

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (35)

Neue Defekte bei IRFs zeigen sich mit völlig unterschiedlichen Krankheitsbildern

Volker Wahn, Berlin

Der Defekt des Interferon regulatory factor 8 (IRF8), der zu schweren mykobakteriellen Erkrankungen und Pilzinfektionen führt, wurde in diesem Journal in Teil 5 dieser Serie bereits besprochen (Pädiatrische Allergologie 01/2013, 27–28; siehe auch [Video](#)). Um den Defekt bei IRF-7 mit dem klinischen Problem einer schwer verlaufenden Influenza-Infektion ging es in Teil 27 der Serie (Päd. Allergologie 04/2018, S. 35–36). Inzwischen wurden drei weitere genetische Defekte von IRFs (IRF3, IRF4 und IRF9) beschrieben.

IRF-Defekte mit Störungen der natürlichen Virusabwehr

IRF3

Andersen et al. (2015) berichteten über eine heterozygote Loss-of-function (LOF)-Mutation bei *IRF3* bei einer erwachsenen Patientin mit Herpes-Enzephalitis [1]. Der Erbgang war infolge einer Haploinsuffizienz autosomal-dominant. Die Substitution einer Aminosäure führte dazu, dass der TLR3/TRIF-Signalweg nach Triggerung durch HSV-1 (Herpes-simplex-Virus 1) nur unzureichend genutzt werden konnte, weil das mutierte IRF3 weder phosphoryliert noch dimerisiert werden konnte. Dadurch war die Synthese von Typ-I-Interferonen gestört. Mørk et al. (2015) bestätigten die Ergebnisse bei der genetischen Analyse von 16 Patienten mit HSV-Enzephalitis [7]. Neben Mutationen bei IRF3 fanden sie neue Mutationen auch bei Tyk2 und MAVS als potenzielle genetische Ursachen für Herpes-Enzephalitis, auf die wir hier aber nicht näher eingehen.

IRF9

Dieser Defekt wurde erstmals von Hernandez et al. (2018) bei einem Mädchen beschrieben, das im Alter von 2 Jahren eine lebensbedrohliche Influenza-Pneumonitis durchgemacht hatte [5]. Bei ihr

konnte eine homozygote LOF-Mutation bei *IRF9* nachgewiesen werden. Die Zellen des Kindes konnten nur inadäquat auf IFN- α reagieren. In vitro wurden zudem neben Influenzaviren auch Parainfluenza- und RS-Viren nicht kontrolliert. Im Folgejahr gab es einen weiteren Bericht [3]: Der 10-jährige Indexpatient konsanguiner Eltern litt seit dem 1. Lebensjahr an rezidivierenden schweren viralen Atemwegsinfektionen, die u. a. einen Aufenthalt auf der intensivmedizinischen Station nach sich zogen. Als Erreger konnten sowohl RNA- als auch DNA-Viren identifiziert werden. Schließlich entwickelte das Kind neurologische Schäden und Bronchiektasen. Die genetische Diagnostik ergab eine homozygote Spleißmutation im *IRF9*-Gen. Die Schwester des Patienten trug dieselbe homozygote Mutation, beide Eltern waren heterozygot. Da der Indexpatient zusätzlich eine mit dem Alter zunehmende Hypogammaglobulinämie aufwies, wurde er regelmäßig mit IgG substituiert. Auch die Schwester erhielt IgG, nachdem die genetische Diagnose gestellt worden war. Damit waren die Geschwister praktisch frei von relevanten Infektionen.

Im zellulären Bereich zeigte der Indexpatient eine CD4-Lymphopenie mit CD4/CD8-Inversion, die bei der jüngeren

Schwester nicht beobachtet wurde. Eine ältere Schwester, die nicht untersucht werden konnte, hatte mit 9 Monaten eine HSV-Enzephalitis durchgemacht, mit 11 Monaten eine virale Pneumonie und war schließlich mit 14 Monaten nach einer Gelbfieberimpfung (Virus mit Einzelstrang-RNA) gestorben. Sehr wahrscheinlich hat sie also an demselben Defekt gelitten.

Die Funktionen von IRF3 und IRF9

Wie sind nun die Auswirkungen diese beiden Defekte zu verstehen? In Abbildung 1 ist die Rolle von IRF3 und IRF9 bei der natürlichen antiviralen Immunantwort dargestellt.

