

---

SERIE: NEUE IMMUNDEFEKTE (39)<sup>1</sup>

# Defekt bei EROS (CYBC1)

## Neue Variante der septischen Granulomatosen

Volker Wahn, Berlin

*Die septischen Granulomatosen (CGD = chronic granulomatous disease) sind nun schon seit fast 7 Jahrzehnten bekannt (Erstbeschreibung durch Berendes et al. 1957 [1]). Sie gehören fraglos zu den schwersten Immundefekten mit, insbesondere ohne spezifische Therapie, sehr schlechter Prognose.*

### Klinische Probleme

Im Vordergrund stehen bei den meisten genetischen Varianten der septischen Granulomatosen invasive Infektionen mit

Bakterien, Mykobakterien und Pilzen, die von den Erkrankten durch Phagozyten nicht effektiv genug zerstört werden können. Viele Infektionserreger enthalten Katalasen, mithilfe derer sie die zu gerin-

gen Mengen von mikrobizidem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, das von den Betroffenen in deren Phagozyten gebildet wird, zerstören können, um so ihr eigenes Überleben zu sichern. Für Details sei auf aktuelle Übersichtsarbeiten verwiesen [4, 7, 12]. Neben invasiven Infektionen kann es zu autoinflammatorischen Manifestationen kommen, etwa einer chronischen granulomatösen Koli-

---

<sup>1</sup> Im Rahmen der neuen Serie „Aktuelle Immunologie“ werden wir auch regelmäßig weitere Beiträge aus der bekannten Serie „Neue Immundefekte“ vorstellen. Die Zuordnung der Artikel lässt sich jeweils anhand der Headline erkennen.

## Die jüngste Variante

Die jüngste Variante ist der homozygote Defekt bei EROS (essential for reactive oxygen species; Gen: *CYBC1* für Cytochrom B-245 Chaperon 1). Er wurde beim Menschen erstmals von Thomas et al. beschrieben [10]. Bereits zuvor wurde im Tiermodell die biologische Relevanz des Transmembranproteins EROS für den oxidativen Burst in Phagozyten gezeigt [9].

## Pathogenese

Beim Gesunden werden Bakterien und Pilze mittels Phagozytose in das Phagosom aufgenommen und mit Lysosomen zum Phagolysosom verschmolzen (s. [Video](#)). An der Kontaktstelle zwischen Phagozyt und Mikroorganismus wird der oxidative Stoffwechsel der Phagozyten aktiviert. Die gebildeten O<sub>2</sub>-Metabolite wie H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> töten die Mikroorganismen ab – unabhängig davon, ob diese über Katalase verfügen (Katalase spaltet H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in O<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O). Bei den septischen Granulomatosen kommt

**Tabelle. Genetische Varianten der septischen Granulomatosen inklusive EROS [8]**

Gendefekt	Genprodukt	Vererbung
<i>CYBB</i>	gp91phox	X-chromosomal
<i>CYBA</i>	p22phox	autosomal-rezessiv
<i>CYBC1</i>	EROS	autosomal-rezessiv
<i>NCF1</i>	p47phox	autosomal-rezessiv
<i>NCF2</i>	p67phox	autosomal-rezessiv
<i>NCF4</i>	p40phox	autosomal-rezessiv
<i>G6PD(H)</i>	Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase	X-chromosomal

gp = Glykoprotein, p = Protein, phox = Phagozytenoxidase

tis, aber auch Granulombildung in Leber oder Lunge. Virusinfektionen werden wie bei einem Gesunden abgewehrt.

## Diagnose

Inzwischen hat sich der flowzytometrische DHR-Test (Dihydrorhodamin-Test) als aussagekräftiger Labortest zur Diagnosestellung durchgesetzt. Dabei wird gemessen, in welchem Umfang intrazellulär aufgenommenes Dihydrorhodamin nach Stimulation der Phagozyten durch opsonisierte Bakterien oder PMA (Phorbolmyristatacetat) zu Rhodamin, einem Fluoreszenzfarbstoff, oxidiert werden kann. Diese Fluoreszenz kann dann flowzytometrisch gemessen werden. Der DHR-Test kann bei X-chromosomaler Vererbung (insbesondere gp91phox) auch zur Carrier-Diagnostik verwendet werden. Details der Labordiagnostik sind bei Dahlgren et al. diskutiert [3].

