

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (24)

# Neue Defekte der NF- $\kappa$ B-Aktivierung

Volker Wahn, Berlin

Willmann et al. beschrieben 2014 einen neuen Immundefekt für die NIK (NF- $\kappa$ B-induzierende Kinase; Gen: MAP3K14) bei 2 Patienten, der im Folgenden näher dargestellt werden soll [15]. Da B-, T- und NK-Zellen betroffen sind, muss dieser Defekt als ein kombinierter Immundefekt eingeordnet werden.

## Klinisches Bild

Beide Patienten entstammen derselben konsanguinen Familie. Bei Patient 1, dessen eines Geschwister vermutlich früh an einem kombinierten Immundefekt verstorben war, zeigte sich eine all-

gemeine Anfälligkeit gegenüber sowohl bakteriellen wie viralen Infektionen. Nach BCG-Impfung war es zu einer disseminierten Osteomyelitis gekommen. Zusätzlich konnten sowohl im Alter von 7 wie auch 9 Jahren im Stuhl Kryptosporidien nach-

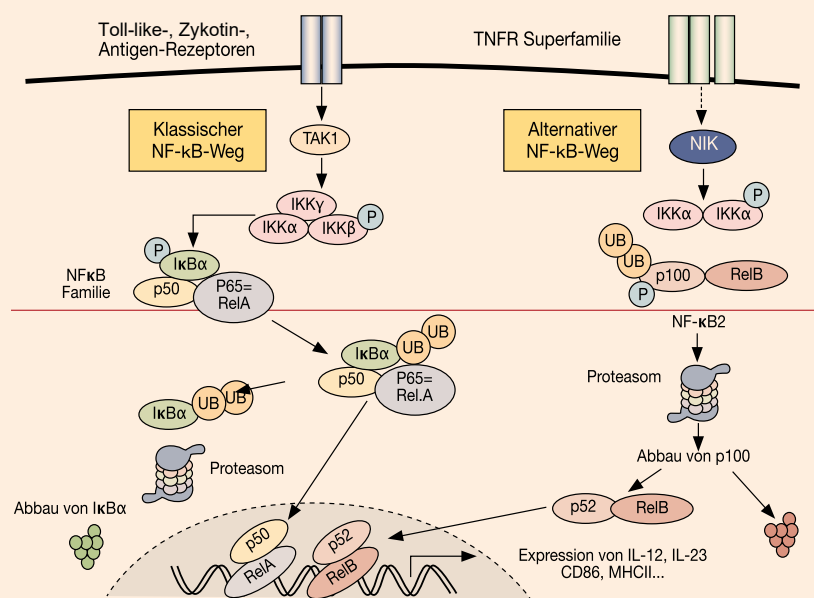
gewiesen werden. Schließlich wurde einmalig eine granulomatöse Hepatitis diagnostiziert. Dieser Patient wurde nach einer längeren Phase der IgG-Substitution einer Stammzelltransplantation zugeführt, die offenbar erfolgreich verlief.

## Abbildung 1. Signaltransduktion des klassischen (kanonischen) und alternativen (nichtkanonischen) NF- $\kappa$ B-Aktivierungswegs