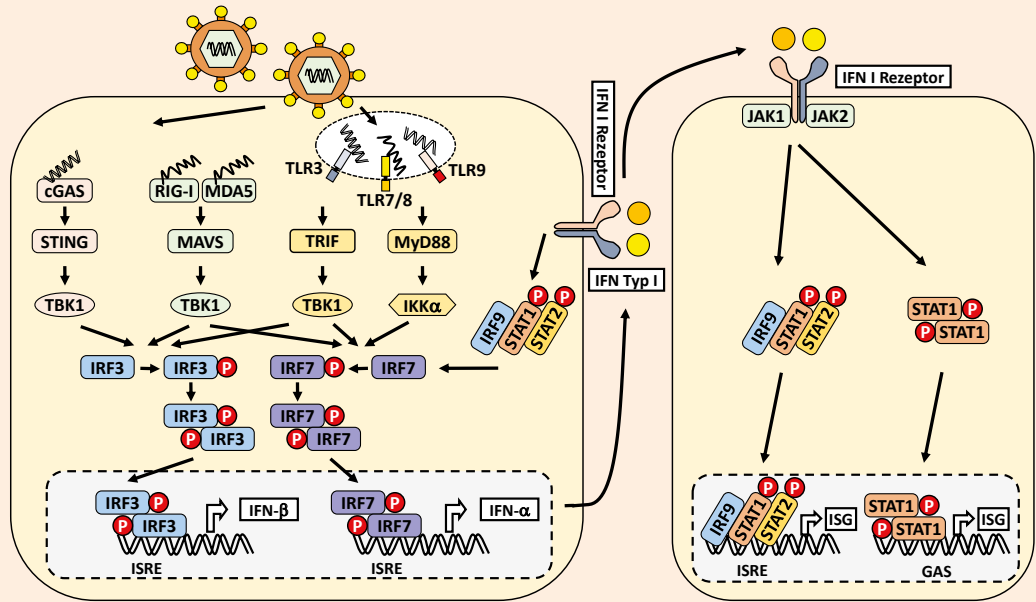
IRF-Defekt mit kombinierter B-/T-Zell Funktionsstörung

IRF4

Der **homozygote** Defekt bei *IRF4* wurde 2018 erstmals beschrieben [2]. Der Indexpatient war ein 5 Monate altes spanisches Mädchen mit kombiniertem Immundefekt. Das Kind hatte diese Spleißmutation über eine maternale uniparentale Isodisomie (UPID) erworben. Beim Vater lag keine Trägerschaft vor. Sehr früh hatte das Kind Pneumonien, Durchfälle mit Gedeihstörung und eine Dermatitis entwickelt. Mehrfach kam es zu Episoden mit genera-

Abbildung 1. Typ I IFN Induktion und Signaling

Nachdem Viren in die Zielzelle aufgenommen wurden, setzen sie ihre genetische Information (RNA oder DNA) frei. Diese können im Zytosol mit Rezeptoren wie cGAS (cyclic GMP-AMP Synthase), RIG-I (retinoic acid-inducible receptor) oder MDA5 (melanoma differentiation-associated protein 5) reagieren, im Endosom reagieren sie mit Toll-like-Rezeptoren (TLR), insbesondere TLR3 und TLR7/8. Über Adaptermoleküle wie STING (stimulator of IFN genes), MAVS (mitochondrial antiviral signaling protein), TRIF (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon-β) und MyD88 (Myeloid differentiation primary response) wird TBK1 (TANK binding kinase) aktiviert, welches dann sowohl



IRF3 wie auch IRF7 phosphorylieren, homodimerisieren und in den Zellkern translozieren kann. So werden die Typ-I-Interferone α und β synthetisiert. Sie reagieren dann mit dem Interferonrezeptor sowohl im Sinne eines autokrinen wie auch parakrinen Effekts.

Über die Januskinasen (JAK) werden unterschiedliche trimere phosphorylierte Komplexe gebildet, die im Zellkern an ISRE (IFN-stimulierte regulatorische Elemente) binden können. Homodimeres STAT1 bindet an GAS (IFN-γ-aktivierte Sequenzen), wodurch ISG (IFN-stimulierte Gene) transkribiert werden können. Die Genprodukte tragen alle zum antiviralen Stadium infizierter und (noch) nicht infizierter Zellen bei (siehe auch [Video](#)).

modifiziert nach [8]

lisierter Lymphadenopathie. Immunologische Tests zeigten neben einer Hypereosinophilie eine Agammaglobulinämie mit reduzierten B-Zellen. Die Gesamt-T-Zellzahl war normal, Th1-Zellen erhöht, dagegen Th2-, Th17-, T_{FH}⁺ und T_{reg}-Zellen vermindert. CD8⁺-Effektor-Memory-T-Zellen fehlten völlig. T-Zell-Proliferation und Zytokinsynthese waren reduziert. Bei der genetischen Analyse fiel der weitgehende Verlust an Heterozygotie auf, sodass eine UPID vermutet wurde. Die heterozygote Mutation bei *IRF4* wurde dann auch bei Mutter und Großmutter nachgewiesen. Im Alter von 2 Jahren wurde eine Stammzelltransplantation versucht, die aber nicht erfolgreich war.

