

# Ontwikkelingen in de immunogenetica tonen grote diversiteit bij bekende en nieuwe afweerstoornissen (deel 1)

Developments in immunogenetics show large diversity in known and new failures in immunity (part 1)

**Auteur** T.W. Kuijpers

**Trefwoorden** aangeboren immuniteit, adaptieve immuniteit, afweerstoornis, antigeenpresentatie, auto-immuniteit, complementcascade, cytokinen, fagocyten, inflammatie, interferon, lymfeweefsels, neutropenie, signaaltransductie

**Key words** adaptive immunity, antigen presentation, auto-immunity, complement cascade, cytokines, phagocytes, failure in immunity, inflammation, innate immunity, interferon, lymph tissues, neutropenia, signal transduction

## Samenvatting

Er is een aantal nieuwe bevindingen op genetisch gebied die een steeds vollediger beeld geven van enerzijds het enorme spectrum aan immunologische stoornissen en anderzijds de subtiliteit van sommige afweerstoornissen. Het huidige inzicht in de immunologie wordt aan de hand van enkele 'experiments of nature' besproken. In dit eerste deel zullen aangeboren afweerstoornissen centraal staan, met de nadruk op defecten in mannosebindend lectine, complementfactoren, fagocytenstoornissen en afwijkende toll-like receptor- of NFκB-responsen.

*(Tijdschr Infect 2008;3:101-9)*

## Summary

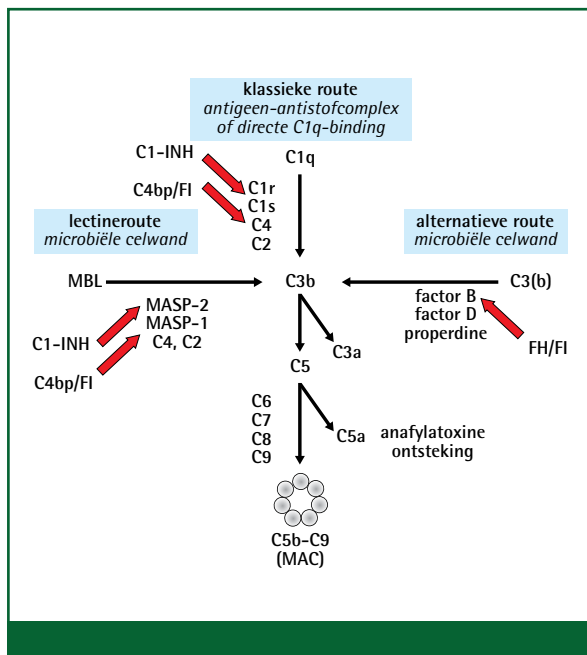
A number of recent immunogenetic findings have generated insight in the highly variable spectrum of defects underlying immunodeficiencies as well as in the subtle variation in clinical presentation within a given immunogenetic defect. The molecular background of these 'experiments of nature' will be described in this first review of two. Special attention will be given to the failures in innate immunity caused by defects in mannose binding lectin, complement, phagocytes, and the defective danger signal responsiveness, as a consequence of abnormal inflammatory cytokines, toll-like receptor- or NFκB-signaling cascades.

## Inleiding

Zoals bij elke ziekte telkens weer belangrijk is, blijken behalve de klinische alarmsignalen de aanvullende gegevens zoals pathogenen, het ziektebeloop indien bekend, de voorgeschiedenis en niet te vergeten de familieanamnese, van groot belang te zijn. De schema's zoals eerder in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* zijn verschenen, volstaan

nog grotendeels.<sup>1,2</sup> Een vernieuwde indeling werd door de European Society of Immunodeficiencies (ESID) voorgesteld. Helaas zijn deze schema's nogal onoverzichtelijk geworden.<sup>3</sup>

Als een aangeboren of primaire immuundeficiëntie eenmaal waarschijnlijk is gemaakt door de opeenvolgende stappen in de immunologische diagnostiek, stellen de recente technische ontwikkelingen ons in



