

## NEUE IMMUNDEFEKTE (33)

# Defekte von IRAK-1 und TIRAP

Volker Wahn, Berlin

Zwei Arbeiten aus dem Jahre 2017 beschreiben zwei neue Immundefekte, die die angeborene Immunität (Innate Immunity) betreffen.

## Kurze Einführung

Durch die angeborene Immunität können Menschen fremde Antigene, zumeist von Mikroben, frühzeitig erkennen, grob unterscheiden, relativ schnell mit der Aktivierung der Immunzellen beginnen und eine Abwehr organisieren. Erkannt werden vor allem die sogenannten PAMPs (pathogen associated molecular patterns), die auf Mikroben exprimiert sind und von spezifischen Rezeptoren wie den Toll-like-Rezeptoren (TLR) erkannt werden. Dem Erkennen folgt die Aktivierung der Zellen über die verschiedenen TLR-abhängige Signalwege (Signaltransduktion), ohne dass dazu eine klassische Antigenpräsentation erforderlich wäre. Wenn in den an der Signaltransduktion beteiligten Molekülen genetische Veränderungen vorliegen, kann es zu Immundefizienzen kommen.

## Fehlen der Gene für MECP2 und IRAK-1

Della Mina et al. analysierten das Genom eines Jungen mit einer großen Deletion bei qX28, die Gene für MECP2 (Methyl CpG binding protein 2) und IRAK-1 (Interleukin-1 Rezeptor-assoziierte Kinase 1) umfasste [3]. Der Junge verstarb mit 7 Monaten. Klinisch hatte das Kind erstaunlicherweise keine invasiven bakteriellen Infektionen. Die Klinik wurde eher geprägt durch schwerste neurologische Symptome und Atemprobleme, die vermutlich auf den MECP2-Mangel zurückzuführen und für den fatalen Verlauf verantwortlich waren. So war es den

Autoren nur möglich, die Rolle von IRAK-1 für bestimmte Immunreaktionen zu analysieren, nicht aber den klinischen Phänotyp zu charakterisieren. Dennoch sind die Informationen aus dieser Arbeit fraglos von medizinischer Bedeutung und werden daher hier mitdiskutiert.

Immunologisch zeigten sich Unterschiede zwischen Fibroblasten und PBMC (mononukleäre Zellen im peripheren Blut). In Fibroblasten, die kein IRAK-1-Protein exprimierten, konnten mit Agonisten für TLR2/6, TLR1/2 und TLR4 keine Signale ausgelöst werden, die Signale über den IL-1-Rezeptor waren normal. PBMC reagierten normal auf alle Agonisten für TLR1/2, TLR2/6, TLR4, TLR7 und TLR8 sowie den IL-1R. Die Autoren interpretieren diese Daten in dem Sinne, dass IRAK-1 in Fibroblasten unverzichtbar ist für ein effektives Signaling, während es in PBMC redundant zu sein scheint. Möglicherweise kann hier das Fehlen von IRAK-1 durch vorhandenes IRAK-2 kompensiert werden.

## Homozygoter Defekt bei TIRAP

Ebenfalls 2017 beschrieben Israel et al. 8 Patienten aus einer Familie mit einem homozygoten Defekt bei TIRAP (toll/interleukin-1 receptor domain-containing adapter protein/MyD88 adapter-like) [4]. Der jüngste Patient zeigte lebensbedrohliche Infektionen mit *Staphylococcus aureus*, die anderen 7 Familienmitglieder wiesen keine besondere Infektanfälligkeit auf. Es stellte sich somit die Frage, warum bei derselben Mutation derartige

klinische Unterschiede beobachtet wurden: Wesentliche Befunde waren:

