

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (31)

Defekte von LRBA, NEIL3 und CTLA4

Volker Wahn, Berlin

Aufgrund ihrer biologischen Verwandtschaft werden in Teil 31 wieder mehrere Immundefekte zusammengefasst.

Defekt von LRBA

Der Defekt von LRBA (lipopolysaccharide responsive beige-like anchor protein) wurde erstmals 2012 beschrieben [7]. Die Autoren untersuchten 4 konsanguine Familien mit Hypogammaglobulinämie und Zeichen der Autoimmunität. Nur homozygote Patienten waren klinisch erkrankt und zeigten erhebliche Störungen bei der B-Zell-Entwicklung und -Aktivierung. Bereits im selben Jahr wurde durch die Publikation von Alangari et al. deutlich, dass das klinische Spektrum auch durch eine früh manifeste chronisch-entzündliche Darmerkrankung und einen kombinierten Immundefekt geprägt sein kann [1]. 2015 kam die Erkenntnis hinzu, dass auch IPEX-ähnliche Krankheitsbilder (IPEX = Immundysregulation-Polyendokrinopathie-Enteropathie-X-chromosomal), neben verschiedenen anderen Gendefekten, auf einen LRBA-Defekt zurückgeführt werden können [2]. Im selben Jahr wurde dem möglichen klinischen Spektrum eine ALPS-ähnliche Symptomatik hinzugefügt (ALPS = Autoimmunes lymphoproliferatives Syndrom) [9].

Später wurden auch Autoimmunendokrinopathien, Evans-Syndrom, erythroide/thrombozytäre Aplasie, Arthritiden, Enteropathien, Allergien sowie vereinzelt Malignome beschrieben. Seltene genetische Situationen wie parentales Gonadenmosaik oder maternal aquirierte uniparentale Isodisomie wurden in Einzelfällen beschrieben. Über insgesamt 22 Patienten berichten Gá-

mez-Díaz et al. [4]. Ein systematischer Review aus dem Jahre 2019 über >100 Patienten gestattet eine gewisse Einschätzung der Häufigkeit klinischer Manifestationen [5]:

- Autoimmunität: 82 %
- Enteropathie: 63 %
- Splenomegalie: 57 %
- Pneumonien: 49 %

Eine einheitliche Therapiestrategie gibt es nicht. Versucht wurden IgG-Substitution, bei Autoimmunität immunsuppressive Maßnahmen (z.B. Steroide, Sirolimus) und in schweren Fällen eine Stammzelltransplantation.

Defekt von NEIL3

Der Defekt von *NEIL3* (Nei endonuclease VIII-like 3) wurde 2016 von Massaad et al. beschrieben [8]. 3 betroffene kwaitische Geschwister aus einer konsanguinen Familie zeigten bis zum 14. Lebensjahr fatal verlaufende Infektionen, schwere Autoimmunität und eine Hypogammaglobulinämie mit gestörter B-Zell-Funktion. Zudem fand sich eine vermehrte Apoptose der Lymphozyten. Bei einem weiteren asymptomatischen nicht verwandten Erwachsenen mit *NEIL3*-Mutation wurden nur leicht pathologische Befunde erhoben. Das LRBA-Protein war bei den Patienten nicht exprimiert. Die Genanalyse förderte eine homozygote Missense-Mutation im *NEIL3*-Gen zutage. *NEIL3* ist eine atypische Glycosylase, die bevorzugt oxidierte Basen in Einzelstrang-DNA-Molekülen entfernt.

Warum nun fehlte auch LRBA? Die Laboranalysen zeigten, dass der LRBA-Promotor intakt war, aber eine Duplikation der Exons 49 bis 53 vorlag, die zu einer Leserasterverschiebung an der Verbindungsstelle zwischen Exon 53 und dem duplizierten Exon 49 geführt hatte, was gleichbedeutend war mit einem vorzeitigen Stopp-Codon. Diese Befunde erklären das Zusammentreffen von 2 genetischen Defekten. Ein Kommentar zur Arbeit von Massaad et al. weist darauf hin, dass in der Tat am ehesten eine Doppelmutation vorliegt, bei der der Mangel an *NEIL3* den LRBA-Mangel aggraviert hat. Der Phänotyp von Knockout-Mäusen mit homozygotem *NEIL3*-Mangel entsprach mehr dem des asymptomatischen Erwachsenen: Viele Autoantikörper, wenig Erkrankung.

