 mit einem inhibitorischen Protein (ebenfalls noch hypothetisch) komplexiert wird und dann einen inhibitorischen Effekt auf die IL-1-induzierte Inflammation ausübt. Fehlt HOIL-1, findet diese Hemmung nicht statt. Weitere Erklärungen sind denkbar, molekulare Details wird die Zukunft bringen.