Die Signaltransduktion des **kanonischen nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) Wegs** wird durch eine ganze Reihe von Immunrezeptoren getriggert, wodurch die TGF $\beta$ -aktivierte Kinase 1 (TAK1) aktiviert wird. Durch Phosphorylierung von IKK $\beta$  aktiviert TAK1 den trimeren I $\kappa$ B-Kinase-Komplex (IKK-Komplex). Die katalytischen Untereinheiten IKK $\beta$  und IKK $\alpha$  bilden zusammen mit der regulatorischen IKK $\gamma$  (andere Bezeichnung = NEMO, NF $\kappa$ B essential modulator) den IKK-Komplex. Der IKK-Komplex phosphoryliert Mitglieder der I $\kappa$ B (Inhibitor von  $\kappa$ B) Familie wie etwa I $\kappa$ B $\alpha$ . Anschließend assoziiert sich I $\kappa$ B $\alpha$  mit verschiedenen Dimeren von p50 und Mitgliedern der Rel-Familie (RelA oder c-Rel = Rel). Nach Phosphorylierung durch IKK steht I $\kappa$ B $\alpha$  für den K48 Ubiquitin (UB)-abhängigen Abbau im Proteasom zur Verfügung (Ubiquitine regulieren die Stabilität und Funktion von Proteinen und sorgen für den gezielten Abbau derselben, K48 steht für Lysin an Position 48). Danach können Mitglieder der kanonischen NF- $\kappa$ B-Familie in den Zellkern transloziert werden, wo sie an spezifische DNA-Elemente in Form unterschiedlicher dimerer Komplexe binden, hier p50 und RelA = p65, und als Transkriptionsfaktoren unter anderem die Aktivierung proinflammatorischer Zytokine bewirken.

Im Gegensatz dazu hängt der **nichtkanonische NF- $\kappa$ B-Aktivierungsweg** von der Prozessierung des p100 ab, einem I $\kappa$ B-ähnlichen Molekül, das RelB reguliert. Der nichtkanonische NF- $\kappa$ B-Weg reagiert auf Signale einiger Mitglieder der Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor (TNFR)-Superfamilie. Das sind ca. 40 verschiedene strukturverwandte zelluläre Rezeptoren, z. B. die TNF-Rezeptoren 1 und 2, CD27, CD40, Lymphotoxin $\beta$ R, OX40, TAC1, BAFFR u. a., welche die NF- $\kappa$ B-induzierende Kinase (NIK) aktivieren. NIK phosphoryliert und aktiviert damit IKK $\alpha$ , welches dann seinerseits p100 phosphoryliert. P100/RelB werden auch als NF- $\kappa$ B2 bezeichnet. NF- $\kappa$ B1 (hier nicht dargestellt) ist ein weiteres Mitglied der NF- $\kappa$ B-Familie, das anstelle von p100 das alternative Molekül p105 enthält. Nach Ubiquitinierung von p100 kommt es im Proteasom zum selektiven Abbau seiner C-terminalen I $\kappa$ B-ähnlichen Struktur, wodurch p52 entsteht, welches zusammen mit RelB in den Zellkern transloziert wird. Dort binden diese Transkriptionsfaktoren an die DNA entsprechender Zielgene für Zytokine oder Oberflächenmoleküle und induzieren deren Transkription und Translation. NIK selbst wird nach Phosphorylierung im Proteasom abgebaut.

Bei einem Defekt von NIK wird somit in erster Linie die Signalübertragung im nichtkanonischen NF- $\kappa$ B-Weg gestört.



Bei Patient 2, einem Cousin von Patient 1, wurden Kryptosporidien nur einmalig im Alter von 3 Jahren nachgewiesen. Neben der allgemeinen Infektanfälligkeit zeigte dieser Patient bei der Endoskopie aphthöse Läsionen in Magen und Duodenum (unklarer Genese) sowie hämorrhagische Läsionen im Bereich des Antrums, deren Genese ebenfalls nicht geklärt werden konnte. Im Verlauf kam es zu einer Cholestase und Beeinträchtigung der Leberfunktion. Auch bei Patient 2 wurde nach einer Phase der IgG-Substitution zweimalig eine Stammzelltransplantation versucht, die aber nicht erfolgreich war. Das Kind verstarb mit 3 Jahren.

Zytomegalie-Virus (CMV) wurde bei beiden Patienten einmalig nachgewiesen, weitere Untersuchungen ergaben keine CMV-Nachweise mehr.