Defekt von CTLA4

Der Defekt von CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated Protein 4) wurde von Kuehn et al. 2014 beschrieben [6]. Bei 4 unverwandten Familien fand sich eine heterozygote Mutation im *CTLA4*-Gen, die zu einer Haploinsuffizienz führte. Folge waren eine erhebliche Dysregulation von FoxP3(+) regulatorischen T-Zellen (Treg), Hyperaktivierung von Effektor-T-Zellen und lymphozytäre Infiltration verschiedener Organe. Bei den B-Zellen fand sich ein progressiver Verlust mit einem relativen Anstieg autoreaktiver B-Zellen. Die Befunde wurden im Wesentlichen von Schubert et al. bei insgesamt 6 Familien bestätigt [11]. Eine Übersicht über die klinische

Symptomatik bei 133 Patienten liefern Schwab et al. 2018 [12]. Bei 133 Patienten zeigten sich bei den Patienten (medianes Alter 11 Jahre) folgende Befunde:

- Hypogammaglobulinämie: 84%
- Lymphoproliferation: 73%
- Autoimmunzytopenien: 62%
- Atemwegsinfektionen: 68%
- Magen-Darm-Probleme: 59%
- Neurologische Befunde: 29%

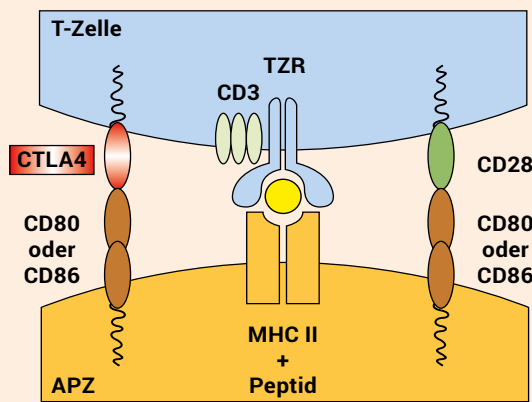
Ein anderer Aspekt dieser Kohorte mit 131 Patienten wird 2018 von Egg et al. publiziert [3]: Es zeigte sich, dass auch das Malignomrisiko mit 12,9% deutlich erhöht ist, insbesondere für EBV-induzierte Tumoren.

Therapeutisch versucht wurden Immunglobulinsubstitution, Immunsuppressiva, die CTLA4-Fusionsproteine Abatacept oder Belatacept (die CD80 und CD86 selektiv blockieren und damit die Bindung an CD28 verhindern), mTOR-Inhibitoren wie Sirolimus oder Everolimus, oder eine Stammzelltransplantation.

Welche Bedeutung haben nun LRBA, CTLA4 und NEIL3?

LRBA und CTLA4 (CD152) sind in endosomalen Vesikeln kolokalisiert, CTLA4 auch auf der Zelloberfläche. Dabei reguliert LRBA offenbar die CTLA4-Expression. Das Fehlen von LRBA führt zur Instabilität von CTLA4 in Foxp3-positiven regulatorischen und aktivierten konventionellen T-Zellen. Es besteht bei LRBA eine Verwandtschaft zum *LYST*-Gen, das beim Chediak-Higashi-Syndrom mutiert ist. Beide enthalten eine hochkonservierte BEACH-Domäne (= beige and CHS1). Hauptfunktion von LRBA ist die Regulation Ligand-aktivierter Rezeptoren, in diesem Fall CTLA4.

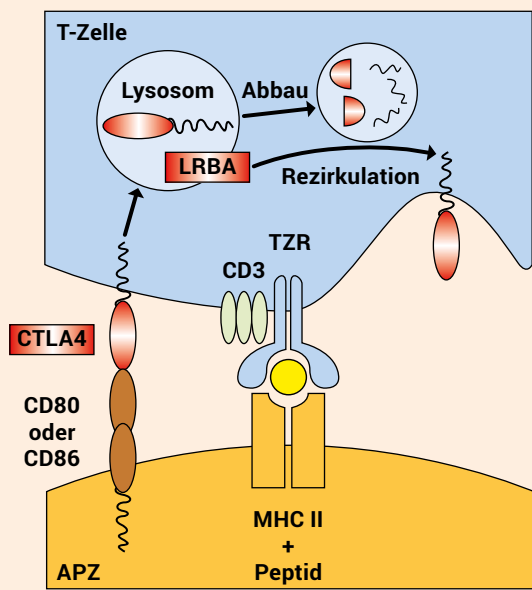
Abbildung 1. CTLA4 Funktion



Über die Funktion von CTLA4 gibt es unterschiedliche Theorien. Weitgehende Übereinstimmung besteht darin, dass es an CD80 oder CD86 binden und auf diesem Wege ein inhibitorisches Signal in die T-Zelle vermitteln kann. Über CD28 wird dagegen ein aktivierendes kostimulatorisches Signal übermittelt. Über die Präsentation und Erkennung immunogener Peptide ist bereits an anderer Stelle eingegangen worden.

