

Zytokin-Autoantikörper als Ursache von Immundefizienz

Einleitung

Zytokine haben eine zentrale Bedeutung für die Entwicklung und Funktion des Immunsystems. Eine Hemmung der Zytokinwirkung kann durch die verminderte Produktion oder die Störung der Zytokin-Signaltransduktion verursacht werden. Angeborene Ursachen betreffen im Wesentlichen Defekte der Zytokin-Rezeptoren oder nachgeschalteter Signaltransduktionsproteine. Diese Defekte können im Spektrum der klinischen Symptome sehr unterschiedlich sein und reichen von lebensbedrohlichen Infektionen im Säuglingsalter über eine selektive Anfälligkeit gegenüber bestimmten Erregern bis hin zu Autoinflammationserkrankungen.

Bedeutung von Zytokin-Autoantikörpern

Neben Defekten der Zytokinproduktion und der Signaltransduktion wurden in den vergangenen Jahren auch Autoantikörper gegen Zytokine als Ursache von Immundefekten identifiziert (1). Aufgrund der ähnlichen Klinik werden diese Erkrankungen auch als Phänokopien der angeborenen Defekte bezeichnet. Die Pathogenität von Zytokin-Autoantikörpern wurde insbesondere für solche

gegen GM-CSF und IFN γ belegt, wenn diese Antikörper in hohen Titern vorliegen und neutralisierende Eigenschaften haben. Anti-GM-CSF Autoantikörper sind die häufigste Ursache der pulmonalen Alveolarproteinose in Erwachsenen, können aber auch schwere pulmonale und extrapulmonale Infektionen mit opportunistischen Erregern verursachen. Autoantikörper gegen IFN γ wurden insbesondere in Zusammenhang mit disseminierten Infektionen durch nichttuberkulöse Mykobakterien (NTM) beschrieben. Tabelle 1 gibt einen Überblick über relevante Zytokin-Autoantikörper. Für die Entwicklung von Zytokin-Autoantikörpern gibt es mehrere Hypothesen: Diskutiert wird die Kombination aus genetischer Prädisposition sowie molekulare Mimikry, bei der pathogene Erreger aufgrund einer Strukturähnlichkeit eine Autoimmunantwort gegen körpereigene Zytokine induzieren können (2). Auch könnte eine chronische Überproduktion von Zytokinen zu einer Dysregulation der humoralen Immunantwort führen. Dafür könnte sprechen, dass bei therapeutischer Gabe von Zytokinen (z.B. IFN- β bei Multipler Sklerose) manche Patienten Autoantikörper gegen diese Proteine entwickeln, die häufig mit einem Wirkverlust einhergehen.

Zytokin	Primäre Defekte	Klinik / assoziierte Erkrankungen bei primären Defekten und Autoantikörpern	assoziierte Erreger
GM-CSF	GM-CSF-Rezeptor Defekte Ursache für (primäre) Alveolarproteinose (PAP) im Kindesalter	Alveolarproteinose respiratorische Infektionen Meningitis	Cryptococcus spp. Nocardia asteroides Mycobacterium avium complex
IL-12	Defekte im IL-12-Signaling (IL-12 Rezeptor, IL-12p40)	invasive Infektionen Thymom Myasthenia gravis	Nicht-tuberkulöse Mykobakterien (NTM) Burkholderia spp.
IFN γ	Defekte im IFN γ -Signalweg (IFN γ -Rezeptor, STAT1)	invasive Infektionen ZNS-Infektionen Lymphadenitis Herpes Zoster	NTM Cryptococcus neoformans Salmonella spp, Burkholderia spp
IL-17 A/F IL-22	Mutationen in IL-17F und IL-17RA bzw. Defekte der TH17 Differenzierung (CARD9, Dectin-1, STAT3)	Chronische mukokutane Candidiasis (CMC) APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy-Candidiasis-Ectodermal Dystrophy) Thymom	Candida
IL-6	Mutationen in STAT3	Rekurrente Staphylokokken-Hautabszesse abszedierende Pneumonie fehlende akute Phase Reaktion bei Infektionen	Staphylococcus aureus Streptococcus pneumoniae Streptococcus intermedius

Tabelle 1: Klinische Manifestation von primären Defekten der Zytokinwirkung und Zytokin-Autoantikörpern



