

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (47)

Defekt bei LY9 (CD229/SLAMF3)

Sind auch für die Tuberkulose genetische Risikofaktoren bekannt?

Volker Wahn, Berlin

Dass bei disseminierten Infektionen durch *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) oder atypische Mykobakterien (MAI) nach einem zugrunde liegenden Immundefekt (MSMD = Mendelian susceptibility to mycobacterial disease) gesucht werden muss, ist inzwischen pädiatrischer Standard (s. Beitrag [2]). Gilt das aber auch für die Infektion durch das typische *M. tuberculosis*? Ogishi M et al. haben zu dieser Frage eine Arbeit publiziert, die hier diskutiert werden soll [1].

Der LY9-Defekt und seine Relation zu MSMD

Laut WHO entwickelt sich bei HIV-negativen Personen aus einer *M. tuberculosis*-Infektion nur bei 5–10% der infizierten Patientinnen und Patienten eine relevante Tuberkulose (Tbc). Dies weist darauf hin, dass das Immunsystem oft in der Lage ist, eine latente Infektion oder Erregerelimination zu bewirken. Interferon- γ spielt bei dieser Erregerkontrolle eine zentrale Rolle.

Gendefekte bei der Abwehr von atypischen Mykobakterien oder BCG sind in die Literatur inzwischen unter dem Kürzel MSMD bekannt. Ogishi M et al. fassen Mechanismen und Gendefekte in 4 Gruppen zusammen [1]:

- Gestörte Synthese von IFN- γ : *IFNG*, *IL12B*, *IL12RB1*, *IL12RB2*, *IL23R*, *TYK2*, *ISG15*, *RORC*, *TBX21*, *MCTS1*
- Fehlende Antwort auf IFN- γ : *IFNGR1*, *IFNGR2*, *STAT1*, *JAK1*, *CYBB*, *CCR2*
- Beide Mechanismen: *IKBKG*, *IRF1*, *IRF8*, *SPPL2A*
- Noch unklar: *ZNFX1*, *USP18*

Bei vier von diesen Defekten sind gelegentlich auch Fälle mit Tbc beobachtet worden: *IL12RB2* (kompletter Mangel), *TYK2*, *PD-1* und *ITK*.

Das Autorenteam schlussfolgert, dass schwere Defekte der IFN- γ -Immunität für atypische Mykobakterien und Tbc disponieren, während partielle Störungen das Risiko nur für eine Tbc, nicht aber für atypische Mykobakterien und BCG, erhöhen.

Die Synthese von IFN- γ

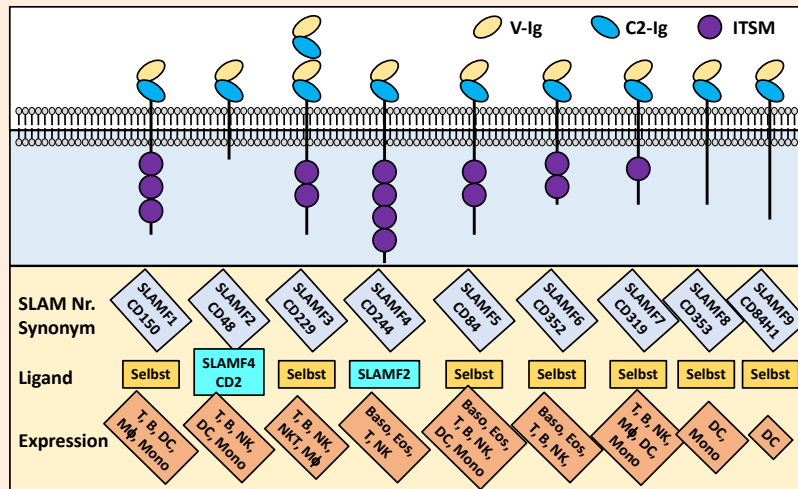
Verschiedene Zellen sind in der Lage, IFN- γ zu bilden: NK-Zellen, ILC1 (*innate lymphoid cell group 1*), MAIT (*mucosal-associated invariant T*) Zellen, iNKT (*invariant natural killer T*) Zellen, CD4⁺, CD8⁺- und $\gamma\delta$ -T-Zellen. Eine zentrale Rolle bei der antimykobakteriellen Immunität kommt dabei den TH1*-Zellen (= TH1/17 Zellen) zu, einem Subset von $\alpha\beta$ -T-Helferzellen, das einen CCR4-CCR6⁺CXCR3⁺-Phänotyp aufweist. Diese Zellen reagieren besonders stark auf mykobakterielle Antigene mit Synthese von IFN- γ .

Für den pädiatrischen Alltag ist von Bedeutung, dass die oft verwendeten Interferon-Gamma-Release-Assay wie z.B. der QuantiFERON® oder der ELISpot-Test, die auf der Synthese von IFN- γ nach mykobakterieller in vitro-Stimulation basieren, bei einem solchen Defekt **falsch negativ ausfallen**.

