

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (20)

Der-CTP-Synthase-1-Defekt

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

Immundefekte, die durch Störungen des Stoffwechsels der Purinbasen ausgelöst werden, sind nicht neu. Der Adenosin-desaminase-Mangel oder der Nukleosidphosphorylase-Mangel mögen Beispiele dafür sein. Martin et al. beschrieben nun ein Krankheitsbild, das nicht den Purin-, sondern den Pyrimidinstoffwechsel betrifft.

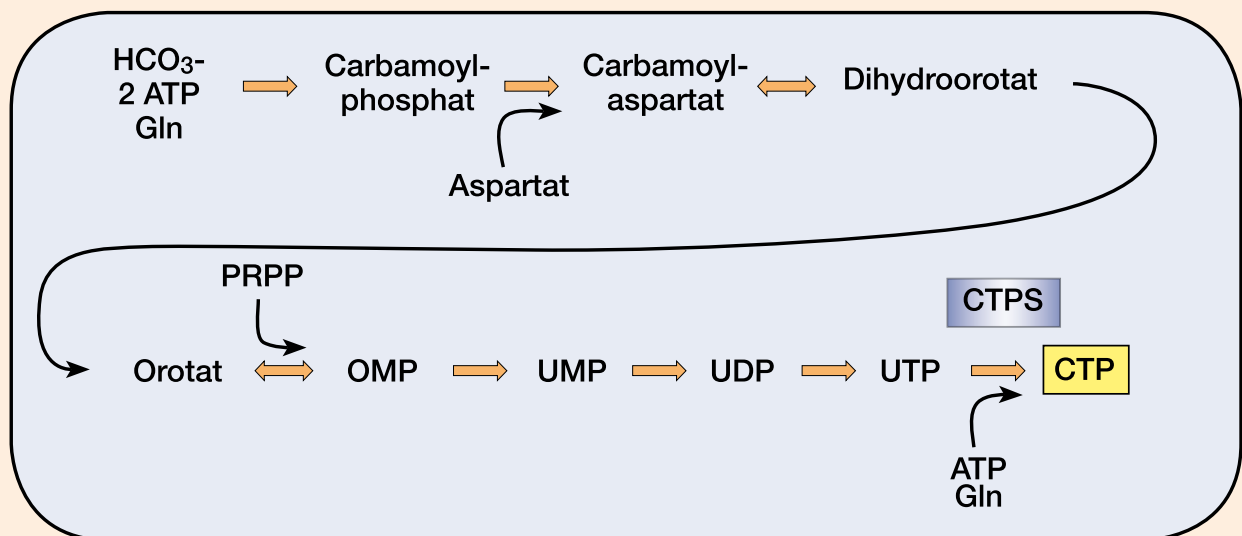
Die Autoren berichten über insgesamt 10 Patienten aus 9 Familien, deren Symptomatik wie folgt zusammengefasst werden kann:

- Manifestation schwerer Infektionen meist früh (ab Geburt bis 5. Lebensjahr)
- Mit Epstein-Barr-Virus assoziierte Erkrankungen im Sinne einer schweren Mononukleose oder lymphoproliferativen Erkrankung
- Infektionen mit weiteren Herpesviren (CMV, VZV, HHV-6)
- Infektionen mit anderen Viren (Noroviren, Rotaviren, Adenoviren)
- Infektionen mit bekapselten Bakterien (Pneumokokken, H. influenzae, Meningokokken)
- Keine extrahämatopoetischen Manifestationen
- Mehrzahl der Fälle mithilfe einer Stammzelltransplantation kuriert

Immunologisch wiesen alle Patienten eine variable Lymphopenie auf, die

während infektiöser Episoden noch verstärkt wurde. Die CD4/CD8-Ratio war invertiert, andere Blutbildbefunde weitgehend normal. Immunglobuline waren normal oder erhöht, nur das IgG2 sowie polysaccharidspezifische Antikörper vermindert. Bei einem der Patienten konnte gezeigt werden, dass auch die naiven CD4-Zellen vermindert, während die Effektor-Memory-T-Zellen erhöht waren. Die T-Zell-Funktion – gemessen mithilfe des Lymphozytentransforma-