modifiziert nach [13]

Abbildung 2. Rollen von CTLA4 und LRBA



CTLA4 kann lysosomal abgebaut werden und steht dann für die Weiterleitung von Signalen nicht mehr zur Verfügung. Bindung von LRBA an den intrazytoplasmatischen Schwanz von CTLA4 verhindert dessen lysosomalen Abbau und erlaubt es CTLA4, nach Zellaktivierung an die Zelloberfläche zu rezirkulieren. Fehlt LRBA, so wird CTLA4 vermindert auf der Zelloberfläche exprimiert, was die Entwicklung von Autoimmunreaktionen erleichtert. In welcher Form NEIL3 die Funktion von LRBA beeinflusst, ist nicht bekannt.

modifiziert nach [10]

Die folgenden 2 Abbildungen sollen das verdeutlichen.

Fazit

Wann immer neben einer Hypogammaglobulinämie auch Autoimmunität und/oder Lymphoproliferation auftreten, muss u.a. an monogene Defekte bei *CTLA4*, *LRBA* und/oder *NEIL3* gedacht werden.

Für diesen Beitrag ist kein zusätzliches Video verfügbar.

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

Literatur

- 1 Alangari A, Alsultan A, Adly N et al. LPS-responsive beige-like anchor (LRBA) gene mutation in a family with inflammatory bowel disease and combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130(2): 481-8
- 2 Charbonnier LM, Janssen E, Chou J et al. Regulatory T-cell deficiency and immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked-like disorder caused by loss-of-function mutations in LRBA. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135(1): 217-27
- 3 Egg D, Schwab C, Gabrysch A et al. Increased Risk for Malignancies in 131 Affected CTLA4 Mutation Carriers. *Front Immunol* 2018; 9: 2012
- 4 Gámez-Díaz L, August D, Stepensky P et al. The extended phenotype of LPS-responsive beige-like anchor protein (LRBA) deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(1): 223-230
- 5 Habibi S, Zaki-Dizaji M, Rafiemanesh H et al. Clinical, immunologic, and molecular spectrum of patients with LPS-responsive beige-like anchor protein (LRBA) deficiency: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Apr 14. pii: S2213-2198(19)30384-8
- 6 Kuehn HS, Ouyang W, Lo B et al. Immune dysregulation in human subjects with heterozygous germline mutations in CTLA4. *Science* 2014; 345(6204): 1623-1627
- 7 Lopez-Herrera G, Tampella G, Pan-Hammarström Q et al. Deleterious mutations in LRBA are associated with a syndrome of immune deficiency and autoimmunity. *Am J Hum Genet* 2012; 90(6): 986-1001
- 8 Massaad MJ, Zhou J, Tsuchimoto D et al. Deficiency of base excision repair enzyme NEIL3 drives increased predisposition to autoimmunity. *J Clin Invest*. 2016; 126(11): 4219-4236
- 9 Revel-Vilk S, Fischer U, Keller B et al. Autoimmune lymphoproliferative syndrome-like disease in patients with LRBA mutation. *Clin Immunol* 2015; 159(1): 84-92
- 10 Schmidt RE, Grimbacher B, Witte T. Autoimmunity and primary immunodeficiency: two sides of the same coin? *Nat Rev Rheumatol* 2017; 14(1): 7-18
- 11 Schubert D, Bode C, Kenefeck R et al. Autosomal dominant immune dysregulation syndrome in humans with CTLA4 mutations. *Nat Med* 2014; 20(12): 1410-1416
- 12 Schwab C, Gabrysch A, Olbrich P et al. Phenotype, penetrance, and treatment of 133 cytotoxic T-lymphocyte antigen 4-insufficient subjects. *J Allergy Clin Immunol*. 2018; 142(6): 1932-1946
- 13 Walker LS, Sansom DM. The emerging role of CTLA4 as a cell-extrinsic regulator of T cell responses. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(12): 852-63