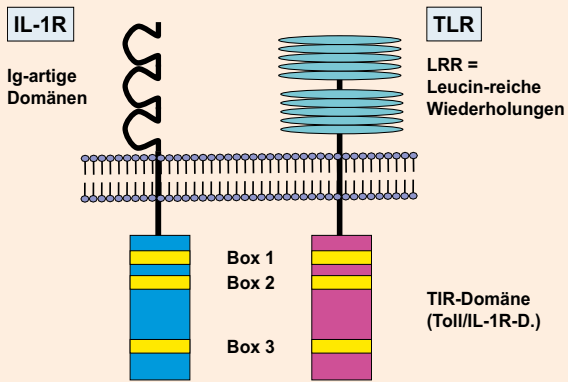
- Bei allen 8 Individuen war der Response von Fibroblasten und isolierten Leukozyten auf die Toll-like-Rezeptor-Agonisten für TLR1/2, TLR2/6 und TLR4 gestört.
- Im Vollblut, das ja im Gegensatz zu gewaschenen Zellen (PBMC) Antikörper enthält, konnten bei den symptomfreien Trägern der Mutation die Signalwege über den TLR2/6-Agonisten Lipoteichonsäure (LTA, an der Oberfläche der Staphylokokken) wie bei Gesunden normal ablaufen (vgl. Abb. 4). Lediglich der kranke Patient (ohne diese Antikörper) reagierte auf LTA nicht.
- Nur der Patient hatte keine LTA-spezifischen Antikörper.
- In vitro konnte die Gabe eines monoklonalen Antikörpers gegen LTA die Reaktion auf LTA korrigieren.

Die Autoren schlossen daraus, dass nur die Kombination aus TIRAP-Defekt und fehlenden LTA-Antikörpern krank macht. **Die älteren Familienmitglieder hatten anti-LTA gebildet** und sich so durch die adaptive Immunantwort unter Bildung von spezifischen Antikörpern gegen die Auswirkung des Defekts der angeborenen Immunität geschützt.

## Bedeutung von IRAK-1 und TIRAP für die angeborene Immunität

Die folgenden Abbildungen zeigen die Struktur von TLR und IL-1R sowie

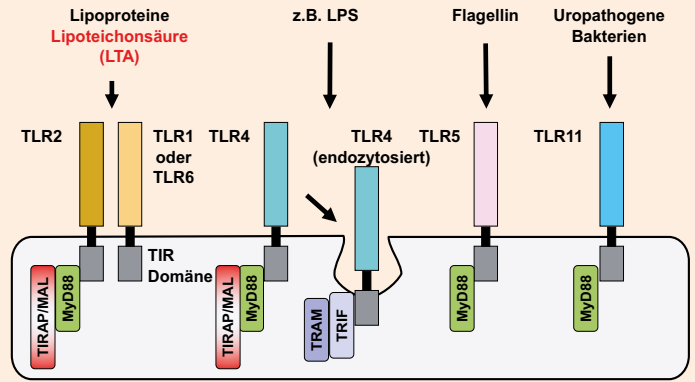
Abbildung 1. TLR und IL-1R, TIR



Toll-like-Rezeptoren und IL-1R haben eine konservierte zytosolische TOLL/IL-1R-Domäne (= TIR-Domäne), die durch die Präsenz von 3 homologen Regionen gekennzeichnet ist. Diese werden als Box 1–3 bezeichnet. Die extrazellulären Regionen unterscheiden sich erheblich. Die TLR haben Tandem-Repeats Leucin-reicher Regionen (LRR), wohingegen der IL-1R drei Immunglobulin-ähnliche Domänen aufweist. Zusätzliche Informationen finden Sie in diesem [Video](#).

modifiziert nach [1]