**Figuur 1.** Complementactivatieroutes. Naast de klassieke, alternatieve en lectineroute zijn de plasmafactoren met remmende eigenschappen aangegeven per route. Sommige remmende eiwitten zijn celmembraangebonden, zoals MCP (CD46), DAF (CD55) en HRF (CD59), die ervoor zorgen dat complementactivatie en 'membrane attack complex' (MAC)-vorming op de celmembraan van de gastheer tijdig voorkomen worden. De receptoren voor complement, zoals CR1 voor C3b (CD35 op erythrocyten en leukocyten), en fragmenten van C3b, zoals het geïnactiveerde C3b (CR3 of Mac-1 op fagocyten) en C3d (CR2, CD21 op B-cellen), zijn activerende receptoren zonder enige katalytische (cofactor)activiteit binnen de complementactivatiecascaden. *C1-INH*=*C1-esteraseremmer*, *MBL*=*mannosebindend lectine*, *FI*=*factor I*, *FH*=*factor H*.

toenemende mate in staat om een definitieve diagnose te stellen op basis van een genetisch defect.<sup>4</sup> De genetica heeft op haar beurt ook geleid tot een verbetering in de klinische herkenning van variaties binnen een spectrum, beter pathofysiologisch inzicht, en de mogelijkheid van prenatale diagnostiek.

### Ontwikkelingen in de aspecifieke immuniteit

De meeste vooruitgang is recentelijk geboekt met de opheldering van een aantal ziektebeelden die onder 'innate immunity' (aangeboren afweer) geschaard worden. In de aspecifieke afweer is het belangrijk een nieuwe route binnen het complementsysteem te noemen. Ook is er nieuw inzicht verkregen in de functie van fagocyten, een verzamelaar voor (neutrofiële) granulocyten, mono-

cyten en weefselmacrofagen. Deze cellen hebben het vermogen om bacteriën en schimmels te bestrijden met een aantal doeltreffende toxische mechanismen (intracellulaire dood na opname en/of uitscheiding van proteasen, antibiotische peptiden en vorming van toxische zuurstofmetabolieten). Voor een belangrijk deel zijn de fagocyten voor de herkenning van pathogenen afhankelijk van de bezettingsgraad met plasma-eiwitten, zoals complementfactoren en oligosaccharidebindende eiwitten (lectines genoemd). Deze plasmaeiwitten worden veelal door de lever gesynthetiseerd als acutefase-eiwit en in mindere mate door andere weefselcellen of de fagocyten zelf. De aanwezigheid van sterk bindende (hoog avide), specifieke antistoffen (van IgG-, IgA- of IgE-isotype) maken herkenning van pathogenen vele malen efficiënter, en daarmee de effectorfuncties van de fagocyten. Deze humorale reactie behoort tot de specifieke adaptieve immuniteit.

### Complement

Hoewel het complementsysteem al uit meer dan 35 serumeiwitten bestond, werd een nieuwe route van complementactivatie in de laatste 10 jaar ontfaafd. Er zijn 3 activatieroutes. Samen bestaan ze uit factoren die elkaar onderling kunnen activeren, en uit enkele remmende eiwitten van de zogeheten serpinfamilie die overmatige activatie kan voorkomen. De jongste, de lectineroute, heeft onlangs veel aandacht gekregen.<sup>5,6</sup> Het is zeer de vraag of er naast mannosebindend lectine (MBL) andere plasmaeiwitten bestaan (zoals de ficolines) die werkelijk een opsonische betekenis hebben. Een MBL-deficiëntie komt zeer frequent voor (tot 35% van de gezonde Kaukasische bevolking) en is irrelevant als primair defect. MBL fungeert als modulerende factor binnen een breder palet dat het afweervermogen van de gastheer bepaalt. MBL kan worden gezuiverd uit plasma. Tevens is er recombinant MBL. Toediening aan specifieke patiëntengroepen is in onderzoek (fase I en II-onderzoek), ondermeer bij kinderen.<sup>7</sup> MBL is geassocieerd met MASP2 (en in mindere mate met MASP1) dat als een C3-converterase fungeert.<sup>6</sup> Alle complementcascades leiden tot activatie van C3 met afsplitsing van C3a en depositie van C3b op immuuncomplexen, op de celmembraan van targetcellen, of het kapsel van micro-organismen (zie *Figuur 1*). Zowel C3a als C5a heeft een sterk vasoactieve en chemotactische activiteit met een invloed op de doorbloeding, de peristalsis, de mucusproductie en de aantrekking van fagocyten