Die Publikation

Vor diesem Hintergrund hat sich das Autorenteam dann auf die Suche nach neuen Defekten bei Patientinnen und Patienten begeben, die an Tbc, aber nicht an MSMD erkrankt waren. In einer Kohorte aus 1733 Patientinnen und Patienten mit Tbc wurden dann 3 Personen mit homozygoten LOF-Mutationen (LOF: *loss of function*) bei LY9 (lymphocyte antigen 9 = CD229 = SLAMF3) entdeckt, die in der extrazellulären Domäne des Moleküls lokalisiert waren. Zwei der Betroffenen stammten aus Marokko, einer aus der Türkei. In einer Kontrollpopulation aus 21.274 Probandinnen und Probanden ohne mykobakterielle Infektion (hier fehlen genaue Angaben zur Ethnizität) konnte eine solche Mutation nicht gefunden werden. Der Unterschied war statistisch signifikant. Die Mutationen bewirkten auf Genebene eine Leserasterverschiebung, beim Genprodukt eine Verstümmelung der extrazellulären LY9-Domäne. Betroffen waren in erster Linie B- und T-Zellen, die normalerweise eine starke LY9-Expression aufweisen. Für Details zu der experimentellen Aufarbeitung und Charakterisierung der Patientinnen und Patienten sei auf die Originalarbeit verwiesen.

Abbildung 1. Domänenstruktur der SLAM (Signaling lymphocytic activation molecule) Familie von SLAM 1–9



Für die Bezeichnungen einzelner Mitglieder der SLAM-Familie gibt es diverse Synonyma. Hier ist nur die CD-Nomenklatur verwendet. Liganden auf derselben Zelle (= cis-Interaktion) sind rot gekennzeichnet, befindet sich der Ligand auf einer anderen Zelle, ist die Kennzeichnung türkis (= trans-Interaktion). Die Expression der verschiedenen SLAMs

auf unterschiedlichen Leukozyten ist hellbraun markiert. Das hier diskutierte LY9-Genprodukt SLAMF3 hat als einziges 4 extrazelluläre Domänen. V-Ig steht für N-terminale Immunglobulin-ähnliche Domäne, C2-Ig für die C-terminale, ITS-M für Immunrezeptor Tyrosin-basierte Signalmotive.

modifiziert nach [3]

Was wissen wir über LY9?

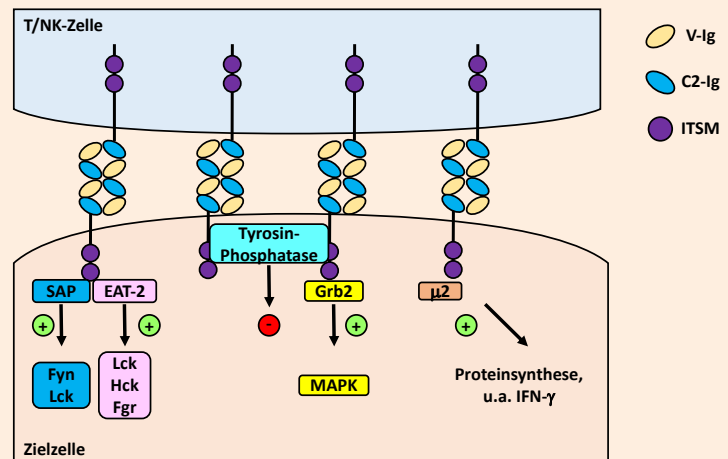
An dieser Stelle werden wir nur biologische Grundlagen diskutieren, nicht die Rolle von LY9/CD229/SLAMF3 als Antigen auf B-zellulären Malignomen. SLAMF3 gehört zu einer Familie von Proteinen, die in Abbildung 1 dargestellt ist.

Über SLAMF3 können verschiedene Signalwege aktiviert werden, die letztlich die Synthese von IFN-γ bewirken, wie in Abbildung 2 gezeigt.

Abbildung 3 liefert eine Übersicht, wie es im Rahmen einer Infektion mit *M. tuberculosis* zur Bildung von IFN-γ kommt, und wie dieses zur Infektionskontrolle beiträgt.

Ogishi et al. beschreiben die Abläufe im Einzelnen in zwei Phasen [1]. Die Präzessionsphase (Phase 1) ist in Abbildung 4 beschrieben.

