

NEUE IMMUNDEFEKTE (11)

CVID-ähnlicher Immundefekt mit ausgeprägter Autoimmunität bei Defekt der Proteinkinase C δ

Volker Wahn, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin

Indexpatienten

Salzer et al. (2013) beschrieben diesen Immundefekt als erste [3] (CVID: Common Variable Immunodeficiency, s. a. Abb. 1). Der Indexpatient entstammte einer konsanguinen Familie und litt an schweren polytopen Infektionen in Verbindung mit einem Lupus-ähnlichen Krankheitsbild. Bei den immunologischen Untersuchungen fiel auf, dass die Anzahl der B-Zellen (CD19⁺) im Zuge der Langzeitbeobachtung stetig abnahm. IgM- und IgG-Memory-B-Zellen waren vermindert, was als Hinweis auf ein gestörtes Klassen-Switching verstanden wurde, während CD21^{low}-B-Zellen vermehrt waren. Mittels aufwendiger molekulargenetischer Untersuchungen konnte eine biallelische Spleißmutation bei der Proteinkinase C δ (PRKCD) nachgewiesen werden mit fehlender

Expression des kodierten Proteins (loss-of-expression, loss-of-function). Die biochemischen Aufgaben dieses Proteins konnten somit nicht wahrgenommen werden.

In der Arbeit von Belot et al. (2013, [3]) wurden drei Patienten mit juvenil manifestem familiärem systemischem Lupus erythematoses (SLE) beschrieben, die ebenfalls Mutationen bei der Proteinkinase C δ aufwiesen mit reduzierter Expression des Genprodukts. Autoreaktive B-Zellen erwiesen sich als resistent gegenüber der über den B-Zell-Rezeptor vermittelten und Ca²⁺-abhängigen Apoptose, zeigten dagegen eine gesteigerte Proliferation. Nur ein Teil der in dieser zweiten Arbeit beschriebenen Patienten hatte einen B-Zell-Defekt wie von Salzer et al. be-

schrieben, der Immundefekt gehört also nicht obligat zu diesem Krankheitsbild dazu. Die Unreife der B-Zellen ließ sich aber bestätigen.

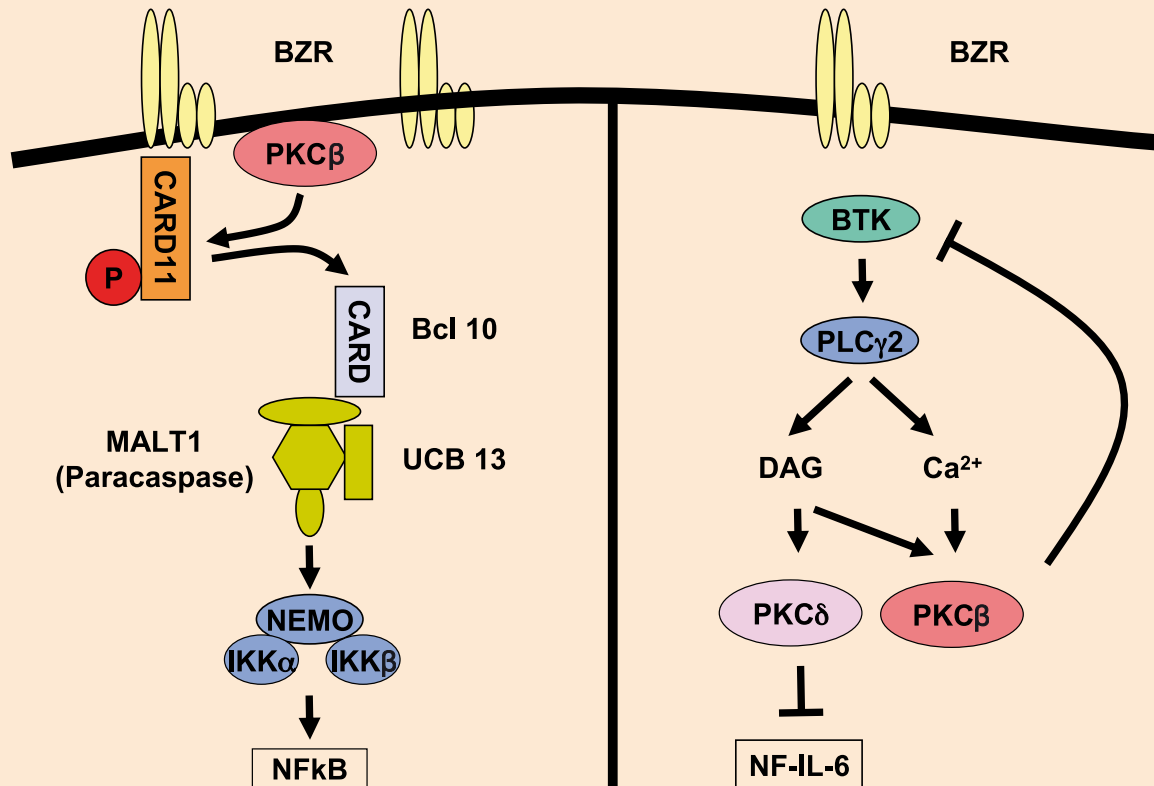
Antikörpersynthese und Autoantigen-Toleranz gestört