naar de ontstekingshaard.

Verdere activatie van de terminale effectorroute door C5-activatie (met afsplitsing van C5a) resulteert in de lytische activiteit van complement door terminale complementactivatie tot het porievormende C5b-C9 'membrane attack complex' (MAC). Om schade aan weefsels en organen tegen te gaan, hebben lichaamscellen membraaneiwitten zoals CD35 (CR1), CD46 (membraancofactor proteïne; MCP), CD55 (DAF), CD59 (HRF) die activatie van C3 en het MAC op de celmembraan moeten tegengaan, samen met de plasmafactoren factor H (FH) en factor I (FI) en C1-esteraseremmer (C1-INH). De meeste van deze eiwitten hebben hun remmende werking binnen de complementactivatieroutes vroeg in de eerste amplificatiestappen, om al in een vroeg stadium de C3-vorming tegen te gaan of de inactivatie en afbraak van eenmaal gevormd C3b te bevorderen.

Complementdefecten in C1, C2 en C4 hebben een rol in het ontstaan van systemische lupus erythematoses (SLE)-achtige auto-immuunziekten. Ook mutaties in MASP2 kunnen tot auto-immuniteit en recidiverende infecties leiden, maar met een onbekende penetratie.<sup>8</sup>

Late complementcascadedefecten (LCCD in C6, C7, C8, en C9) kunnen verantwoordelijk zijn voor recidiverende of chronische infecties met meningitis (*Neisseria meningitidis*, ook non-B-, non-C-serotypen) of onbegrepen koortsepisoden, al dan niet met artritis (*Neisseria gonorrhoea*) en juist niet voor auto-immuunziekten.<sup>9</sup> Omdat de screening door CH50- en AP50-activatietests en het daaropvolgende factorenonderzoek meestal de diagnose oplevert, is de genetica van de meeste factoren vaak onvoldoende bekend.

Nieuwe genetische ontwikkelingen hebben de diagnostiek naar atypisch hemolytisch uremisch syndroom (aHUS) en nierpathologie vergemakkelijkt. In deze niet aan *E. coli* of shigatoxine gerelateerde HUS zonder diarree wordt bij 50% een heterozygote mutatie gevonden in een van de regulerende complementeiwitten.<sup>10</sup> Patiënten met mutaties in CD46 (MCP) hebben een gunstiger klinisch beloop dan diegenen met afwijkingen in de genen voor FH, FI, of activerende mutaties in factor B van de alternatieve complementactivatieroute.

Bij de patiënten met mutaties in de genen die voor complementregulerende eiwitten coderen, presenteren de hemolytische anemie, trombopenie en glomerulonefritis zich zonder diarree, en staat de uitlokkende infectie op de voorgrond, zoals een bacteriële pneumonie of een virale infectie.<sup>10</sup>

Meestal zijn de mutaties aanleiding tot ernstig chronisch nierfalen, dat bij 80-100% recidiveert na niertransplantatie.