Abbildung 2. TLR auf der Zelloberfläche

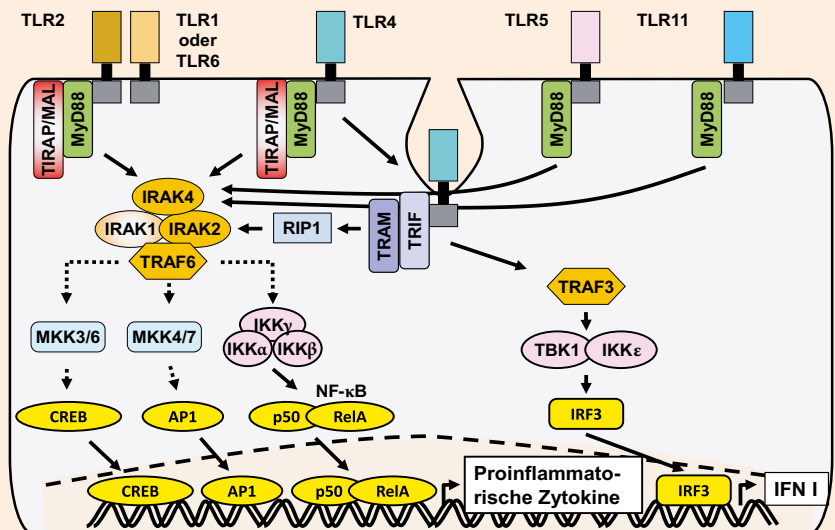


Hier ist die Struktur der auf der Zelloberfläche exprimierten bisher bekannten TLR dargestellt. Mögliche Liganden für diese Rezeptoren sind darüber aufgeführt. TLR2 kann entweder mit TLR1 oder TLR6 Heterodimere bilden. TLR4 ist ein Monomer, das auch nach Endozytose intrazellulär exprimiert wird. Alle dargestellten TLR nutzen MyD88 (myeloid differentiation primary-response protein 88) als Adaptermolekül, welches an die TIR-Domäne (Toll-like und IL-1 Rezeptor) binden kann. Bei TLR2/1/6 und Oberflächen TLR4 ist MyD88 verbunden mit TIRAP/MAL (toll/interleukin-1 receptor domain-containing adapter protein/MyD88 adapter-like), bei TLR4, nach Endozytose, werden TRIF (TIR domain-containing adaptor protein inducing IFN $\beta$ ) und TRAM (TRIF-related adaptor molecule) genutzt. Die hier diskutierte Lipoteichonsäure ist farblich hervorgehoben.

modifiziert nach [2, 5]

Abbildung 3. Signalwege über Oberflächen-TIR

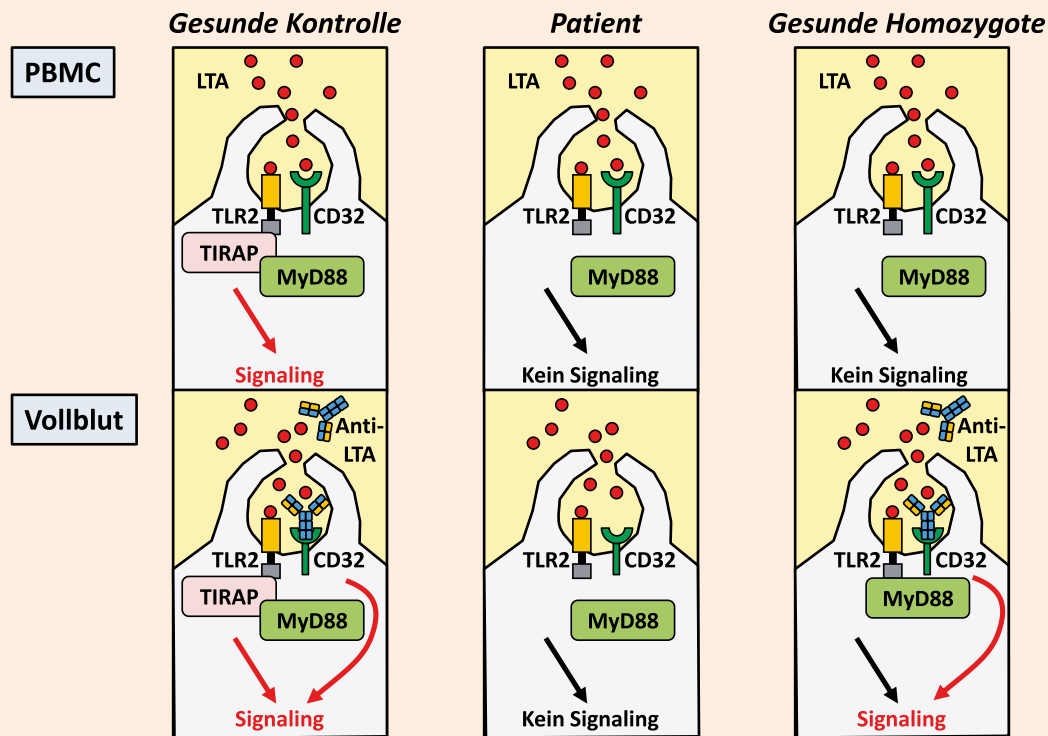
Nach Aktivierung der Adaptermoleküle kommt es zur Interaktion mit den verschiedenen IRAKs (IL1R assoziierte Kinasen), beim endosomalen TLR4 unter Mithilfe von RIP1 (Receptor Interacting Protein 1). Dies erlaubt die Aktivierung von MAPKs (Mitogen-aktivierte Protein-Kinase), JNK (JUN N-terminale Kinase) und p38, die dann in der Lage sind, über MKK (Mitogen-aktivierte Protein Kinase Kinase) und den IKK-Komplex (Inhibitor der NF- $\kappa$ B-Kinase) Transkriptionsfaktoren wie CREB (cyclic AMP-responsive element-binding protein), AP-1 (Aktivator Protein 1) und NF- $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B) zu aktivieren. Es kommt zur Transkription proinflammatorischer Zytokine, die eine Entzündungsreaktion und die Abwehr der Fremdstoffe auslösen. TRIF (TIR domain-containing adaptor protein inducing IFN $\beta$ ) und TRAM (TRIF-related adaptor molecule) nutzen TRAF3 (TNF receptor-associated factor 3), um über den Komplex aus TBK1 (TANK-binding kinase 1) und IKK (IRF3 (regulatory factor 3) zu aktivieren. Mithilfe dieses Transkriptionsfaktors können Typ-1-Interferone synthetisiert werden, die besonders für die Entzündungsreaktion und die Abwehr von Viren sorgen.