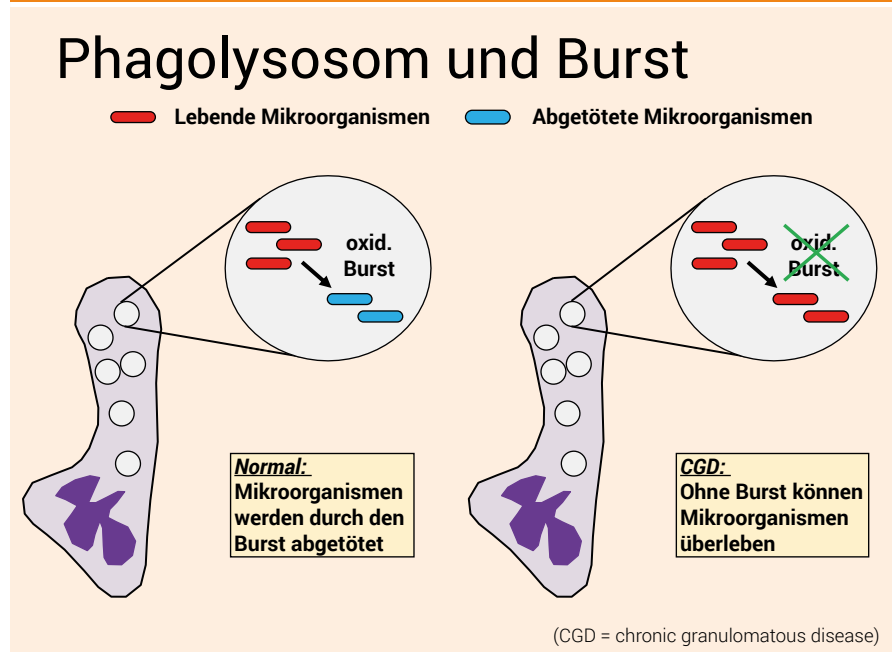
## Genetische Varianten

Gemäß aktueller internationaler Immundefekt-Klassifikation werden derzeit die in der Tabelle genannten Varianten unterschieden [8].

Die Anfälligkeit gegenüber invasiven Infektionen ist bei fast allen Varianten er-

heblich. Nur bei bi-allelischen LOF-Mutationen (LOF: loss of function) bei *NCF4* (p40phox) konnte an einer Kohorte von 24 Patientinnen und Patienten gezeigt werden, dass es zwar zu Hyperinflammation und peripheren Infektionen, nicht aber zu invasiven viszeralen Infektionen kommt [11]. Auch beim G6PD-Mangel ist die Infektionsanfälligkeit weniger dramatisch. Bei allen Formen sind Varianten mit enzymatischer Restaktivität möglich.

**Abbildung 1. Rolle des Phagolysosoms für die Bekämpfung von Mikroorganismen**



es nicht zum oxidativen Burst, die entsprechenden Mikroorganismen können überleben. Abbildung 1 verdeutlicht in einer Übersicht die Rolle des Phago-lysosoms.

Von zentraler Bedeutung für die Immunantwort ist die Generierung des sogenannten phox-Komplexes (phox = Phagozytenoxidase = NADPH-Oxidase) (Abb. 2). Die Funktion der NADPH-Oxidase hängt auch von der Anwesenheit und Funktionalität des genannten Membranproteins EROS ab, welches als Chaperon<sup>2</sup> die Komponente gp91 stabilisiert und damit funktionstüchtig hält (Abb. 3).

### Bedeutung von EROS

EROS bindet also direkt an gp91phox, verhindert als Chaperon dessen Abbau und erlaubt dessen Glykosylierung über eine Oligosaccharyltransferase. Darüber hinaus reguliert EROS die intrazelluläre Signalkaskade, die über die Purinrezeptoren P2X7 und P2X1 abläuft, was u. a. relevant für T-Zell-Antworten und die Aktivierung des Inflammasoms ist [6].

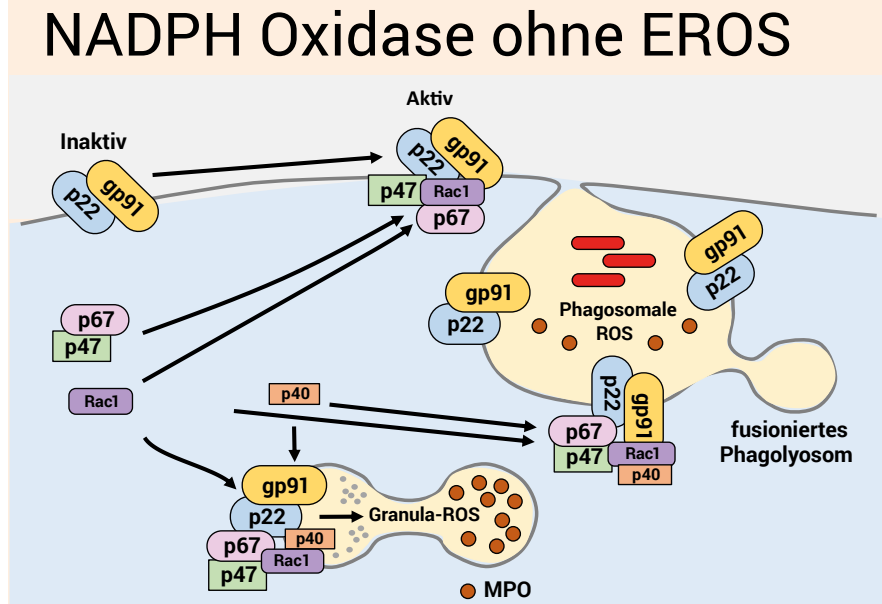
ROS (reactive oxygen species) haben eine ganze Reihe weiterer biologischer Funktionen, auf die an dieser Stelle nicht eingegangen werden kann. Es sei auf die aktuelle Übersicht von Nuno et al. verwiesen [4].