### Fagocytenstoornissen

Een belangrijke ontwikkeling in de genetica van de aangeboren afweer heeft zich voorgedaan in de ontrafeling van factoren die tot neutropenie en functionele defecten van de fagocyten leiden. Autoantistoffen als verklaring voor een neutropenie moeten overwogen worden. Een neutropenie op de kinderleeftijd is vaak benigne van aard. Bij (jong-) volwassenen is neutropenie eerder een chronische presentatie, als onderdeel van SLE of het hematologische evanssyndroom. Dit laatste wordt door een combinatie van coombspositieve hemolytische anemie en trombopenie gekenmerkt. Indien infecties ernstig zijn, al dan niet met sepsis, moeten preventieve maatregelen genomen worden (profylactische antibiotica, eventueel granulocytenkoloniestimulerende factor; G-CSF).

Bij presentatie op zeer vroege leeftijd (zuigeling) en een zeer laag granulocytenaantal van <200/ $\mu$ l moet aan een ernstige congenitale neutropenie ('severe congenital neutropenia'; SCN) gedacht worden op basis van een chronisch uitrijpingsdefect in de myelöide reeks.<sup>11</sup> Recentelijk is het gen voor het klassieke autosomaal recessieve kostmannsyndroom geïdentificeerd als *HAX1*.<sup>12</sup> Het werkelijke mechanisme waarom een deficiënt Hax-1-eiwit tot neutropenie leidt, is nog onduidelijk. De heterozygote mutatie in elastase wordt het frequentst vastgesteld bij de patiënten met een idiopathische SCN. Dezelfde mutaties in *ELA2* kunnen overigens ook de oorzaak zijn van autosomaal dominante cyclische neutropenie. Een verklaring hiervoor ontbreekt.<sup>11</sup>

Ondanks het feit dat G-CSF de infectierisico's duidelijk reduceert, is gebleken dat in bepaalde subgroepen binnen de SCN een cumulatief risico op een agressieve, moeilijk behandelbare acute myelöide leukemie of myelodysplasie bestaat (onafhankelijk van G-CSF-gebruik).<sup>13</sup>

Als het aantal granulocyten bij herhaling normaal (of juist verhoogd) is, kan sprake zijn van een functioneel defect, zoals chronische granulomateuze ziekte (CGD).<sup>14</sup> CGD wordt veroorzaakt door een afwijking in een van de eiwitcomponenten van het NADPH-oxidase-enzym. Dit enzymcomplex is verantwoordelijk voor de vorming van zuurstofmetabolieten om micro-organismen effectief te doden. Bij meer dan 65% betreft het de X-gebonden vorm (Xp21; gp91<sup>phox</sup>). De overige gevallen zijn autosom-

Tabel 1. Moleculaire diagnostiek van de voornaamste stoornissen in de aangeboren afweer.