Eine andere *IRF4*-Variante wurde von Guerin et al. (2018) bei 4 Patienten mit familiärem Morbus Whipple beschrieben [4]. Hier lag aber eine **heterozygote**

LOF-Mutation mit Haploinsuffizienz und einem dominanten Erbgang vor, ohne sonstige Anhaltspunkte für einen Immundefekt. Dieser Zustand wird nur der Systematik wegen kurz erwähnt.

Bereits früher gab es Hinweise, dass IRF4 auch in der Pathogenese des CVID (Common Variable Immunodeficiency) eine Bedeutung haben könnte: So konnten Indrevaer et al. (2015) zeigen, dass IRF4, welches selbst durch Retinolsäure induziert werden kann, an der Expression der Aktivierungs-induzierten Cytidindesaminase beteiligt ist und so zur B-Zell-Differenzierung beiträgt [6]. Die Autoren folgerten, dass IRF4 bei CVID dereguliert ist und zur defizienten B-Zell-Funktion beitragen könnte. Die Ergebnisse sind allerdings nicht im Sinne eines Gendefekts zu deuten, sondern weisen auf die komplexe Pathogenese des CVID hin.

Die Funktion von IRF4

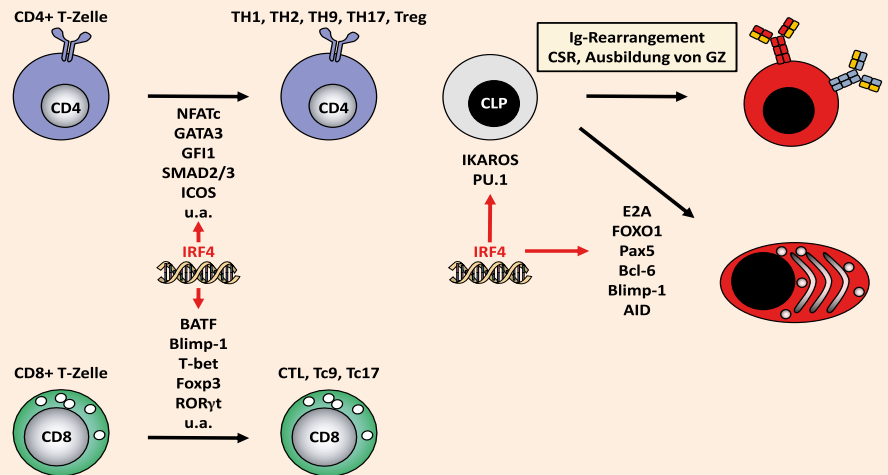
IRF4 hat eine völlig andere Funktion und ist an der natürlichen Immunität gegen Viren nicht beteiligt, trägt aber zur normalen Funktion von B- und T-, aber auch myeloiden Zellen bei. Die folgenden Abbildungen verdeutlichen die biologische Rolle von IRF4.

Fazit

Defekte von IRF8 führen zu atypischen Mykobakterien und sind im Rahmen dieser Serie bereits dargestellt worden. Dem Defekt von IRF7, der bei lebensbedrohlicher Influenza-Infektion beobachtet wurde, ist ein eigener Beitrag gewidmet worden. Die hier beschriebenen Defekte erweitern unsere Kenntnisse über Störungen der natürlichen Virusabwehr (IRF3, IRF9) sowie unsere Kenntnisse über mögliche Ursachen kombinierter Immundefekte (IRF4).