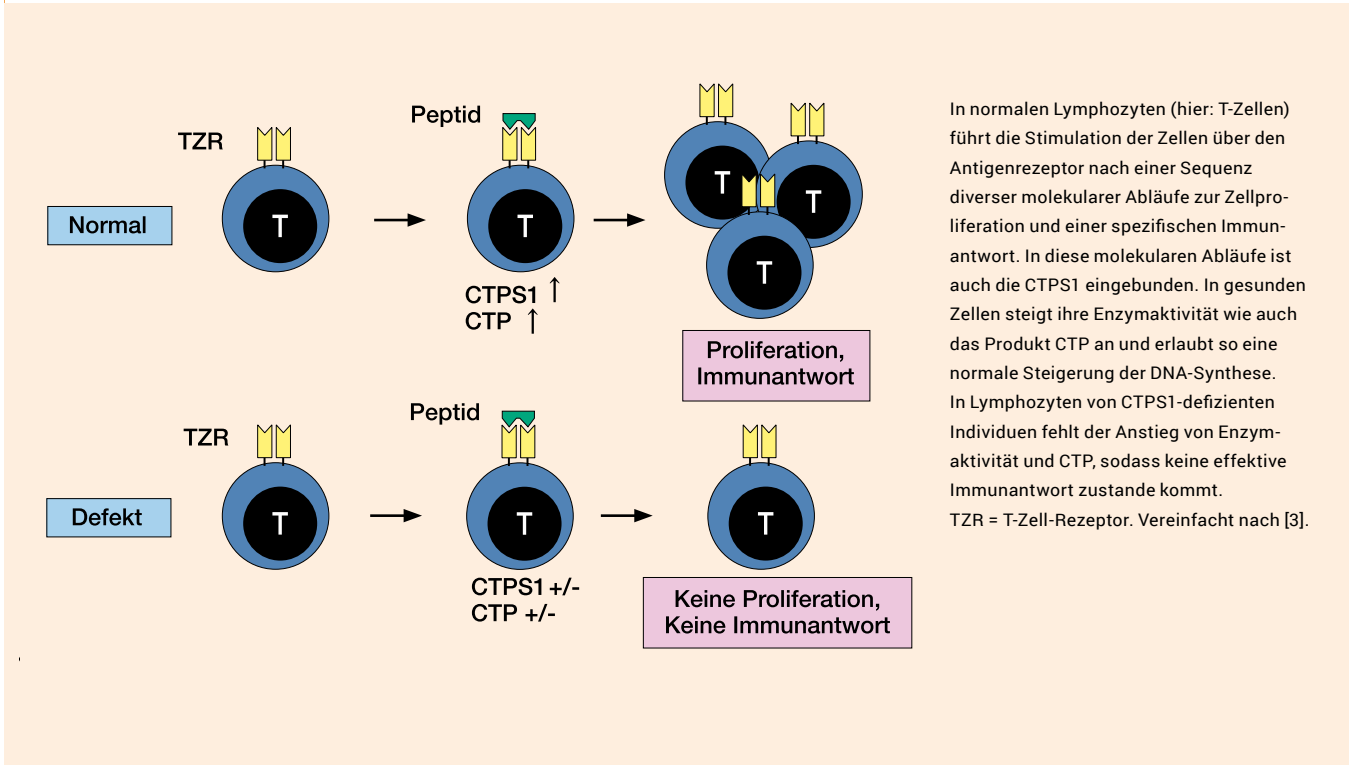
Abbildung 1. Bildung von CTP



Wichtige Schritte der Pyrimidinsynthese sind hier zusammengefasst.

Aus HCO₃⁻, ATP und L-Glutamin wird Carbamoylphosphat, welches mit Aspartat zu Carbamoylaspartat umgesetzt wird. Durch intramolekulare Kondensation entsteht Dihydroorotat, das dann zu Orotat oxidiert werden kann. Durch Reaktion mit Phosphoribosylpyrophosphat (PRPP) entsteht Orotsäuremonophosphat (OMP), das durch Verlust einer Carboxylgruppe zum Uridinmonophosphat (UMP) wird. Nach weiteren Phosphorylierungsschritten kann aus UTP durch Zuhilfenahme von ATP und Glutamin als Ammoniakdonator Cytidin-5'-triphosphat (CTP) werden. Dieser Schritt wird durch die CTP-Synthasen (CTPS) katalysiert. Im Sinne der Vereinfachung sind Regulationsmechanismen einzelner Enzyme nicht dargestellt (s. dazu Originalarbeit). Reversible Schritte sind mit Doppelpfeilen, irreversible mit einfachen Pfeilen gekennzeichnet. Vereinfacht nach [1].

Abbildung 2. T-Zellen mit und ohne CTPS1



tionstests – war sowohl mit Mitogenen als auch mit Antigenen gestört. Erniedrigte iNKT-Zellen (induzierte NKT-Zellen) und MAIT-Zellen (Mucosa-assoziierte invariante T-Zellen) mögen den klinisch relevanten Immundefekt weiter aggraviert haben. Alle Befunde dokumentieren einen kombinierten Immundefekt (CID).

Mittels Whole Exome Sequencing konnte dann eine Mutation bei der CTP-Synthase-1 (CTPS1) nachgewiesen werden. Die Mutation war zwischen Intron 17–18 und Exon 18 lokalisiert und störte den Spleißvorgang, sodass ein abnormes Transkript ohne Exon 18 resultierte. Die CTPS2 war normal exprimiert, womit die residuale De-novo-Pyrimidinsynthese vermutlich erklärt ist.

Immunologische Analysen zeigten, dass die Stimulation der T-Zellen über

den T-Zell-Rezeptor gestört war, während in der Signalkette nachfolgende relevante Signalwege weitgehend normal abliefen. Eine Rekonstitution der defizienten Zellen *in vitro* mithilfe normaler CTPS1 oder aber exogenem CTP führte zur Normalisierung aller Funktionen. Zwei Patienten entwickelten ein Non-Hodgkin-Lymphom, über dessen Verlauf in der Arbeit nicht berichtet wird. Von 8 genauer beschriebenen Patienten verstarben 2, einer davon an einer GvHD nach Stammzelltransplantation. Bei 5 weiteren war die Transplantation erfolgreich und führte zur vollständigen Normalisierung der Immunfunktionen sowie klinischer Gesundheit.

In Abb. 1 und 2 wird versucht, die immunologischen Konsequenzen der biochemischen Veränderungen zu erläutern.

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

Für diesen Beitrag steht kein zusätzliches VIDEO zur Verfügung

Literatur

1. Evans DR, Guy HI. Mammalian pyrimidine biosynthesis: fresh insights into an ancient pathway. *J Biol Chem.* 2004; 279(32): 33035-8
2. Martin E, Palmic N, Sanquer S et al. CTP synthase 1 deficiency in humans reveals its central role in lymphocyte proliferation. *Nature* 2014; 510 (7504): 288-92
3. Veillette A, Davidson D. Immunology: When lymphocytes run out of steam. *Nature* 2014; 510(7504): 222-3