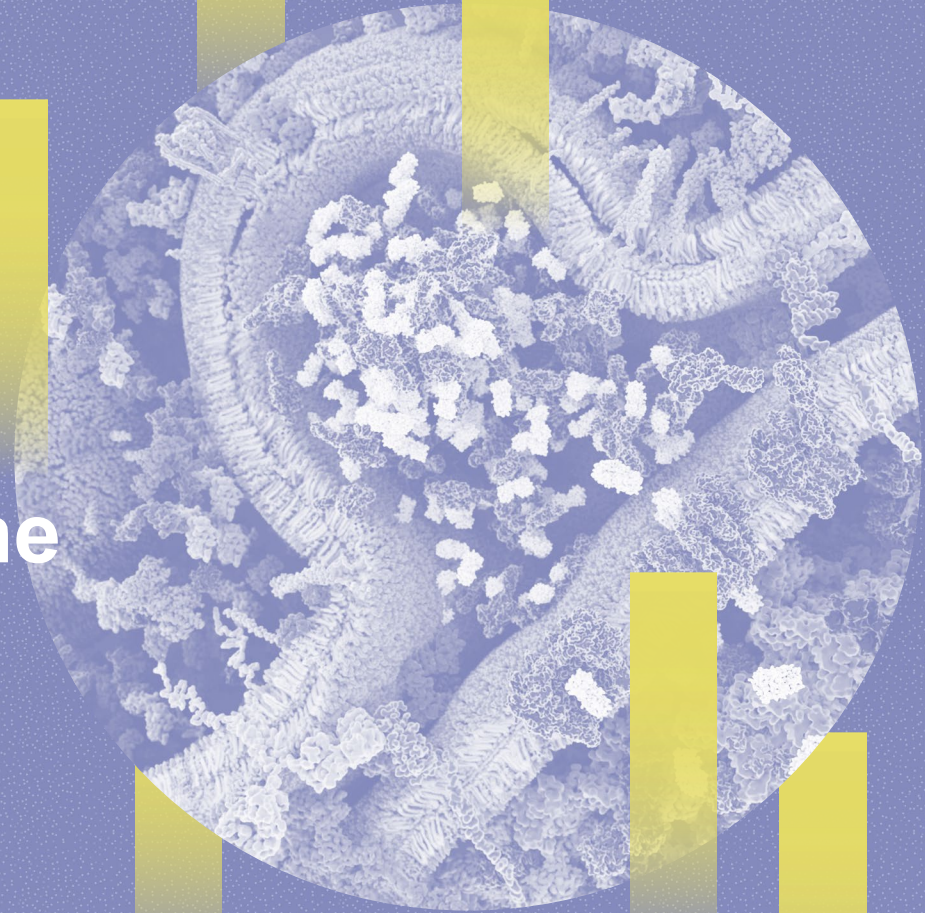


Diagnostik von Zytokin- Autoantikörper als Ursache von Immundefizienz





Einleitung

Zytokine spielen eine zentrale Rolle in der Entwicklung und Funktion des Immunsystems. Eine Beeinträchtigung der Zytokinwirkung kann durch eine verminderte Produktion oder durch Störungen in der Zytokin-Signaltransduktion verursacht werden. Angeborene Ursachen betreffen im Wesentlichen Defekte an Zytokin-Rezeptoren oder an nachgeschalteten Signaltransduktionsproteinen. Die klinische Symptomatik ist dabei sehr variabel und reicht von lebensbedrohlichen Infektionen im Säuglingsalter über eine selektive Anfälligkeit für bestimmte Erreger bis hin zu autoinflammatorischen Erkrankungen.

Bedeutung von Zytokin-Autoantikörpern

Neben Defekten in der Zytokinproduktion oder der Signaltransduktion wurden in den letzten Jahren auch Autoantikörper gegen Zytokine als Ursache von Immundefekten identifiziert. Aufgrund ihrer ähnlichen klinischen Präsentation werden diese Erkrankungen auch als Phänokopien angeborener Immundefekte bezeichnet. Die Pathogenität wurde insbesondere für Zytokin-Autoantikörpern gegen GM-CSF und Interferon- (IFN) γ belegt, sofern sie in hohen Konzentrationen mit neutralisierender Aktivität vorliegen. Anti-GM-CSF Autoantikörper sind die häufigste Ursache der pulmonalen Alveolarproteinose im Erwachsenenalter und können auch schwere pulmonale und extrapulmonale Infektionen durch opportunistische Erreger verursachen. Autoantikörper gegen IFN γ wurden insbesondere bei disseminierten Infektionen mit nicht-tuberkulösen Mykobakterien (NTM) beschrieben.

Antikörper gegen Typ I Interferone wurden im Rahmen der COVID-19 Pandemie als Ursache für schwere Verläufe von SARS-CoV-2 und anderen Virusinfektionen identifiziert.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über klinisch relevante Zytokin-Autoantikörper. Die Entstehung von Zytokin-Autoantikörpern wird durch verschiedene Hypothesen erklärt; so u.a durch die Kombination aus genetischer Prädisposition sowie der molekularen Mimikry pathogener Erreger, die aufgrund einer Strukturähnlichkeit eine Autoimmunantwort gegen körpereigene Zytokine induzieren können. Auch eine chronische Zytokin-Überproduktion könnte in Folge zu einer Dysregulation der humoralen Immunantwort führen.