Immuundeficiëntie	Aangedaan gen	Chromosoom	Additioneel
<b>Congenitale defecten in fagocytenontwikkeling</b>			
congenitale neutropenie (SCN)	<i>ELA2</i>	19p13.3	
	<i>CSF1/GCSFR</i>	1p34	
kostmannsyndroom	<i>HAX1</i>	1q21.3	
X-gebonden neutropenie/myelodysplasie	<i>WASP</i>	Xp11.22	
chronische neutropenie	<i>GFI1</i>	1p22	
cyclische neutropenie	<i>ELA2</i>	19p13.3	
shwachman-diamondsyndroom	<i>SBDS</i>	7q11.2	exocrien pancreasdefect, groeiachterstand
chediak-higashisyndroom	<i>LYST (CHS1)</i>	1q42-43	hypopigmentatie
hermansky-pudlaksyndroom, type 2	<i>AP3B1</i>	5q14.1	hypopigmentatie, bloedingsneiging
endosomaal p14-deficiëntie	<i>MAPBPIP/p14</i>	1q22	hypopigmentatie, groeiachterstand
<b>Congenitale defecten in de fagocytenfunctie</b>			
<u>adhesie &amp; motiliteit</u>			
leukocytenadhesiedeficiëntie type 1	<i>INTG2/CD18</i>	21q22.3	
leukocytenadhesiedeficiëntie type 2	<i>FUCT1</i>	11p11.2	retardatie, hepatomegalie
leukocytenadhesiedeficiëntie type 3	onbekend		glanzmanntrombasthenie
Rac-2-deficiëntie	<i>RAC2</i>	22q12.2	
β-actin-deficiëntie	<i>ACTB</i>	7p22.1	
<u>NADPH-oxidase-enzymactiviteit</u>			
X-gebonden CGD	<i>CYBB</i>	Xp21.1	
autosomaal recessieve CGD	<i>CYBA</i>	16q24	
	<i>NCF1</i>	7q11.23	
	<i>NCF2</i>	1q25	
neutrofiële G6PD-deficiëntie	<i>G6PD</i>	Xq28	hemolytische anemie
<u>proteolytische activiteit</u>			
juvenile paradontitis	<i>FPR1</i>	19q13.41	
papillon-lefèvresyndroom	<i>CTSC</i>	11q14.2	hyperkeratosis hand/voet
specifieke granuledeficiëntie	<i>CEBPE</i>	14q11.2	
<u>killing defect van <i>Mycobacterium</i> en <i>Salmonella</i> spp.</u>			
IL-12p40-deficiëntie	<i>IL12B</i>	5q31.1-q33.1	
IL-12R-deficiëntie	<i>IL12RB1</i>	5q31.1-q33.1	
IFN-γ-receptor 1-deficiëntie	<i>IFNGR1</i>	6q23-q24	
IFN-γ-receptor 2-deficiëntie	<i>IFNGR2</i>	21q22.1	
Tyk2-deficiëntie (autosomaal recessieve variant hyper-IgE-syndroom)	<i>TYK2</i>	19p13.2	virusinfecties (onder andere HSV)
STAT1-deficiëntie	<i>STAT1</i>	2q32.2	virusinfecties (onder andere HSV)

**Tabel 1. Moleculaire diagnostiek van de voornaamste stoornissen in de aangeboren afweer (vervolg).**

Immuundeficiëntie	Aangedaan gen	Chromosoom	Additioneel
<b>Complexe defecten in de aangeboren immuniteit</b>			
STAT3-deficiëntie (autosomaal dominante variant hyper-IgE-syndroom)	<i>STAT3</i>	17q21	pneumatocelen, fracturen, dentitie, schimmel- en gistinfecties
IRAK4-deficiëntie	<i>IRAK4</i>	12q12	
X-gebonden EDA en ID	<i>NEMO</i>	Xq28	anhydrosis, gebit, haren
autosomaal recessieve EDA-ID en T-celdefect	<i>IKBA</i>	14q13	dominant-negatief effect
WHIM-syndroom	<i>CXCR4</i>	2q21	HPV-infecties
<b>Complementdeficiënties</b>			
C1q-, C1r-, C2-, C3-, C5-, C6-, C7-, C8- en C9-deficiënties	meerdere genen		
C4A/C4B-deficiënties	<i>C4A/C4B</i>	6p21.3	
C1-inhibitor-deficiëntie	<i>C1INH</i>	11q12-q13.1	
factor I-deficiëntie	<i>CFI</i>	4q25	
factor H-deficiëntie	<i>CFH</i>	1q32	
factor D-deficiëntie	<i>CFD</i>	19p13.3	
properdinedeficiëntie	<i>PFC</i>	Xp11.3	
MBL-deficiëntie	<i>MBL</i>	10q11.2-q21	
MASP2-deficiëntie	<i>MASP2</i>	1p36	
CGD=chronische granulomateuze ziekte, HSV=herpes simplexvirus, EDA=ectodermale dysplasie, ID=immuundeficiëntie, WHIM=wratten, hypogammaglobulinemie, infecties en myelokathexis, HPV=humane papillomavirus, MBL=mannosebindend lectine.			

maal recessieve vormen (zie Tabel 1). Hoewel meer dan 90% van de CGD-patiënten voor de leeftijd van 5 jaar gediagnosticeerd wordt, kan CGD zich op latere leeftijd voor het eerst manifesteren. Zorg en continue waakzaamheid zijn geboden. Pneumoniën, abscessen in de hersenen of de lever en invasieve infecties blijken bij herhaling een fatale afloop te hebben bij deze groep patiënten.