### Therapie

Wie bei anderen genetischen Varianten der septischen Granulomatose erhalten die betroffenen Patientinnen und Patienten mit dem EROS-Defekt zunächst eine angemessen dosierte antibiotisch-antimykotische Dauerprophylaxe mit

<sup>2</sup> Chaperone sind Proteine, die speziell bei neu synthetisierten, größeren Enzymkomplexen durch Bindung an die Komplexe dafür sorgen, dass diese funktionell aktiv bleiben.

Abbildung 2. Situation ohne EROS



Die NADPH-Oxidase ist ein Multienzymkomplex. In der Membran des Phago-lysosoms befinden sich gp91phox und p22phox, alle anderen Komponenten befinden sich während der granulozytären Ruhephase im Zytoplasma. Auch die spezifischen Granula enthalten den Enzymkomplex. Somit kann dieser in beiden Zellkompartimenten zusammengesetzt und aktiviert werden, um ROS (reactive oxygen species) zu produzieren. Zudem können ROS in den Extrazellulärraum abgegeben werden. p40 scheint seine Hauptfunktion nur intrazellulär auszuüben.

modifiziert nach [3]

Cotrimoxazol/Itraconazol unter regelmäßigem Drug-Monitoring, da der Itraconazol-Spiegel stark durch andere Medikamente beeinflusst werden kann. Für eine regelmäßige subkutane Gabe von Interferon- $\gamma$  besteht zwar eine Zulassung, die tatsächliche Verwendung ist zumindest in Deutschland jedoch uneinheitlich.

Da sich die Ergebnisse der Stammzelltransplantation in den letzten Jahren deutlich verbessert haben, insbesondere weil mit reduziert-intensiven Regimen konditioniert wird, besteht heute weltweit bei sehr jungen Kindern ein starker Trend zu dieser Maßnahme. Dies gilt dann natürlich auch für Kinder mit EROS-Defekt [5].

Unklar ist nach wie vor, was man Adoleszenten und Erwachsenen mit EROS-

Defekt empfehlen soll, die unter medikamentöser Dauerprophylaxe relativ wenige Probleme gehabt haben. Dies muss individuell entschieden werden, da auch erwachsene Patientinnen und Patienten mithilfe einer Stammzelltransplantation geheilt werden können. Nutzen und Risiken müssen sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

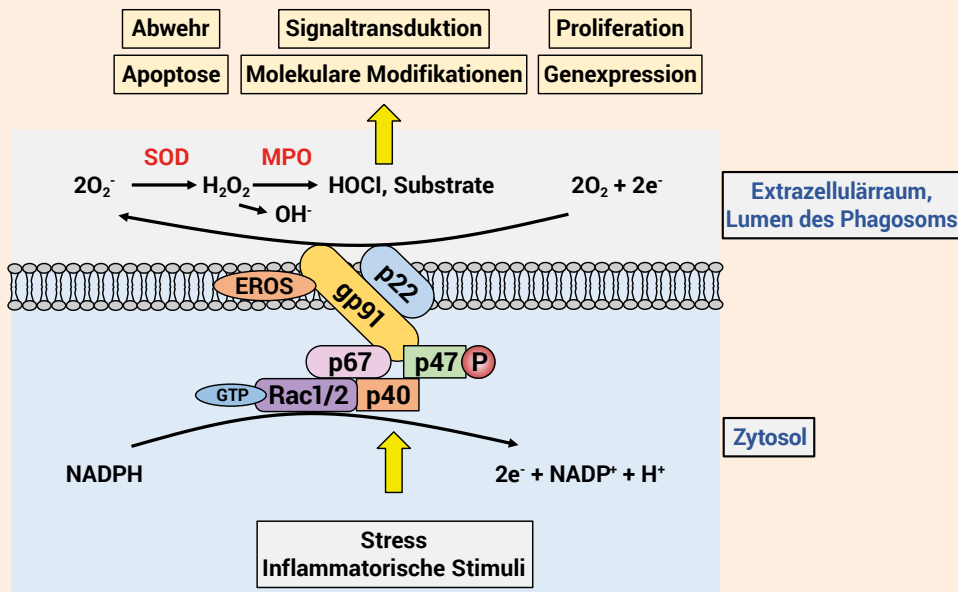
An verschiedenen Zentren weltweit wird auch an der somatischen Gentherapie geforscht. Derzeit gibt es aber dafür noch keine Zulassung.

