

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (30)

Defekt des T-zellulären Gerüstproteins Linker for Activation of T cells (LAT)

Volker Wahn, Berlin

Bacchelli et al. beschrieben 2017 eine neue Form des schweren kombinierten Immundefekts, SCID. In der betroffenen Familie hatten die Patienten keine T-Zellen bei normaler Anzahl an B- und NK-Zellen [1]. Molekulare Analysen förderten dann einen homozygoten Defekt beim Linker for Activation of T cells (LAT) zutage. Der Defekt entstand durch ein prämaures Stopp-Codon und führte auf Proteinebene zu einem verstümmelten Genprodukt mit vollständigem Funktionsverlust. Folge war in erster Linie die Störung der Signalübertragung über den T-Zell-Rezeptor. Dies hatte zur Folge, dass T-Zellen nicht aktiviert wurden und somit für eine geregelte Abwehr nicht zur Verfügung standen.

Klinisch waren insgesamt 5 Patienten einer konsanguinen pakistanischen Familie aus mehreren Generationen betroffen. Dabei fielen nur $\frac{2}{5}$ Patienten durch rezidivierende, nicht näher beschriebene Infektionen und eine Gedeihstörung auf, bei 3 Patienten wurde die Diagnose bereits nach der Geburt aufgrund der Familienanamnese gestellt. Soweit immunologische Untersuchungen durchgeführt werden konnten, wiesen sie auf einen T-B+NK+ SCID hin. Alle Patienten wurden stammzelltransplantiert, 2 davon wurden immunrekonstituiert, hatten somit eine normale spezifische Immunität und überlebten.

Welche Bedeutung hat nun LAT? Dies verdeutlicht die Abbildung; außerdem sind in einem [Video](#) die beschriebenen Signalwege genauer dargestellt und kommentiert. Auch auf der [GPA-Homepage](#) sind in einer neuen Rubrik alle in den letzten Jahren im Journal veröffentlichten **Neuen Immundefekte** übersichtlich zu finden.

Fazit: Durch diese Publikation wird das Spektrum der schweren kombinierten T-B+NK+ Immundefekte um den Defekt von LAT erweitert.

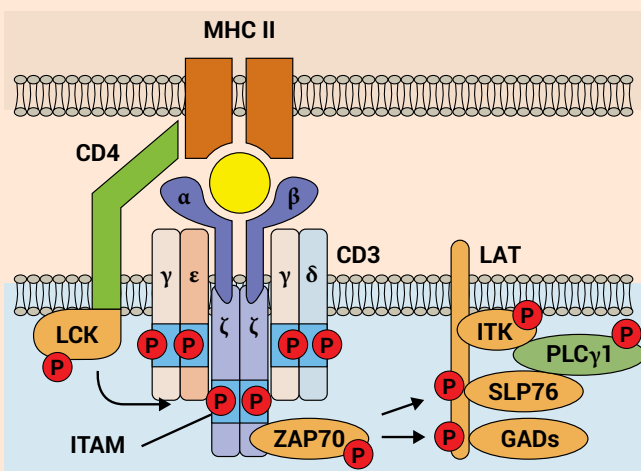
Prof. Dr. Volker Wahn

Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie,
Immunologie und Intensivmedizin
Virchow-Klinikum der Charité
Augustenburger Platz 1 | 13353 Berlin
volker.wahn@charite.de

Literatur:

- 1 Bacchelli C, Moretti FA, Carmo M et al. Mutations in linker for activation of T cells (LAT) lead to a novel form of severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139(2): 634-642
- 2 Li MO, Rudensky AY. T cell receptor signalling in the control of regulatory T cell differentiation and function. *Nat Rev Immunol* 2016; 16(4): 220-33

Abbildung 1. Molekulare Interaktion zwischen antigenpräsentierender Zelle (APZ, oben) und T-Helfer-Zelle (unten)



Ein immunogenes Peptid wird durch das MHC-II-Molekül den T-Helfer-Zellen präsentiert. Diese erkennen den Komplex mithilfe des extrazellulären Anteils des T-Zell-Rezeptors (TZR). Das für die Helferzellen charakteristische CD4-Molekül bindet ebenfalls an MHC II. Da über den TZR selbst keine Signale vermittelt werden können, ist dieser mit verschiedenen Ketten von CD3 verbunden (γ , δ , ϵ , ζ). Damit Signale gesendet werden, wird zunächst LCK (Lymphocyte-specific protein tyrosine kinase) mit CD4 assoziiert und phosphoryliert, bevor die CD3-Ketten im Bereich der ITAMs (immunoreceptor tyrosine-based activation motifs) phosphoryliert und dadurch aktiviert werden. An diesen Komplex kann nun im Bereich der ζ -Kette ZAP70 (zeta-associated protein of 70 kDa) angelagert und aktiviert werden. Es sorgt dann dafür, dass das membranassoziierte Gerüstprotein LAT phosphoryliert und aktiviert wird. Über die GADs (GRB2 related adaptor proteins) wird ein weiteres Gerüstprotein, SLP76 (SH2 domain-containing leukocyte protein of 76 kDa), rekrutiert, bevor auch dieses durch ZAP70 phosphoryliert wird. All diese Schritte sind zentrale Voraussetzung dafür, dass Effektormoleküle wie PLC γ 1 (phospholipase C γ 1) oder ITK (IL 2 inducible T cell kinase) Signale in die T-Zelle hinein übermitteln können.

modifiziert nach [2]