TRIF (TIR domain-containing adaptor protein inducing IFN $\beta$ ) und TRAM (TRIF-related adaptor molecule) nutzen TRAF3 (TNF receptor-associated factor 3), um über den Komplex aus TBK1 (TANK-binding kinase 1) und IKK (IRF3 (regulatory factor 3) zu aktivieren. Mithilfe dieses Transkriptionsfaktors können Typ-1-Interferone synthetisiert werden, die besonders für die Entzündungsreaktion und die Abwehr von Viren sorgen.

modifiziert nach [5]

Abbildung 4. Wie schützen LTA-Antikörper?



Auf der linken Seite ist die Situation bei einer gesunden Kontrollperson, in der Mitte bei einem Patienten und rechts bei einem gesunden Menschen mit homozygoter TIRAP-Mutation dargestellt, oben an gereinigten PBMC (peripheral blood mononuclear cells), unten im Vollblut. Das Vollblut enthält natürlich Antikörper, PBMC nicht. LTA kann über TLR2 ohne und mit spezifischen Antikörpern über TIRAP und MyD88 sowie CD32 die Signalkaskade der Zelle aktivieren. Beim Patienten ohne TIRAP (Mitte) gelingt diese Aktivierung der Signalwege nicht, da die Antikörper gegen LTA fehlen. Diese sind aber nötig, um anstelle des TLR-Signaling ersatzweise Signale über CD32, einen Rezeptor für IgG-Fc, zu ermöglichen. Bei klinisch gesunden Personen mit homozygotem TIRAP-Defekt (rechts) können die spezifischen LTA-Antikörper an LTA binden, dieser Komplex bindet an CD32 und kann so dieses Ersatz-Signaling ermöglichen. Die fehlende Innate Immunity kann auf diese Weise durch adaptive Immunreaktionen kompensiert werden.

modifiziert nach [4]

deren Funktion (Abb. 1, Abb. 2) und die Signalwege über das Oberflächenmolekül TIR (Abb. 3); in Abbildung 4 wird erklärt, warum Antikörper gegen LTA die Patienten mit einem TIRAP-Defekt schützen.

## Fazit

Die zwei beschriebenen Defekte verdeutlichen erneut, dass neben Defekten der adaptiven (spezifischen) Immunität auch solche der angeborenen (unspezifischen) Immunität (innate immunity) bedacht werden müssen.

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)

## Literatur

- 1 Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol.* 2004; 4(7): 499–511
- 2 Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol.* 2001; 2(8): 675–80
- 3 Della Mina E, Borghesi A, Zhou H et al. Inherited human IRAK-1 deficiency selectively impairs TLR signaling in fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017; 114(4): E514–E523
- 4 Israel L, Wang Y, Bulek K et al. Human Adaptive Immunity Rescues an Inborn Error of Innate Immunity. *Cell.* 2017; 168(5): 789–800.e10
- 5 O'Neill LA, Golenbock D, Bowie AG. The history of Toll-like receptors – redefining innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13(6): 453–60