

## NEUE IMMUNDEFEKTE (12)

# Immundefekt mit multiplen Darmatresien, TTC7A-Defekt

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

## Erstbeschreibung 1973

In Teil 12 der Serie wird nun ein Immundefekt besprochen, der bereits seit 1973 bekannt ist (Guttmann et al. 1973). Natürlich waren zu diesem Zeitpunkt weder die Immunologie noch die Genetik so weit entwickelt, dass die Zusammenhänge zwischen Darmerkrankung und Immunsystem in vollem Umfang verstanden wurden. Man vermutete allerdings aufgrund der Konsanguinität einiger Familien einen genetischen Hintergrund der multiplen Darmatresien im Sinne eines Foundereffekts, der seinen Ursprung um das Jahr 1650 haben sollte. Klinisch ist der TTC7A-Defekt charakterisiert durch multiple Darmatresien in Verbindung mit einem Immundefekt, der bis zu einem SCID-ähnlichen Bild füh-

ren kann. Anhand der Laborwerte zeigt sich ein kombinierter Immundefekt, von dem besonders die T-Zellen betroffen sind, weniger die B- und NK-Zellen.

## Lymphozytendepletion und Darmatresien

Samuels et al. (2013) konnten dann die Mutation bei TTC7A mittels Whole Exome Sequencing aufklären [7]. Das Ergebnis dieser Untersuchungen wurde durch Chen et al. (2013) bestätigt. Letztere konnten auch zeigen, dass TTC7A eine wichtige Rolle in Thymusepithelien spielt, und dass bei Fehlen von TTC7A der Thymus und die sekundären lymphatischen Organe erheblich an Lymphozyten depletiert sind.

Die Pathophysiologie wurde dann von Bigorgne et al (2014) weiter analysiert [2]. Abbildung 1 verdeutlicht die Zusammenhänge schematisch. Offenbar ist bei dieser Erkrankung die apikobasale Polarität der Darmepithelien durch Hyperaktivität der Rho-Kinase (ROCK) gestört. ROCK moduliert die intrazelluläre Dynamik von Actin; eine Hyperaktivität von ROCK stört die physiologische Entwicklung des Darms und trägt zu multiplen Atresien bei. ROCK selbst wird unmittelbar durch RhoA reguliert und durch TTC7A gehemmt. Neben seiner Funktion im Darm ist TTC7A in Lymphozyten unerlässlich für die Homöostase der Lymphozytenhomöostase, indem es Funktionen wie Zelladhäsion, -proliferation und -migration reguliert. Für die Therapie zeigen sich besondere Probleme, wenn die Kombi-

nation multipler Darmatresien mit einem schweren T-Zell-Defekt vorliegt. Es kann nach Dünndarmtransplantation (im Darm sind ja Spender-T-Zellen) zu einer schweren Graft-versus-Host Erkrankung kommen [4].

## Klinisches Spektrum der TTC7A-Mutationen

Über früh manifeste chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) in Verbindung mit Primären Immundefekten wurde bereits berichtet (siehe Pädiatr Allergol 1/2014, S. 17-19). Avitzur et al. (2014) beschrieben in diesem Jahr 5 Patienten mit TTC7A-Mutationen, die sich **nicht** mit multiplen Darmatresien, sondern mit einer früh einsetzenden, schweren CED präsentierten [1]. Offenbar hat TTC7A zusätzlich einen hemmenden Einfluss auf die Apoptose von Enterozyten, der bei einer Loss-of-Function-Mutation fehlt.

Erneut erweitert wurde das klinische Spektrum, unter dem sich der TTC7A-Defekt zeigen kann, von Lemoine et al. (2014). Die Autoren wiesen nach, dass auch dem Enteropathie-Lymphozytopenie-Alopezie-Syndrom eine TTC7A-Mutation zugrunde liegt [6].

### Wodurch können angeborene Immundefekte auffallen?

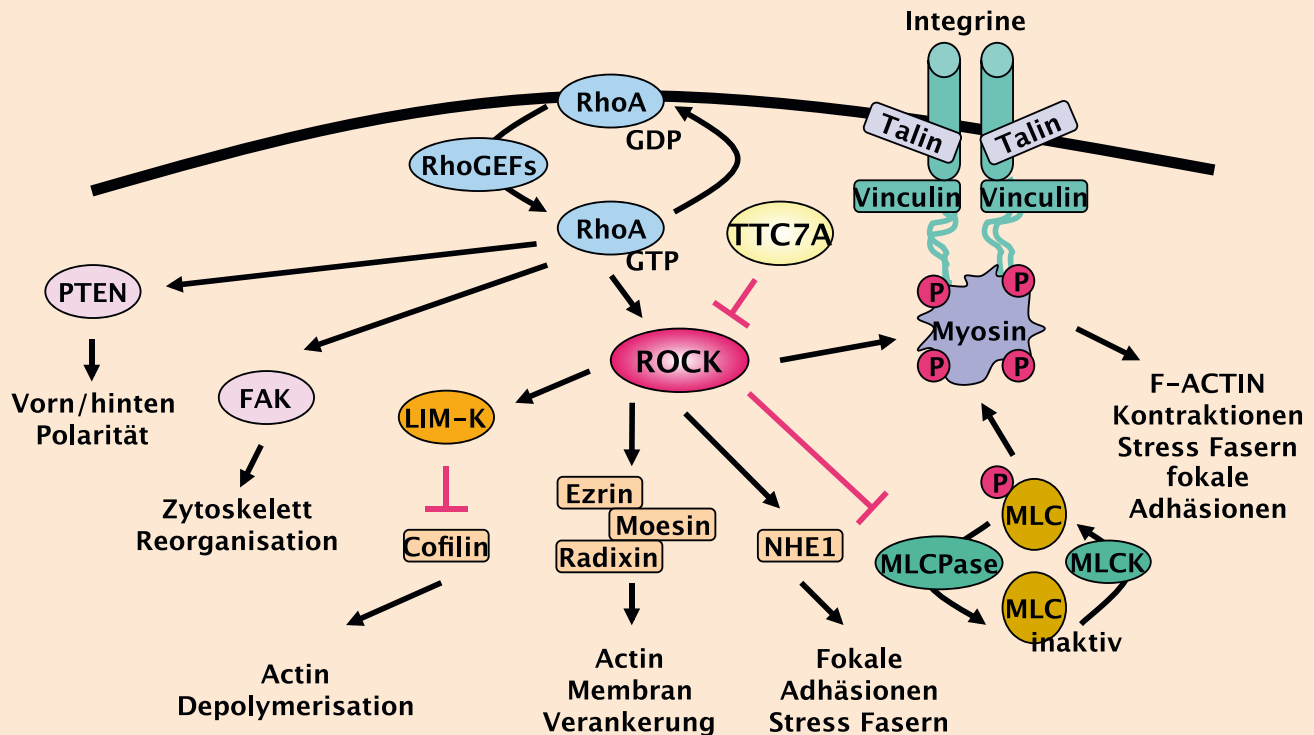
1. Pathologische Infektanfälligkeit
  - für unterschiedliche Erreger (Bakterien, Mykobakterien, Viren, Pilze, Parasiten)
  - selektiv nur für bestimmte Erreger (z. B. Pneumokokken, Staphylokokken, atypische Mykobakterien, Candida, Herpes simplex, Epstein-Barr-Virus)
2. Typische klinische Befunde
3. Autoimmunität
4. Autoinflammation
5. Granulombildung
6. Lymphoproliferation

Regelmäßig aktualisierte Neuigkeiten über Primäre Immundefekte finden Sie unter:  
<http://www.immundefekt.de/cgi-bin/aktuell.cgi>

### Prof. Dr. med. Volker Wahn

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

Abbildung 1. Ziele von ROCK bei der Organisation des Zytoskeletts



Die Modulation des Zytoskeletts ist erforderlich für die Koordination der Zelladhäsion, -polarisation und -migration. Die aktive Form von RhoA (RhoA-GTP) aktiviert ROCK und interagiert mit dem intrazellulären Signalübertragungsweg der Integrine. Daneben moduliert RhoA die Reorganisation des Zytoskeletts über FAK (focal adhesion kinase) – Aktivierung und apikobasale Polarität der Zelle durch Phosphorylierung der PTEN (phosphatase and tensin homolog). Jenseits von ROCK bedarf es der Phosphorylierung von MLC (myosin light chain) für die Zusammensetzung von Actomyosin-Komplexen. ROCK reguliert die MLC-Phosphatase (MLCPase) herunter, was zu einem Anstieg an phosphoryliertem MLC führt, aber auch zu Zellkontraktion, Aktinorganisation, Stressfaser-Bildung und fokalen Adhäsionen, welche der Zelle Kontraktibilität und Bewegungseigenschaften verleihen. Die Phosphorylierung der Effektor-ERM-Proteine (Ezrin, Radixin, Moesin) wird benötigt für die Ausbildung der Mikrovilli. LIM-K (phosphorylated LIM domain kinase) phosphoryliert und somit deaktiviert das Aktin-depolymerisierende Protein Cofilin. TTC7A hat vermutlich eine wichtige Rolle bei der Kontrolle der ROCK-Aktivität. Fehlt TTC7A, entfällt die Hemmung von ROCK, welches dann mit gesteigerter Aktivität und unkontrolliert seine Funktionen ausüben kann. MLCK = myosin light chain kinase; NHE1 = Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> exchange protein. ROCK = Rho-Kinase

Modifiziert nach Bigorgne et al 2014

Für diesen Beitrag steht kein zusätzliches VIDEO zur Verfügung

## Literatur

- Avitzur Y, Guo C, Mastropaulo LA et al. Mutations in tetratricopeptide repeat domain 7A result in a severe form of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014; 146(4): 1028-39
- Bigorgne AE, Farin HF, Lemoine R et al. TTC7A mutations disrupt intestinal epithelial apicobasal polarity. *J Clin Invest* 2014; 124(1): 328-37
- Chen R, Giliani S, Lanzi G et al. Whole-exome sequencing identifies tetratricopeptide repeat domain 7A (TTC7A) mutations for combined immunodeficiency with intestinal atresias. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132(3): 656-664
- Fischer RT, Friend B, Talmon GA, Grant WJ, Quiros-Tejiera RE, Langnas AN, Coccia PF. Intestinal transplantation in children with multiple intestinal atresias and immunodeficiency. *Pediatr Transplant* 2014; 18(2): 190-6
- Guttman FM, Braun P, Garance PH et al. Multiple atresias and a new syndrome of hereditary multiple atresias involving the gastrointestinal tract from stomach to rectum. *J Pediatr Surg* 1973; 8: 633-640
- Lemoine R, Pachlopnik-Schmid J, Farin HF et al. Immune deficiency-related enteropathy-lymphocytopenia-alopechia syndrome results from tetratricopeptide repeat domain 7A deficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Aug 27 [Epub ahead of print]
- Samuels ME, Majewski J, Alirezaie N et al. Exome sequencing identifies mutations in the gene TTC7A in French-Canadian cases with hereditary multiple intestinal atresia. *J Med Genet* 2013; 50(5): 324-9