Diagnostik von Zytokin-Autoantikörpern

Verfahren zum Nachweis von Autoantikörpern wie Enzymimmunoassays können nur die Anwesenheit von Zytokin-Autoantikörpern bestätigen, eignen sich aber nicht zur Beurteilung ihrer neutralisierenden Eigenschaften. Hierzu werden Tests verwendet, welche die biologische Funktion von Zytokinen prüfen. Beispielsweise kann bei Verdacht auf IFN γ -Autoantikörper zunächst in einem einfachen Vollblut-Assay die Fähigkeit von IFN γ , die Produktion pro-inflammatorischer Zytokine nach Stimulation mit bakteriellen Substanzen zu verstärken, untersucht werden. Bei verminderter Zytokin-Wirksamkeit kann in einem zweiten Schritt die Zytokin-Signaltransduktion untersucht werden. Dazu haben wir einen durchflußzytometrischen Test etabliert, der auf dem Nachweis der Phosphorylierung spezifischer Signaltransduktionsmoleküle nach Zytokin-Stimulation beruht (3). In Abbildung 1 ist beispielhaft das Prinzip des Assays anhand der IFN γ -Rezeptor Signaltransduktion dargestellt. Dieser Assay eignet sich sowohl zum Nachweis neutralisierender Zytokin-Autoantikörper als auch zum funktionellen Nachweis angeborener Zytokin-Rezeptor-Defekte.

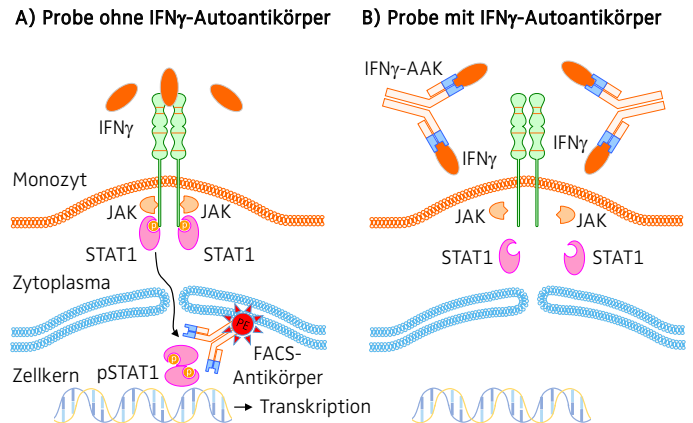


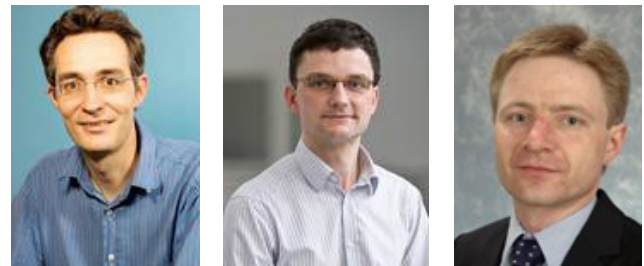
Abbildung 1: Durchflußzytometrische Messung der STAT1-Phosphorylierung nach IFN γ -Stimulation in Monozyten.

A) Die Bindung von IFN γ an den IFN γ -Rezeptor führt über eine Aktivierung von Kinasen (JAK) zur Phosphorylierung von STAT1. Die phosphorylierte Form von STAT1 kann mithilfe fluoreszenzmarkierter Antikörper intrazellulär quantifiziert werden.

B) Neutralisierende IFN γ -Autoantikörper verhindern die Bindung von IFN γ an den Rezeptor, so dass die STAT1 Phosphorylierung ausbleibt.

Weitere Informationen:

Prof. Dr. Horst von Bernuth
 Dr. Christian Meisel
 Dr. Uwe Kölsch
 Fachbereich Immunologie
 Tel.: +49 (30) 40 50 26 475
 E-Mail: immunologie@laborberlin.com



Das Wichtigste auf einen Blick

- Autoantikörper gegen Zytokine können zu Erkrankungen führen, die den angeborenen Defekten der Zytokinproduktion oder -signaltransduktion ähneln.
- Bei Auftreten schwerer Infektionen mit typischen Erregern sollte differentialdiagnostisch auch an Anti-Zytokin-Autoantikörper gedacht werden.
- Zum Nachweis von Zytokin-Rezeptordefekten oder neutralisierender Zytokin-Autoantikörper eignen sich funktionelle Immunteste.

Literatur

- 1) Browne, Annu. Rev. Immunol. 2014; 32:635-657 2) Lin et al; Nat Med. 2016; 22:994-1001 3) Hanitsch et al; J Clin Immunol. 2015; 35(4):361-5

Impressum

Labor Berlin - Charité Vivantes GmbH • Sylter Straße 2 • 13353 Berlin
 Tel. +49 (30) 405026-100 • E-Mail bulletin@laborberlin.com
 Verantwortliche im Sinne des Medienrechts: Nina Beikert
 Redaktion: Prof. Dr. Horst von Bernuth, Dr. Christian Meisel, Dr. Uwe Kölsch
 Veröffentlicht: Berlin, 15.03.2018