

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (26)

Defekt des β 2-Mikroglobulins

Volker Wahn, Berlin

Der erste Patient mit diesem Defekt wurde 1990 von Waldmann beschrieben, allerdings ohne dass den Autoren der Gendefekt bekannt war [5]. Dieser konnte dann bei demselben Patienten von Wani et al. (2006) im Detail analysiert werden [6]. Immunologische Details wurden aber erst 2015 von Ardeniz et al. dargestellt, sodass in erster Linie auf diese Arbeit eingegangen wird [1]. Die Autoren beschrieben 2 Geschwister, von denen die Schwester an rezidivierenden Infektionen der Atemwege sowie einer schweren Hauterkrankung litt, während beim Bruder Bronchiektasen nachgewiesen wurden, ohne dass ansonsten eine pathologische Infektionsneigung registriert worden wäre. Drei weitere Kinder in dieser Familie verstarben früh, ohne dass eine immunologische oder genetische Diagnostik durchgeführt werden konnte.

Immunologische Befunde

Folgende immunologische Befunde waren auffällig: Beide Geschwister zeigten eine Hypogammaglobulinämie und Hypalbuminämie. Impfantikörper waren vorhanden, die Titer gegen Pneumokokken allerdings leicht subprotektiv. Es fehlten Oberflächenmoleküle, die β 2-Mikroglobulin (β 2-MG) enthalten (MHC I, CD1a, CD1b, CD1c, FcRn). Nicht nur auf Zelloberflächen, sondern auch im Serum konnte kein β 2-MG nachgewiesen werden. B- und NK-Zellen waren vermindert, CD8+ $\gamma\delta$ -T-Zellen dagegen deutlich vermehrt.

β 2-Mikroglobulin, Antigenpräsentation durch MHC I und neonataler Fc-Rezeptor

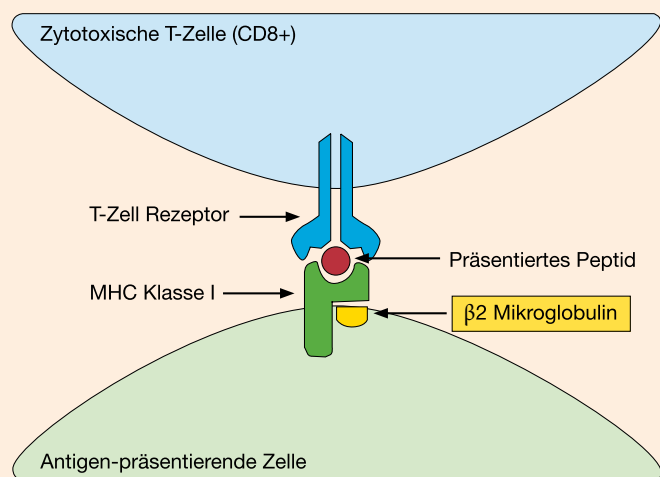
Die biologischen Funktionen des β 2-MG-Moleküls sollen in den folgenden Abbildungen kurz erläutert werden (Abb. 1, Abb. 2). Dabei ist die Rolle bei der Antigenpräsentation in virusinfizierten Zellen schon lange bekannt. MHC I findet sich auf allen kernhaltigen Körperzellen. Es dient der Präsentation von Peptiden gegenüber dem T-Zellrezeptor, der mit CD8 assoziiert ist (zytotoxische T-Zellen). Die Peptide stammen aus der Prozessierung von intrazellulär gebildeten Proteinen

im Proteasom, so zum Beispiel von in der Zelle neu gebildeten Virusproteinen. MHC I besteht aus einer längeren α -Kette und dem β 2-Mikroglobulin. Dabei wird das β 2-Mikroglobulin nicht in der Membran verankert. Es hat keine Bindungsstelle für das jeweilige Peptid, sondern dient im Wesentlichen der strukturellen Stabilisierung der α -Kette. MHC I wird am endoplasmatischen Retikulum zu-

sammengesetzt und kann nur an die Zelloberfläche transferiert werden, wenn es ein Peptid bindet. Diese Bindung ist ohne die stabilisierende Wirkung von β 2-Mikroglobulin auf die α -Kette nur bedingt erreicht. Fehlt das β 2-Mikroglobulin, kann das jeweilige Peptid nicht an der Zelloberfläche präsentiert werden. Damit fehlt die Interaktion der jeweiligen Zelle mit den CD8-positiven T-Zellen.