Abbildung 2. SLAMF3: Signalwege

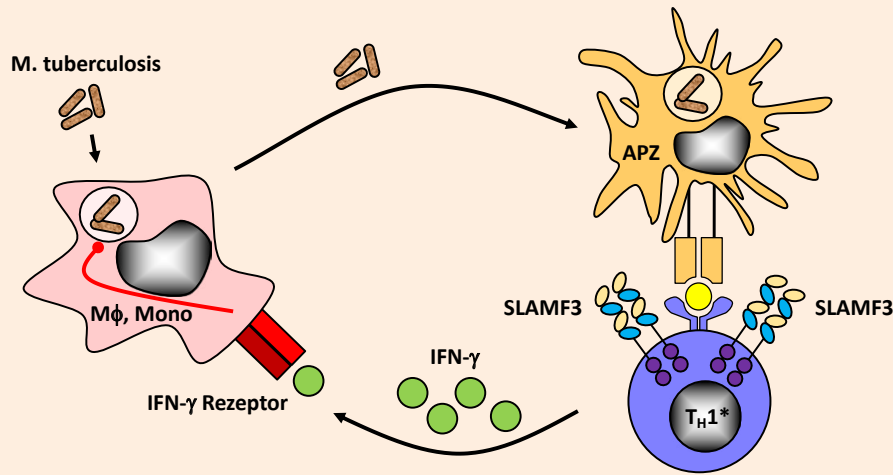


Dargestellt sind mögliche Signalwege, die nach Interaktion von SLAMF3 auf T- und NK-Zellen mit Zielzellen ermöglicht werden. Die meisten Signale sind aktivierend. Da eine Tyrosinphosphatase vorausgegangene Phosphorylierungen rückgängig macht, hat sie hemmende Effekte. Abkürzungen: ITS-M: *immunoreceptor tyrosine-based signaling mo-*

tifs; SAP: *SH2 domain adaptor protein*; EAT-2: *EWS-FLI-activated transcription-2*; Fyn: eine Kinase; Lck: SRC-ähnliche Kinase; Hck: SRC-ähnliche Kinase; Fgr: SRC-ähnliche Kinase; Grb2: ein spleißendes Protein, das MAPK aktiviert; MAPK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase; μ2: μ2-Kette des AP-2 spleißosomalen Komplexes.

modifiziert nach [3]

Abbildung 3. IFN- γ -Produktion durch TH1*-Zellen

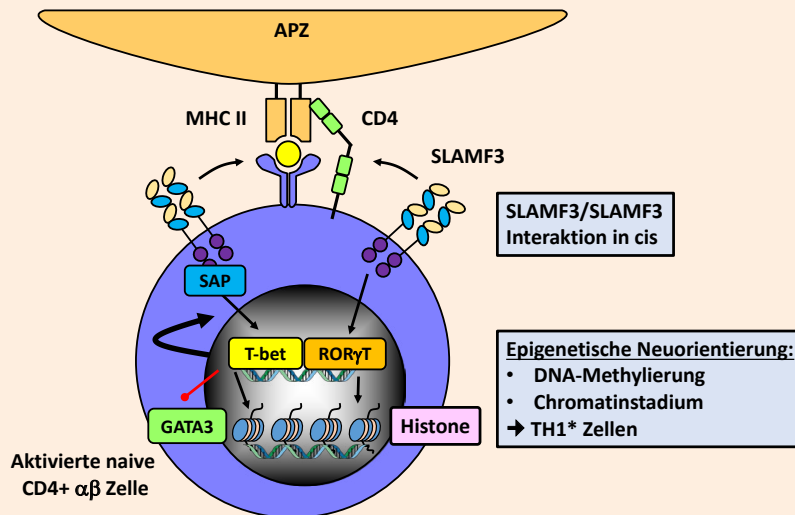


Zunächst werden Phagozyten wie Makrophagen oder Monozyten durch *M. tuberculosis* infiziert, aber auch Antigen-präsentierende Zellen (APZ). Nach Interaktion mit TH1*-Zellen, an der auch SLAMF3 beteiligt

ist, kann IFN- γ gebildet werden, das mit dem korrespondierenden Rezeptor reagiert. Intrazelluläre Signale tragen zur Kontrolle der intrazellulären Infektion bei (roter Hemmpfeil).

vereinfacht nach [1]