### Immunologische Befunde

Beide Patienten zeigten zu den meisten Untersuchungszeitpunkten eine Hypogammaglobulinämie, wobei die IgG-Titer unter IgG-Substitution diagnostisch nicht verwertet werden konnten. IgA- und IgM-Antikörper waren zu den meisten Zeitpunkten vermindert. Auch die Anzahl der B-Zellen und der Memory-B-Zellen waren prozentual vermindert, das B-Zell-Überleben eingeschränkt und die Expression des kostimulatorischen ICOS-Liganden auf den B-Zellen reduziert. Die Anzahl peripherer T-Zellen war sowohl relativ wie absolut erhöht, wobei das V $\beta$ -Repertoire der T-Zell-Rezeptoren normal erschien. Auch die Anzahl der reifen naiven T-Zellen war erhöht, die Funktion follikulärer Helfer- und Memory-T-Zellen jedoch gestört. Zudem war die Frequenz der NK-Zellen prozentual vermindert, die NK-Zellen zeigten aber einen normalen Phänotyp, der allerdings eine gestörte Funktion aufwies.

### Warum führt diese Mutation zu einem Immundefekt?

In Abbildung 1 wird verdeutlicht, dass NIK eine wesentliche Rolle bei der Aktivierung von NF- $\kappa$ B, einem zentralen Element der Signalübertragung für die Aktivierung von proinflammatorischen Molekülen, spielt (z. B. IL-12). Betroffen ist dabei in erster Linie der sogenannte nichtkanonische (nichtklassische/alternative) Weg der Aktivierung der NF- $\kappa$ B.

Am Beispiel von T-Zellen soll in Abbildung 2 erläutert werden, warum es bei gestörtem nichtkanonischem NF- $\kappa$ B-Signalweg zu Funktionsdefiziten bei Effektor- und Memory-T-Zellen kommt.

### Defekte von RelA, RelB, NF- $\kappa$ B1, NF- $\kappa$ B2 und TWEAK

Defekte von IKK $\gamma$  (= NEMO), IKK $\beta$  und I $\kappa$ B $\alpha$  sind schon länger bekannt und wer-

den hier nicht weiter diskutiert. Zusätzlich zu NIK-Mutationen sollen hier ergänzend noch kurz weitere Defektzustände von Proteinen aus Abbildung 1 dargestellt werden, die in den letzten Jahren erst beschrieben wurden.

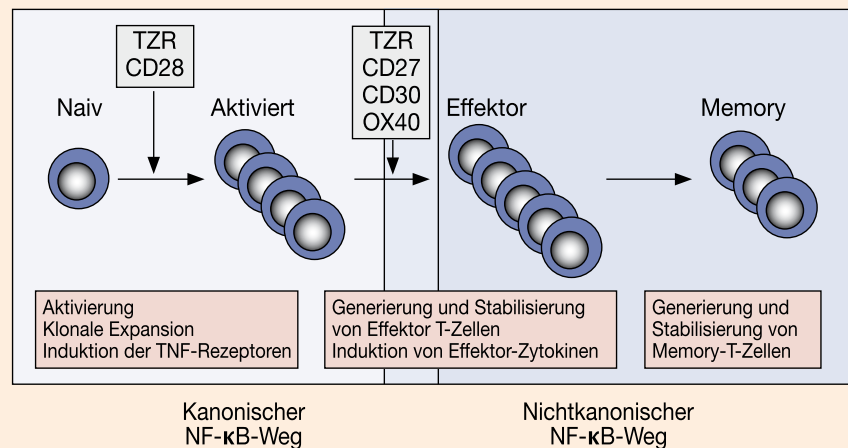
### RelA (= p65)

Badran et al. (2017) beschrieben eine Familie mit mukokutanen Ulzerationen, die relativ gut auf eine Therapie mit Anti-TNF-Antikörpern reagierte [1]. Offenbar wurde durch die Therapie die TNF-getriggerte Apoptose gehemmt. Ursache war eine heterozygote Mutation im *RelA*-Gen, die zu einer Haploinsuffizienz des Genprodukts geführt hatte und einen autosomal-dominanten Erbgang erklärt.