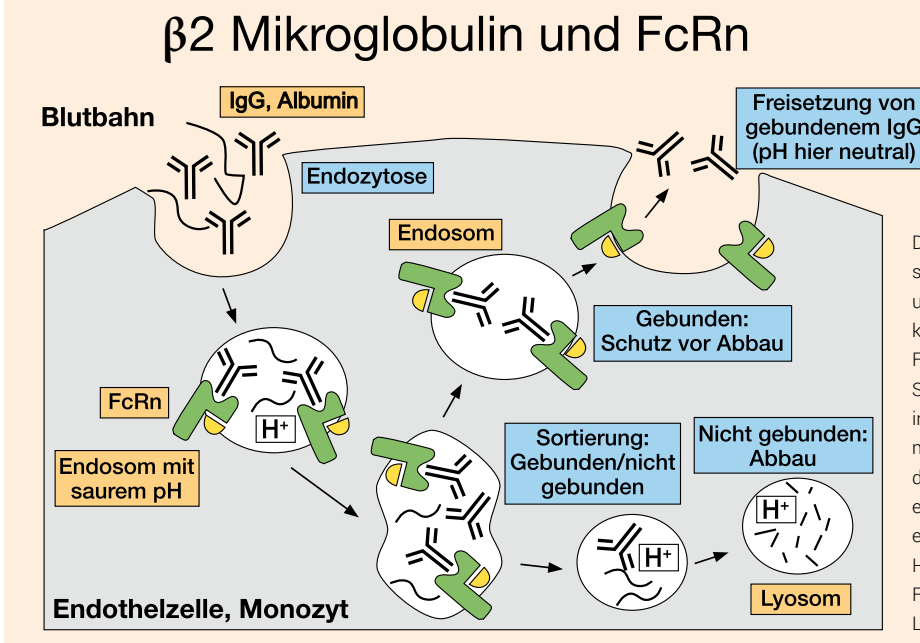
Abbildung 1. Dargestellt ist hier die Endphase der Antigenpräsentation durch MHC I (HLA I), über die zytotoxische T-Zellen virusinfizierte Zellen mittels ihres T-Zell-Rezeptors erkennen können. Das MHC-I-Molekül enthält konstitutiv β 2-Mikroglobulin

β 2-Mikroglobulin und MHC Klasse I



modifiziert nach [3]

Abbildung 2. Rolle von FcRn am Beispiel von Endothelzellen / Monozyten



Der neonatale Fc-Rezeptor (FcRn) ist u. a. endosomal in Endothelzellen und Monozyten exprimiert und enthält, ähnlich wie das MHC-I-Molekül, konstitutiv β 2-Mikroglobulin (gelb). Auch beim FcRn hat das β 2-Mikroglobulin eine strukturelle Stabilisierung zur Folge. Die genannten Zellen internalisieren Eiweiße wie IgG oder Albumin mittels Pinozytose. Im Endosom erfolgt dann die Bindung an FcRn. Diese Bindung schützt die entsprechenden Eiweiße vor Abbau und erlaubt eine Rezirkulation z. B. von IgG, was u. a. die lange Halbwertszeit von IgG erklärt. Eiweiße, die nicht an FcRn gebunden sind, fallen im sauren Milieu des Lysosoms dem enzymatischen Abbau anheim.

modifiziert nach [4]

Weniger bekannt ist die Funktion des sog. neonatalen Fc-Rezeptors FcRn (Abb. 2). Diesem können in unterschiedlichen Geweben z. B. folgende Aufgaben zugeordnet werden:

- Syncytiotrophoblast: Diaplazentarer Transport von IgG zum Aufbau des Nestschutzes,
- Blut: Schutz von IgG vor Abbau, Verlängerung der Halbwertszeit,
- Enterozyten des Darms: Transzytose erlaubt Übergang von IgG in das Darm-lumen,
- ZNS: FcRn ermöglicht Übergang von IgG über die Blut-Hirn-Schranke,
- Niere: Podozyten können in begrenztem Ausmaß Immunkomplexe binden,
- Atemwege: Epithelzellen exprimieren FcRn und können so z. B. zur Internalisierung inhalierter Fc-gekoppelter Therapeutika beitragen.

Auf CD1 wurde hier nicht näher eingegangen. Es ist ein MHC-I-ähnliches Molekül, mit Hilfe dessen Lipide und komplexe Lipide präsentiert werden können. Für

Interessierte sei auf die Übersicht von Branch Moody D (2017) verwiesen [2].

Fazit

Beim kombinierten Auftreten von Hypogammaglobulinämie plus Hypalbuminämie sollte u. a. an einen Defekt des neonatalen Fc-Rezeptors gedacht werden, verursacht durch den genetischen Defekt von β 2-Mikroglobulin. Die Fehlfunktion des neonatalen Fc-Rezeptors verur-

sacht einen zu raschen Abbau von IgG und Albumin im Blut, was die beschriebene Hypogammaglobulinämie / Hypalbuminämie erklärt.

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 Ardeniz Ö, Unger S, Onay H et al. β 2-Mikroglobulin deficiency causes a complex immunodeficiency of the innate and adaptive immune system. J Allergy Clin Immunol. 2015; 136(2): 392-401
- 2 Branch Moody D, Cotton RN. Four pathways of CD1 antigen presentation to T cells. Current Opinion in Immunology 2017; 46: 127-133
- 3 Neeffjes J, Jongsma ML, Paul P, Bakke O. Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation. Nat Rev Immunol. 2011; 11(12): 823-36
- 4 Roopenian DC, Akilesh S. FcRn: the neonatal Fc receptor comes of age. Nat Rev Immunol 2007; 7(9): 715-25
- 5 Waldmann TA, Terry WD. Familial hypercatabolic hypoproteinemia. A disorder of endogenous catabolism of albumin and immunoglobulin. J Clin Invest 1990; 86: 2093-2098
- 6 Wani MA, Haynes LD, Kim J et al. Familial hypercatabolic hypoproteinemia caused by deficiency of the neonatal Fc receptor, FcRn, due to a mutant beta2-microglobulin gene. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006; 103(13): 5084-9