Abbildung 2. IRF4: T- und B-Zellen

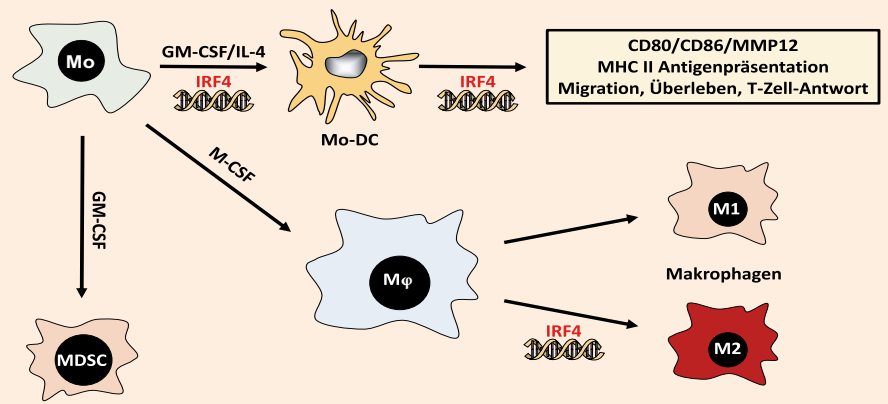
IRF4 ist zusammen mit anderen Faktoren an der Ausdifferenzierung sowohl von CD4⁺-T-Zellen (T-Helfer-Zellen) als auch CD8⁺-T-Zellen (T-zytotoxische-Zellen) zu den jeweiligen Subpopulationen beteiligt. In CLP (common lymphoid progenitors) werden Transkriptionsfaktoren exprimiert, die für die frühe B-Zell-Entwicklung von Bedeutung sind. Zudem ist IRF4 zusammen mit anderen Faktoren beteiligt am Immunglobulinrearrangement, der CSR (class switch recombination) und der Ausbildung von Germinalzentren in Lymphknoten und Milz.



modifiziert nach [9]

Abbildung 3. IRF4 und myeloide Zellen

Monozyten können sich unter dem Einfluss von GM-CSF und IL-4 zu Mo-DC (aus Monozyten gereifte dendritische Zellen) entwickeln, die wichtig sind für wesentliche immunologische Funktionen (Kästchen). IRF4 unterstützt diese Entwicklung. Unter dem Einfluss von GM-CSF können sie auch zu MDSC (Myeloid-derived suppressor cells) ausreifen. Daran ist IRF4 ebenso wenig beteiligt wie an der Ausdifferenzierung zu Makrophagen, die unter dem Einfluss von M-CSF stattfindet. Bei der weiteren Differenzierung zu Makrophagensubpopulationen (M1 für Inflammation, Phagozytose und Bakterizidie, M2 für Antiinflammation und Wundheilung), können M2 Makrophagen nur unter dem Einfluss von IRF4 gebildet werden. MMP-12 = Matrix Metalloproteinase-12.



modifiziert nach [9]

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

- Andersen LL, Mørk N, Reinert LS et al. Functional IRF3 deficiency in a patient with herpes simplex encephalitis. *J Exp Med* 2015; 212(9): 1371–9
- Bravo García-Morato M, Aracil Santos FJ, Briones AC et al. New Human Combined Immunodeficiency Caused by Interferon Regulatory Factor 4 (IRF4) Deficiency Inherited by Uniparental Isodisomy. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141(5): 1924–1927
- Bravo García-Morato M, Calvo Apalategi A, Bravo-Gallego LY et al. Impaired control of multiple viral infections in a family with complete IRF9 deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 144(1): 309–312.e10
- Guérin A, Kerner G, Marr N et al. IRF4 Haploinsufficiency in a Family with Whipple's Disease. *Elife* 2018; 7: e32340
- Hernandez N, Melki I, Jing H et al. Life-threatening influenza pneumonitis in a child with inherited IRF9 deficiency. *J Exp Med* 2018; 215(10): 2567–2585
- Indrevær RL, Moskaug JØ, Paur I et al. IRF4 Is a Critical Gene in Retinoic Acid-Mediated Plasma Cell Formation and Is Deregulated in Common Variable Immunodeficiency-Derived B Cells. *J Immunol* 2015; 195(6): 2601–11
- Mørk N, Kofod-Olsen E, Sørensen KB et al. Mutations in the TLR3 signaling pathway and beyond in adult patients with herpes simplex encephalitis. *Genes Immun* 2015; 16(8): 552–66
- Mogensen TH. IRF and STAT Transcription Factors – From Basic Biology to Roles in Infection, Protective Immunity, and Primary Immunodeficiencies. *Front Immunol* 2019; 9: 3047
- Nam S, Lim JS. Essential role of interferon regulatory factor 4 (IRF4) in immune cell development. *Arch Pharm Res* 2016; 39(11): 1548–1555