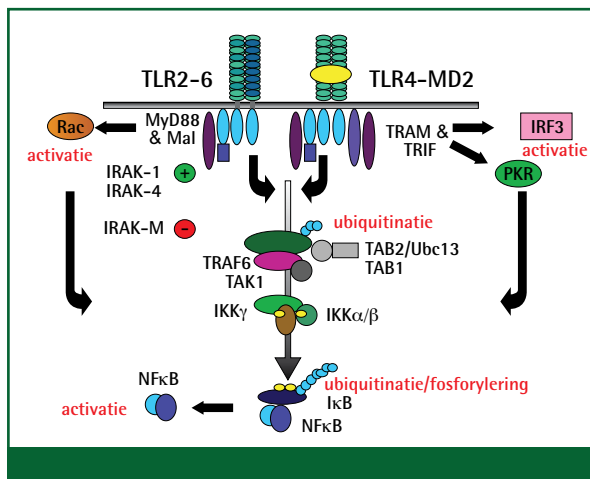
Verwekkers die bij afwijkingen in granulocytenaantal of -functie frequent gezien worden, zijn extracellulaire bacteriën zoals de grampositieve *Staphylococcus aureus*, gramnegatieve *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* en *Pseudomonas aeruginosa*, en schimmels zoals *Aspergillus fumigatus* en mucormycosis. Door schade aan de mucosale barrièrefuncties en het uitslecteren van micro-organismen door veelvuldig gebruik van antibiotica (zoals in oncologische setting) worden coagulase-negatieve stafylokokken (CNS), streptokokken van de viridansgroep, actinobacillen, en andere speciës gevonden die onder normale omstandigheden zelden bij chronische neutropenie worden gezien.

Ter onderscheid van complement- of antistofdefec-

ten wordt algemeen gezegd dat bij een fagocytenstoornis gekapselde bacteriën zoals de grampositieve diplokok *Streptococcus pneumoniae*, en gramnegatieve *Haemophilus influenzae* type-b of *Neisseria meningitidis* juist geen ernstige of systemische infecties veroorzaken. De verklaring hiervoor ligt in het belang van opsonisatie en complement-gemedieerde doding van extracellulaire bacteriën enerzijds, maar ook in de gevoeligheid van gekapselde bacteriën voor alternatieve toxische mechanismen die door de fagocyten gebruikt worden, zoals de uitscheiding van actieve proteasen (elastase en cathepsine G), en antibacteriële peptiden (defensinen) die de bacteriën lyseren na fagocytose.

### Op de overgang van aspecifieke naar adaptieve immuniteit

Nieuwe families van eiwitten die 'danger signals' waarnemen zijn geïdentificeerd. Een belangrijke familie van 'sensing' moleculen zijn de toll-like receptoren (TLR's). De TLR's herkennen bepaalde moleculaire determinanten op geconserveerde structuren



**Figuur 2.** Toll-likereceptor (TLR)-signalering. De schets is gesimplificeerd en wordt zelfs nu nog steeds als niet volledig bekend geacht. De activatie vindt plaats door een negental leden van de humane TLR-familie. De meeste zijn afhankelijk voor hun signalering van geassocieerde eiwitten, zoals MyD88 en IRAK-1 en -4. In macrofagen is een IRAK-M geïdentificeerd dat een remmend modulerende werking heeft. Terwijl TLR-3 alleen TRIF als koppeliwit kent en voornamelijk van belang lijkt in de activatie van de IRF-3- en IRF-7-route voor IFN- $\beta$  (en in tweede instantie NF $\kappa$ B), leiden de andere TLR's vooral tot de vorming van ontstekingscytokinen en interleukinen, waarvan de transcriptie merendeels via de NF $\kappa$ B-activatie wordt gereguleerd. TLR-4 is een klassieke LPS-receptor en koppelt aan zowel de TRIF- als de MyD88-afhankelijke activatieroutes. TLR-1/2-dimeren, TLR-2/6, TLR-4 en TLR-5 worden preferentieel op de plasmamembraan tot expressie gebracht, terwijl TLR-3, TLR-7, -8 en -9 hun activerende liganden pas in het endosomale compartiment binden.