### RelB

Der Defekt bei RelB wurde 2015 von Sharfe et al. beschrieben [12]. Die

Abbildung 2. Regulation von T-Zell-Antworten über die NF- $\kappa$ B-Signalwege



Reife naive T-Zellen werden über den T-Zell-Rezeptor (TZR) und die Kostimulation über den Korezeptor CD28 aktiviert. Dadurch wird der kanonische (klassische) NF- $\kappa$ B-Weg in Gang gesetzt. Es kommt zur klonalen Expansion der reifen naiven T-Zellen hin zu aktivierten T-Zellen, die selbst den T-Zell-Rezeptor verstärkt hochregulieren, gleichzeitig aber auch die Expression einer Reihe von Molekülen der TNFR-Superfamilie wie CD27, CD30 oder OX40 bewirken, die dann ihrerseits den nichtkanonischen (alternativen) NF- $\kappa$ B-Weg aktivieren, nachdem sie Kontakt zu ihren Liganden auf antigenpräsentierenden Zellen gefunden haben. Die nichtkanonischen Signale sind unerlässlich für die Generierung und Stabilisierung von Effektor- und Memory-T-Zellen. Effektor-T-Zellen werden schließlich in die Lage versetzt, spezifische Zytokine zu sezernieren. Da TNF-Rezeptoren auch den nichtkanonischen Weg triggern können, ist es sehr wahrscheinlich, dass beide Aktivierungswege überlappend aktiv werden.

betroffenen 3 Säuglinge präsentierten sich mit einem kombinierten Immundefekt, geprägt durch pathologische Infektanfälligkeit, Gedeihstörung und Autoimmunität. Immunologisch fanden sich unreife B-Zellen mit defizienter Antikörperbildung, ein dysplastischer Thymus mit gestörter Freisetzung reifer naiver T-Zellen sowie ein abnormes T-Zell-Rezeptorrepertoire mit Expansion einzelner Klone. Die homozygote Mutation im *RelB*-Gen führte zu der fehlenden Translation des Proteins, also einer sogenannten Knock-out-Situation. IgG-Ersatz und gezielte antibiotische Therapien führten zu unbefriedigenden Ergebnissen. Zur Korrektur des T-Zell-Defekts wurde daher bei 2 weiteren Patienten eine Stammzelltransplantation durchgeführt, die erfolgreich verlief [11].

#### NF- $\kappa$ -B1

##### (kodiert p105 als Vorstufe von p50)

Der heterozygote Defekt mit autosomal-dominantem Erbgang, basierend auf einer Haploinsuffizienz, wurde zunächst bei Familien mit einem CVID-ähnlichen (CVID: Common Variable Immunodeficiency) Krankheitsbild beschrieben [6]. Boztug et al. konnten dann 2016 zeigen, dass entsprechende Mutationen sich auch als kombinierter Immundefekt mit EBV-assoziiierter Lymphoproliferation präsentieren können [3]. In einer aktuellen finnischen Arbeit konnte das klinische Manifestationsspektrum noch erweitert werden. Die Autoren zeigten, dass heterozygote Mutationen unterschiedliche klinische Manifestationen geprägt durch Immundefekt, Autoimmunität und Autoinflammation bewirkten [8]. Auch ein spezifischer Antikörpermangel wurde beschrieben.

#### NF- $\kappa$ -B2 (kodiert p100, Vorstufe von p52) LOF-Mutation

Auch dieser Defekt kann zunächst wie ein CVID mit früh manifester Hypogam-

maglobulinämie, Autoimmunität und Nebennierenrindeninsuffizienz auffallen [5], wodurch die Bedeutung des nichtkanonischen NF- $\kappa$ B-Wegs für die B-Zell-Entwicklung belegt ist. Die beschriebenen Patienten hatten einen heterozygoten Defekt, und die Autoren vermuteten eine Haploinsuffizienz als relevanten Mechanismus der autosomal-dominanten Vererbung. Drei später beschriebene Patienten wiesen neben einer Agammaglobulinämie eine Alopezie auf [10]. Auch Übergänge zu kombinierten Immundefekten sind möglich, wie spätere Arbeiten zeigen.