Wie nun lässt sich erklären, dass dieser Defekt zu Immundefizienz und Autoimmunität beiträgt? In B-Zellen ist die Proteinkinase C δ involviert in die Signalübertragung jenseits der Bruton's Tyrosinkinase (BTK) und der Phospholipase C γ 2 (PLC γ 2). Daher ist es nicht verwunderlich, dass die Antikörpersynthese bei Fehlen von Proteinkinase C δ gestört sein kann. Auch die unzureichende Aktivierung von NF κ B dürfte zum humoralen Immundefekt beitragen. Was die Autoimmunität angeht, zeigt ein Knockout-Mausmodell, dass bei Fehlen der Proteinkinase C δ ein proapoptotisches Signal fehlt und es zu unkontrollierter Lymphadenopathie, Splenomegalie, Immunkomplex-Glomerulonephritis, B-Zell-Expansion und gestörter Toleranz gegenüber Autoantigenen kommt.

Die hier proliferierenden Zellen fallen also nicht dem programmierten Zelltod (Apoptose) zum Opfer. Apoptose ist aber ein unerlässlicher Vorgang beim Schutz gegenüber Autoimmunität. Abbildung 2 verdeutlicht diese Zusammenhänge schematisch.



Abbildung 1. Eitrige Sekretion aus mehreren Bronchien bei 11-jährigem Jungen mit X-chromosomaler Agammaglobulinämie. Bei CVID können ähnliche Befunde erhoben werden.

Abbildung 2. BZR-abhängige, PKC β -vermittelte NF- κ B-Aktivierung und PKC δ -regulierte B-Zell-Anergie**Links**

BZR-abhängige, PKC β -vermittelte NF- κ B Aktivierung: Die Kreuzvernetzung des B-Zell-Rezeptors (BZR) erzeugt in der Zellmembran ein Signal, welches die Aktivierung der Proteinkinase C β (Isoform der Proteinkinase C δ) bewirkt. Durch dieses Signal wird auch CARD11 (CARD = caspase recruitment domain) an die Lipiddoppellamelle angelagert. Die aktivierte PKC β phosphoryliert CARD11 (andere Abkürzung = CARMA1), was zu dessen Konformationsänderung beiträgt. Darauf folgt die Rekrutierung und Oligomerisierung weiterer Signalmoleküle wie Bcl 10, welches dann NF κ B zum einen über MALT1 (mucosaassociated lymphoid tissue lymphoma translocation *gene 1*), zum anderen durch das Ubiquitin-konjugierende Enzym 13 (UBC13) die Ubiquitinierung von IKK γ (= NEMO) bewirkt. Der NEMO-Komplex aktiviert schließlich NF κ B (nuclear factor kappa B), über dessen biologische Rolle schon mehrfach in dieser Serie berichtet wurde.

Rechts

PKC δ -regulierte B-Zell-Anergie: Nachdem die B-Zelle über die Bruton's Tyrosinkinase (BTK), PLC γ 2, Diacylglycerol (DAG) und Kalzium aktiviert wurde, kommt es über die PKC β zu einer Feedback-Hemmung von BTK, durch PKC δ zu einer Hemmung des NF-IL-6-Transkriptionsfaktors und dadurch zu einer Begrenzung der Interleukin-6-Synthese (IL-6). Werden solche B-Zellen durch Autoantigene aktiviert bei gleichzeitig reduzierter IL-6-Synthese, so trägt dies normalerweise zur Induktion einer B-Zell-Anergie bei. Bei entsprechenden Mutationen bei PKC δ fehlt dieser Kontrollmechanismus und somit die Anergisierung der autoreaktiven B-Zellen. (Vereinfacht nach Guo et al. 2004 [2])

Zusätzliche Informationen finden Sie in diesem VIDEO

Literatur

- 1 Belot A, Kasher PR, Trotter EW, et al. Protein kinase c δ deficiency causes mendelian systemic lupus erythematosus with B cell-defective apoptosis and hyperproliferation. *Arthritis Rheum.* 2013; 65(8): 2161–71
- 2 Guo B, Su TT, Rawlings DJ. Protein kinase C family functions in B-cell activation. *Curr Opin Immunol.* 2004; 16(3): 367–73
- 3 Salzer E, Santos-Valente E, Klaver S, et al. B-cell deficiency and severe autoimmunity caused by deficiency of protein kinase C δ . *Blood.* 2013; 121(16): 3112–6

Prof. Dr. med. Volker Wahn

Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin