

Eine „neverending story“: Genetisch bedingte chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

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

Bereits bei den Teilen 8 und 12 dieser Serie wurden genetische Defekte diskutiert, die zu sehr früh manifesten oder ungewöhnlich therapie-refraktären chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) führen. Es war zu erwarten, dass in dieser Gruppe von Patienten weitere Defekte identifiziert werden würden. Eine aktuelle Übersicht zur Thematik findet sich bei Bianco et al. [1]. Diskutiert werden hier nun ein paar von den in den letzten Jahren beschriebenen Störungen.

IL-21 und IL-21R Defekt

Der **IL-21-Defekt** wurde 2014 von Salzer et al. beschrieben [9]. In einer konsanguinen Familie mit 3 Kindern mit früh manifester CED, von denen 2 verstarben, fanden die Autoren mittels Whole Exome Sequencing einen homozygoten Defekt im IL-21-Gen. Das Immunsystem zeigte deutliche Störungen: Verminderung der B-Zellen, sowohl der IgM⁺-naiven wie auch der klassengewechselten IgG⁺-B-Zellen in Verbindung mit einer Vermehrung der transitionalen B-Zellen, einer Hypogammaglobulinämie und verminderten Antikörpern, auch verminderten Isohämagglutininen – insgesamt also CVID-ähnliche Befunde.

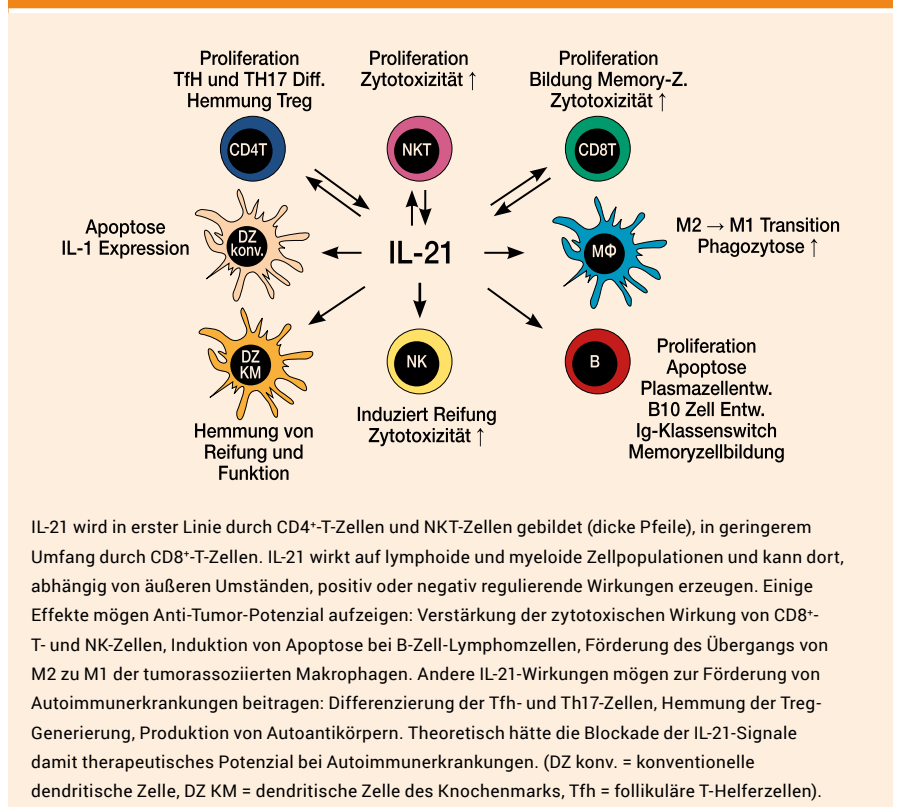
Die Befunde unterscheiden sich deutlich vom **IL-21R-Defekt** (R = Rezeptor). Die erste Arbeit dazu beschrieb 2 Patienten mit Cryptosporidieninfektion, chronischer Cholangitis und Lebererkrankung [5]. Immunologisch fanden sich Störungen bei IL-21-induzierter Proliferation, Immunglobulin-Klassenwechsel, Zytokinproduktion in T-Zellen und NK-Zell Zytotoxizität. Die zweite Publikation kam von Erman B et al. [3]. Die Autoren beschrieben Patienten mit einer sklerosierenden Cholangitis, aber auch chronischen Durchfällen in Verbindung mit einer CD4-, B- und

NK-Zell-Lymphopenie. IgE war mäßig erhöht, im Duodenum zeigten sich histologisch eosinophile Infiltrate. Die Rolle von IL-21 für die Funktion verschiedener Zellen sowie die IL-21-Signalwege illustrieren Abbildung 1 [7] und Abbildung 2 [6].

Haploinsuffizienz bei NFAT5

Bei bestimmten Genen ist es für die volle Funktionsfähigkeit des Genprodukts dafür notwendig, dass 2 gesunde Allele vorhanden sind. Ist eines dieser Allele mutiert, liegt kein funktionsfähiges Gen-

Abbildung 1. Biologische Rolle von IL-21

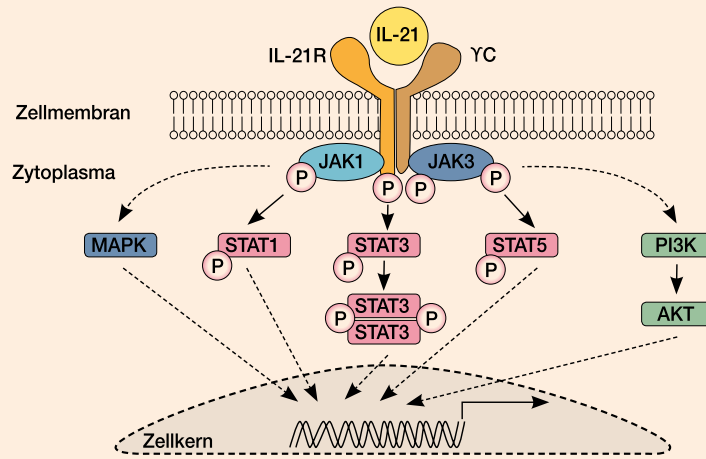


produkt vor (Haploinsuffizienz). Es resultiert ein dominanter Erbgang. Boland et al. beschrieben 2015 nun einen jungen Mann mit Autoimmun-Enterokolopathie und einem komplexen Immundefekt, charakterisiert durch IgG-Subklassendefekt, gestörte antigeninduzierte Lymphozytenproliferation, reduzierte Zytokinproduktion durch CD8⁺-T-Zellen und verminderte Zahl von NK-Zellen [2]. Die genetische Analyse förderte eine Haploinsuffizienz beim Transkriptionsfaktor NFAT5 (nuclear factor of activated T cells 5) zutage. Da generell NFAT5 bei CED vermindert exprimiert ist, diskutieren die Autoren die Hypothese, dass NFAT5 und andere Komponenten, die an der Osmoadaptation beteiligt sind, bei IBD dysreguliert sind. Die Osmoadaptation ist nötig, um eine adäquate Immunantwort in einem hypertonen mikrobiellen Milieu zu generieren.

Varianten von MSH5 und CD19

Kelsen JR et al. veröffentlichten 2015 Ergebnisse der Exomsequenzierung bei Kindern <5 Jahre mit sehr früh manifester CED [4]. Dabei wurden 2 Varianten von MSH5 (mutS homolog 5) und CD19 (= B-Zell-Marker) entdeckt. Beide gelten als CVID-assoziiert und beide Patienten zeigten auch neben einer Hypogammaglobulinämie eine Verminderung ausdifferenzierter klassengewechselter Memory-B-Zellen und Plasmablasten. Warum es zu einer CED kommt, ist nicht ganz

Abbildung 2. Signale über IL-21R



IL-21 bindet an den heterodimeren Rezeptor, der aus dem spezifischen IL-21-Rezeptor sowie der gemeinsamen Gammakette (γc) diverser Zytokinrezeptoren besteht. Dies führt zur Phosphorylierung und Aktivierung der Januskinasen JAK1 und JAK3, die dann in der Lage sind, verschiedene STATs (signal transducers and activators of transcription) zu phosphorylieren, dimerisieren und in den Zellkern zu translozieren. Durch Bindung an die DNA wird die Transkription der Zielgene induziert. Neben diesem Signalweg werden weitere Signalwege über PI3K (Phosphoinositid-3-Kinase) und MAPK (mitogenaktivierte Proteinkinase) aktiviert. Die gestrichelten Linien weisen auf weitere Zwischenschritte hin, die hier nicht explizit dargestellt sind.

modifiziert nach [6]

geklärt. Möglicherweise ist der Immundefekt auch für eine insuffiziente lokale Immunantwort gegen Darmmikroben verantwortlich.

Varianten von TRIM22

Li et al. (2016) suchten bei einem Säugling konsanguiner Eltern mit granulomatöser Kolitis (nicht verkäsend), perianalen Entzündungen mit Fistelbildung

und rezidivierenden bakteriellen und viralen Infektionen mittels Whole Exome Sequencing nach der genetischen Ursache [8]. Sie fanden dabei eine homozygote Variante im *TRIM22-Gen* (TRIM: tripartite motif containing 22). Folge dieses Defekts war, dass die Bindung an NOD2 (nucleotide binding oligomerization domain containing 2) und somit die NOD2-abhängigen Signale über Interferon- β und NF κ B nicht weitergeleitet werden konnten, weil die für diese Signale wichtige K63-Polyubiquitinierung von NOD2 nicht möglich war. 2 weitere Patienten mit demselben Defekt zeigten klinisch analoge Befunde. NOD2 wird eine zentrale Rolle in der Pathogenese des Morbus Crohn zugeschrieben, bei dem es möglicherweise die natürliche Immunität durch NF κ B-induzierte proinflammatorische Antworten reguliert, die durch Peptidoglykane getriggert werden.

Diagnostik

Hinweise auf monogene Grunderkrankungen bei CED:

- ! Frühe Manifestation < 6 Jahre (early onset)
- ! Sehr frühe Manifestation < 2 Jahre (very early onset)
- ! Assoziierter Immundefekt
- ! Ungewöhnlich schlechtes Ansprechen auf die Therapie
- ! Familiäres Auftreten

Nutzen der Diagnose: Einige Erkrankungen mit Stammzelltransplantation heilbar

Niemann-Pick-Erkrankung Typ C1

Diese Erkrankung gehört eigentlich zu den Fettspeicherkrankheiten. Patienten mit dem Typ C1 zeigt sie sich in Form von Neurodegeneration und Lebererkrankung. Eine Reihe von Patienten neigt aber auch zu einer CED. Schwerd T et al. analysierten 14 Patienten mit einer solchen Komplikation, um dem

Mechanismus auf den Grund zu gehen [10]. Die Autoren vermuten auf Basis des Gendefekts eine Störung der Autophagie (dabei werden fehlgefaltete Proteine oder beschädigte Zellorganellen intrazellulär abgebaut) und vermuten, dass deren pharmakologische Stimulation positive klinische Effekte haben könnte.

Zusätzliche Informationen finden Sie in diesen VIDEOS: Video 1 | Video 2

Literatur

- 1 Bianco AM, Girardelli M, Tommasini A. Genetics of inflammatory bowel disease from multifactorial to monogenic forms. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(43): 12296-310
- 2 Boland BS, Widjaja CE, Banno A et al. Immunodeficiency and autoimmune enterocolopathy linked to NFAT5 haploinsufficiency. *J Immunol.* 2015 Mar 15;194(6):2551-60
- 3 Erman B, Bilic I, Hirschmugl T, Salzer E, Çagdas D, Esenboga S, Akcoren Z, Sanal O, Tezcan I, Boztug K. Combined immunodeficiency with CD4 lymphopenia and sclerosing cholangitis caused by a novel loss-of-function mutation affecting IL21R. *Haematologica* 2015; 100(6): e216-9
- 4 Kelsen JR, Dawany N, Moran CJ et al. Exome sequencing analysis reveals variants in primary immunodeficiency genes in patients with very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015; 149(6): 1415-24
- 5 Kotlarz D, Zięta N, Uzel G et al. Loss-of-function mutations in the IL-21 receptor gene cause a primary immunodeficiency syndrome. *J Exp Med.* 2013; 210(3): 433-43
- 6 Kotlarz D, Zięta N, Milner JD, Klein C. Human IL-21 and IL-21R deficiencies: two novel entities of primary immunodeficiency. *Curr Opin Pediatr.* 2014; 26(6): 704-12
- 7 Leonard WJ, Wan CK. IL-21 Signaling in Immunity. *F1000Res.* 2016 Feb 26; 5. pii: F1000 Faculty Rev-224
- 8 Li Q, Lee CH, Peters LA et al. Variants in TRIM22 that Affect NOD2 Signaling Are Associated With Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2016; 150(5): 1196-207
- 9 Salzer E, Kansu A, Sic H et al. Early-onset inflammatory bowel disease and common variable immunodeficiency-like disease caused by IL-21 deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(6): 1651-9
- 10 Schwerd T, Pandey S, Yang HT et al. Impaired antibacterial autophagy links granulomatous intestinal inflammation in Niemann-Pick disease type C1 and XIAP deficiency with NOD2 variants in Crohn's disease. *Gut* 2016 Mar 7. pii: gutjnl-2015-310382. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310382. [Epub ahead of print]
- 11 Tangye SG. Advances in IL-21 biology – enhancing our understanding of human disease. *Curr Opin Immunol* 2015; 34: 107-15

Prof. Dr. med. Volker Wahn

Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt
Pneumologie und Immunologie
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin
volker.wahn@charite.de