### Fazit

Die septischen Granulomatosen gehören zu den schwersten Immundefekten mit Manifestation bereits in den ersten Lebensjahren. Mit dem EROS-Defekt ist

Abbildung 3. Funktion der NADPH-Oxidase inkl. EROS

## NADPH Oxidase mit EROS



Ohne Stimulation sind die Komponenten des Enzymkomplexes zunächst inaktiv. Zellstress und Infektionserreger im Phagosom triggern die Heterodimerisierung der membrangebundenen gp91phox (NOX2) und p22phox. EROS (essential for reactive oxygen species) fungiert dabei als eine Art Chaperon, also Stabilisator, für beide Komponenten. p47 wird phosphoryliert, wonach sich weitere zytosolische Komponenten anlagern können. Begleitend werden auch GTP-bindende RAC-Proteine angelagert. Nun können 2 Elektronen aus NADPH freigesetzt und auf  $O_2$  übertragen werden. Mithilfe der Superoxiddismutase (SOD) kann daraus  $H_2O_2$  werden, anschließend OH-Radikale. Mithilfe der Myeloperoxidase (MPO) können schließlich HOCl gebildet oder Substrate oxidiert werden. Im Gefolge der metabolischen Vorgänge kommt es zu einer Reihe von biologischen Wirkungen, wie hier zusammengefasst.

modifiziert nach [2, 12]

eine neue genetische Variante zu den bereits bekannten hinzugekommen. EROS stabilisiert als eine Art Chaperon die Komponente gp91phox der Phagozytenoxidase und sorgt damit für die Funktionalität des oxidativen Bursts zur Zerstörung von Bakterien, Mykobakterien und Pilzen in Phagozyten.

*Anmerkung: Zu den Beiträgen der Weiterbildungsserie Immundefekte sind bei [www.immundefekt.de](http://www.immundefekt.de) unter dem Punkt „Primäre Immundefekte (PID)“ kurze erläuternde Videos zum Thema PID verfügbar. Weitere Videos folgen.*

Prof. Dr. med. Volker Wahn

Klinik für Pädiatrie  
m. S. Pneumologie, Immunologie  
und Intensivmedizin  
13353 Berlin  
[volker.wahn@charite.de](mailto:volker.wahn@charite.de)

### Literatur:

- Berendes H, Bridges RA, Good RA. A fatal granulomatous of childhood: the clinical study of a new syndrome. *Minn Med* 195; 40(5): 309-12
- Chiriaco M, Salfa I, Di Matteo G, Rossi P, Finocchi A. Chronic granulomatous disease: Clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27(3): 242-53
- Dahlgren C, Karlsson A, Bylund J. Intracellular Neutrophil Oxidants: From Laboratory Curiosity to Clinical Reality. *J Immunol*. 2019; 202(11): 3127-3134
- Nunoi H, Nakamura H, Nishimura T, Matsukura M. Recent topics and advanced therapies in chronic granulomatous disease. *Hum Cell*. 2022 Dec 19. Online ahead of print
- Perez-Heras I, Tsilifis C, Slatter MA, Brynjólfsson SF, Haraldsson Á, Gennery AR. HSCT in two brothers with CGD arising from mutations in CYBC1 corrects the defect in neutrophil function. *Clin Immunol* 2021; 229: 108799
- Randzavola LO, Mortimer PM, Garside E et al. EROS is a selective chaperone regulating the phagocyte NADPH oxidase and purinergic signaling. *Elife*. 2022; 11: e76387
- Seger RA: Chronic granulomatous disease 2018: advances in pathophysiology and clinical management. *LymphoSign Journal* 2019; 6(1)
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2022 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol* 2022; 42(7): 1473-1507
- Thomas DC, Clare S, Sowerby JM et al. Eros is a novel transmembrane protein that controls the phagocyte respiratory burst and is essential for innate immunity. *J Exp Med*. 2017; 214(4): 1111-1128
- Thomas DC, Charbonnier LM, Schejman A et al. EROS/CYBC1 mutations: Decreased NADPH oxidase function and chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143(2): 782-785.e1
- van de Geer A, Nieto-Patlán A, Kuhns DB, Tool AT et al. Inherited p40phox deficiency differs from classic chronic granulomatous disease. *J Clin Invest*. 2018; 128(9): 3957-3975
- Yu HH, Yang YH, Chiang BL. Chronic Granulomatous Disease: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2021; 61(2): 101-113