#### NF- $\kappa$ -B2 GOF-Mutationen und DAVID-Syndrom

Eine besondere Variante dieser Mutationen zeigt sich beim DAVID-Syndrom (Deficient Anterior pituitary with Variable Immune Deficiency), bei dem ein CVID-ähnliches Krankheitsbild mit einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz kombiniert ist. Ursache sind heterozygote dominante GOF-Mutationen, die mit einem nicht prozessierten NF- $\kappa$ -B2-Protein einhergehen [4].

Vor kurzem wurden weitere GOF-Mutationen bekannt [9]. Klinisch-immunologisch fand sich bei 3 Patienten ein Phänotyp, der von der jeweiligen Art der Mutation abhängig war: Bei einem Patienten mit Missense-Mutation fanden sich ein CVID, Mangel an ACTH und STH sowie milde ektodermale Dysplasie, somit Befunde mit erheblicher Nähe zum DAVID-Syndrom. Bei den Patienten mit Nonsense-Mutationen zeigte sich nur ein kombinierter Immundefekt ohne abnorme Befunde am Endokriniem oder Ektoderm. Beide NF- $\kappa$ B-Wege waren aufgrund der GOF-Mutation konstitutiv aktiviert, also ohne primäre spezifische Induktion. Zwei Verwandte dieser Familien trugen dieselben heterozygoten Mutationen, waren aber asymptomatisch.

#### TWEAK-Defekt

Auch dieser Defekt muss in diese Gruppe eingeordnet werden (ist in Abb. 1 allerdings nicht dargestellt). Er wurde von Wang et al. 2013 beschrieben [14]. Klinisch dominierten Infektionen bei einem sonstigen Antikörpermangel. Ursache war eine Mutation bei TWEAK (TNF-like weak inducer of apoptosis). Durch die Mutation wurden Signale über BAFF (B-cell-activating factor) behindert, die Prozessierung von p100 zu p52 gehemmt und damit das Überleben und die Proliferation der B-Zellen reduziert.

#### Fazit

Defekte des kanonischen und nichtkanonischen NF- $\kappa$ B-Signalwegs beeinträchtigen die Funktion der B-Zellen, teils auch der T-Zellen und der NK-Zellen. Alle Defekte müssen bei der Diagnose „CVID“ differenzialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden, einige müssen als kombinierte Immundefekte (CID) klassifiziert werden. IgG-Substitution mag therapeutisch sinnvoll sein, eine Stammzelltransplantation bietet nur bei einzelnen Defekten kuratives Potenzial. Nicht zuletzt aus diesem Grund sollte neben einer detaillierten immunologischen Analyse eine genetische Klärung vorgenommen werden.

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

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](mailto:volker.wahn@charite.de)

Tabelle 1. Erläuterungen einiger Grundbegriffe

Element	Funktion
Toll-like-Rezeptoren (TLR)	Erkennung invarianter mikrobieller Moleküle, sogenannter PAMPs (pathogen associated molecular patterns, wie z. B. Lipopolysaccharide, LPS). Zumeist Induktion der Antwort des angeborenen (natürlichen = „innate“) Immunsystems.
TNF-Rezeptor-Familie (z. B. TNFR1, CD40, Lymphotoxin $\beta$ R)	Regulation von Entwicklung und Funktion des Immunsystems
IKK-Komplex (IKK1/IKK2/NEMO)	Multi-Untereinheiten-Proteinkomplex; Regulation der $\text{I}\kappa\text{B}$ -Proteolyse
$\text{I}\kappa\text{B}$ -Proteine ( $\text{I}\kappa\text{B}\alpha$ , $\text{I}\kappa\text{B}\beta$ , $\text{I}\kappa\text{B}\epsilon$ , NF- $\kappa\text{B1}$ p105, NF- $\kappa\text{B2}$ p100)	NF- $\kappa\text{B}$ -Inhibitoren
NF- $\kappa\text{B}$ (Rel) Proteine (RelA, RelB, c-Rel, NF- $\kappa\text{B1}$ p50, NF- $\kappa\text{B2}$ p52)	Dimere Transkriptionsfaktoren
Ubiquitinierung	Kovalente Proteinmodifikation; reguliert Stabilität oder Funktion der Zielproteine und führt zum gezielten Abbau von Proteinen, die durch Ubiquitinierung markiert sind.
Proteasom	Multi-Untereinheiten Protease; u. a. Proteolyse von ubiquitinierten Proteinen (z. B. $\text{I}\kappa\text{B}$ s)