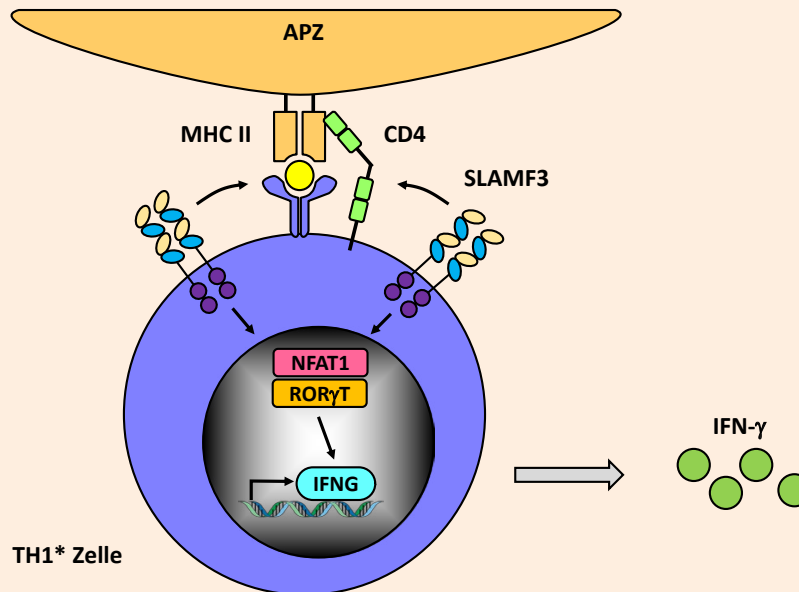
Abbildung 4. Phase 1: Prägungsphase



Zunächst interagiert eine Antigen-präsentierende Zelle (APZ) mit noch naiven CD4+-Helferzellen, wobei das immunogene Peptid durch MHC II dem T-Zell Rezeptor präsentiert wird. Vermutlich findet dieser Vorgang in drainierenden Lymphknoten statt. SLAMF3 induziert über SAP den Transkriptionsfaktor T-bet und unterdrückt auf diesem Wege GATA3. T-bet und ROR γ T zusammen reprogrammieren die geprägte CD4+- $\alpha\beta$ -T-Zelle epigenetisch in Richtung

auf TH1*-Zellen, die dann optimal die IFN- γ -Synthese bewerkstelligen. Interaktion in cis bedeutet, dass die interagierenden Proteine auf derselben Membran lokalisiert sind, bei trans-Interaktionen befinden diese sich auf zwei verschiedenen Zellmembranen. SAP: SLAM-associated protein; T-bet (Gen: TBX21): Immunzell-spezifischer Transkriptionsfaktor der T-box Familie; ROR γ T: *Retinoic acid receptor-related orphan receptor- γ* ; GATA3: *GATA binding protein 3*.

modifiziert nach [1]

Abbildung 5. Phase 2: IFN- γ -Produktion

Die Effektorphase ist unabhängig von SAP. SLAMF3 nutzt Signale über NFAT1 und ROR γ T, um an den Orten der *M. tuberculosis*-Infektion ausgeprägte Mengen an IFN- γ zu synthetisieren.

NFAT1 = Nuclear factor of activated T-cells 1; ROR γ T = Retinoic acid receptor-related orphan receptor- γ t; IFNG = Interferon- γ -Gen.

modifiziert nach [1]

Abbildung 5 zeigt die Effektorphase (Phase 2).

Fazit

Fraglos ist die Arbeit spannend, zeigt sie doch, dass das LY9-Molekül für die Tbc-Abwehr bedeutsam ist. Zudem verdeutlicht sie die Rolle von TH1*-Zellen. Auch bei der Diagnostik, die auf einer suffizienten Synthese von IFN- γ basiert, sind alle MSMD, aber auch der LY9-Defekt, relevant, können Infektionen durch *M. tuberculosis* mit einem negativen IFN- γ -Release-Assay einhergehen, weil die Patienten kein IFN- γ bilden können.

Es ist nun Ermessenssache, ob man bei Tbc-Patientinnen und -Patienten

genetische Untersuchungen auf Basis dieser Daten empfehlen soll. Zum einen ist die Zahl der Treffer mit 3/1733 doch relativ gering, zum anderen entstammen alle Patientinnen und Patienten aus Ländern mit möglicher Konsanguinität (Marokko, Türkei). Im Zuge von Migration aus diesen Ländern kann es sicher im Einzelfall sinnvoll sein, einen Gendefekt in Erwägung zu ziehen, insbesondere dann, wenn mikrobiologisch ein *M. tuberculosis*-Nachweis erfolgt ist, ein IFN- γ -Release-Assay aber negativ ausfällt. Eine generelle Empfehlung zur genetischen Analyse bei allen Patientinnen und Patienten mit Tbc kann aus meiner Sicht wohl nicht gegeben werden.

Prof. Dr. med. Volker Wahn

Charité Campus Virchow
Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie,
Immunologie und Intensivmedizin
13353 Berlin
volker.wahn@charite.de

Literatur

- Ogishi M, Puchan J, Yang R et al. Human LY9 governs CD4+ T cell IFN- γ immunity to *Mycobacterium tuberculosis*. *Sci Immunol* 2025; 10(107): eads7377
- Wahn V. Störungen der natürlichen Mykobakterienabwehr. *Paed. Allergol* 2013; 1: 17-18
- Zhou T, Guan Y, Sun L, Liu W. A review: Mechanisms and molecular pathways of signaling lymphocytic activation molecule family 3 (SLAMF3) in immune modulation and therapeutic prospects. *Int Immunopharmacol* 2024; 133: 112088