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.
Typ I IFN (IFN α)	Defekte im Typ 1 IFN-Signalweg (IFN α -Rezeptor 1, TLR7, IRF7)	Schwere Infektionsverläufe Impfkomplikationen	SARS-CoV-2, Influenza, Herpes-Viren West-Nil-Virus, Gelbfieber
Typ II IFN (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 Polyendocrinopa- thy-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 bei Labor Berlin



Bei klinischem Verdacht erfolgt bei Labor Berlin zunächst ein Screening im Serum zum direkten Antikörper-Nachweis mittels Enzymimmunoassay. Diese Tests zeigen das Vorhandensein, jedoch nicht die Funktionalität (neutralisierende Eigenschaft) der Zytokin-Autoantikörper. Zur Beurteilung der biologischen Aktivität eignen sich funktionelle Tests. Bei Verdacht auf IFN γ -Autoantikörper kann zunächst in einem Vollblut-Assay die Fähigkeit von IFN γ , proinflammatorische Zytokine nach bakterieller Stimulation zu induzieren untersucht werden. Bei verminderter Zytokin-Wirksamkeit kann in einem zweiten Schritt die Zytokin-Signaltransduktion untersucht werden.

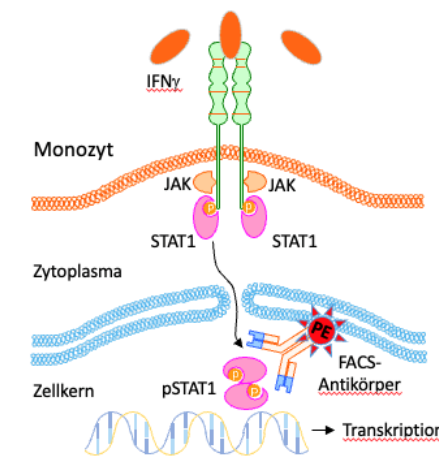
Dazu hat Labor Berlin einen durchflusszytometrischen Test etabliert, der auf dem Nachweis der Phosphorylierung spezifischer Signaltransduktionsmoleküle nach Zytokin-Stimulation beruht.

In Abbildung 1 ist beispielhaft das Prinzip des Assays anhand der IFN γ -Rezeptor Signaltransduktion dargestellt. Dieser Test eignet sich sowohl zum Nachweis neutralisierender Zytokin-Autoantikörper als auch zum funktionellen Nachweis angeborener Zytokin-Rezeptor-Defekte.

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.

A) Probe ohne IFN γ -Autoantikörper



B) Probe mit IFN γ -Autoantikörper

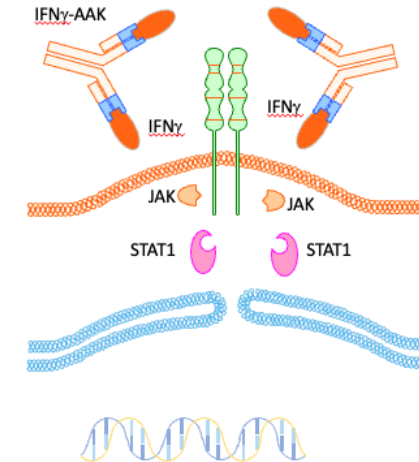


Abbildung 1: Durchflusszytometrische Messung der STAT1-Phosphorylierung nach IFN γ -Stimulation in Monozyten.



Das Wichtigste auf einen Blick

1

Autoantikörper gegen Zytokine können zu Krankheitsbildern führen, die den angeborenen Defekten der Zytokinproduktion oder -signaltransduktion ähneln.

2

Bei Auftreten schwerer Infektionen mit typischen Erregern sollte differentialdiagnostisch auch Anti-Zytokin-Autoantikörper mitbedacht werden

3

Zum Screening auf Zytokin-Autoantikörper eignen sich Enzymimmunassays, zur Untersuchung ihrer neutralisierenden Wirkung oder zum Nachweis von Zytokin-Rezeptordefekten eignen sich funktionelle Immunteste.

Referenzen

■ Browne, Annu. Rev. Immunol. 2014; 32:635-657

■ Meisel et al. J Clin Invest. 2021 Jul 15;131(14):e150867

■ Ku et al Hum. Genet. 2020; 139(6):783–794

■ Hanitsch et al; J Clin Immunol. 2015; 35(4):361-5

Fachbereich Immunologie

Direktorin: Prof. Dr. Carmen Scheibenbogen

Direktor: Prof. Dr. Horst von Bernuth

Leitung: Dr. Christian Meisel

Labor Berlin – Charité Vivantes GmbH

Sylterstraße 2

13353 Berlin

www.laborberlin.com

Kontakt:

Dr. Christian Meisel

Dr. Tim Meyer

immunologie@laborberlin.com