## Literatur

- Badran YR, Dedeoglu F, Leyva Castillo JM et al. Human RELA haploinsufficiency results in autosomal-dominant chronic mucocutaneous ulceration. *J Exp Med.* 2017; 214(7): 1937-1947
- Beinke S, Ley SC. Functions of NF- $\kappa\text{B1}$  and NF- $\kappa\text{B2}$  in immune cell biology. *Biochem J.* 2004; 382(Pt 2): 393-409
- Boztug H, Hirschmugl T, Holter W et al. NF- $\kappa\text{B1}$  Haploinsufficiency Causing Immunodeficiency and EBV-Driven Lymphoproliferation. *J Clin Immunol* 2016; 36(6): 533-40
- Brue T, Quentien MH, Khetchoumian K et al. Mutations in NFKB2 and potential genetic heterogeneity in patients with DAVID syndrome, having variable endocrine and immune deficiencies. *BMC Med Genet.* 2014; 15: 139
- Chen K, Coonrod EM, Kumánovics A et al. Germline mutations in NFKB2 implicate the noncanonical NF- $\kappa\text{B}$  pathway in the pathogenesis of common variable immunodeficiency. *Am J Hum Genet.* 2013; 93(5): 812-24
- Fliegau M, Bryant VL, Frede N et al. Haploinsufficiency of the NF- $\kappa\text{B1}$  Subunit p50 in Common Variable Immunodeficiency. *Am J Hum Genet.* 2015; 97(3): 389-403
- Hayden MS, Ghosh S. Regulation of NF- $\kappa\text{B}$  by TNF family cytokines. *Semin Immunol* 2014; 26(3): 253-66
- Kaustio M, Haapaniemi E, Göös H et al. Damaging heterozygous mutations in NFKB1 lead to diverse immunologic phenotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(3): 782-796
- Kuehn HS, Niemela JE, Sreedhara K et al. Novel nonsense gain-of-function NFKB2 mutations associated with a combined immunodeficiency phenotype. *Blood* 2017; 130(13): 1553-1564
- Lee CE, Fulcher DA, Whittle B et al. Autosomal-dominant B-cell deficiency with alopecia due to a mutation in NFKB2 that results in nonprocessable p100. *Blood.* 2014; 124(19): 2964-72
- Ovadia A, Dinur Schejter Y et al. Hematopoietic stem cell transplantation for RelB deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 May 26
- Sharfe N, Merico D, Karanxa A et al. The effects of RelB deficiency on lymphocyte development and function. *J Autoimmun* 2015; 65: 90-100
- Sun SC. The non-canonical NF- $\kappa\text{B}$  pathway in immunity and inflammation. *Nat Rev Immunol* 2017; 17(9): 545-558
- Wang HY, Ma CA, Zhao Y et al. Antibody deficiency associated with an inherited autosomal dominant mutation in TWEAK. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013; 26; 110(13): 5127-32
- Willmann KL, Klaver S, Doğu F et al. Biallelic loss-of-function mutation in NIK causes a primary immunodeficiency with multifaceted aberrant lymphoid immunity. *Nat Commun* 2014; 5: 5360

nach [2]