van micro-organismen, de zogeheten 'pathogen-associated recognition patterns'.<sup>15,16</sup> TLR's en de receptor voor IL1 (IL-1R) en IL18 (IL-18R) hebben grote homologie en vormen zo 1 receptorfamilie. De expressie van TLR's heeft een brede weefselverdeling waaronder fagocyten. De 9 humane TLR's herkennen alle verschillende liganden: TLR-4 (in complex met MD2 en CD14) is de klassieke endotoxinereceptor voor het gramnegatieve bestanddeel lipopolysaccharide (LPS), TLR-2 (in combinatie met TLR-1 of TLR-6) voor bestanddelen van het stafylokokkenkapsel, peptidoglycanen, mycoplasma-determinanten en mycobacteriële lipoarabinaan uit de celwand, en TLR-5 voor een flagellair eiwit van *Shigella* spp.

Andere TLR's, zoals TLR-3, -7, -8, en -9, herkennen juist de (ongemethyleerde) enkel- of dubbelstrengs-

RNA- of DNA-moleculen van bacteriën en virussen. Eigen RNA en DNA wordt door allerlei modificaties niet herkend en leidt niet tot TLR-activatie. Bij SLE of het syndroom van Sjögren komt slecht verwerkt kernmateriaal met RNA en dsDNA vrij. Als er autoantistoffen tegen nucleoproteïnen in het bloed zijn, kan endocytose door dendritische cellen (DC's) of macrofagen tot celactivatie leiden door 'crosslinking' van TLR-7, -8, of -9 met IgG-receptoren op deze Fc $\gamma$ RII<sup>+</sup>-immuncellen. Het resultaat is de productie van cytokinen zoals IFN- $\alpha$ .<sup>17</sup>

### TLR's en IRAK

Na herkenning van hun ligand, binden alle TLR's, behalve TLR-3, aan een cytoplasmatisch koppeliwit MyD88, dat tot de rekrutering van proteïnekinasen IRAK-4- en IRAK-1-signalerings-eiwitten en de daaropvolgende activering van NF $\kappa$ B leidt (zie *Figuur 2*). Een genetisch defect in *IRAK4* leidt tot een gemengde stoornis in fagocytenfuncties, in de cytokineproductie en in de antistofvorming tegen polysacchariden (onder andere van gekapselde pneumokokken).<sup>18,19</sup> Het klinische beeld wordt bepaald door ernstige of recidiverende infecties met een verscheidenheid aan bacteriële pathogenen (onder andere *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, gisten en schimmels), vaak zonder koorts of acutefasereactie. Virusinfecties spelen schijnbaar niet, ondanks defecte signalering via TLR-3, -7, -8 en -9.

Van de invasieve pneumokokkeninfecties recidiveert ongeveer 2%, in de meeste gevallen zonder aantoonbare aanleiding of oorzaak. Het blijkt dat behalve antistofdefecten en TLR-signalering via *IRAK4*, ook mutaties in NEMO kunnen leiden tot recidiverende infecties.<sup>20</sup>

### NF $\kappa$ B-activatie en NEMO

NF $\kappa$ B-signalering speelt een cruciale rol in ontstekings- en afweerreacties, en heeft bovendien betekenis in de aanleg en ontwikkeling van specifieke weefsels en organen (zoals huid- en gebitselementen).<sup>21</sup> NF $\kappa$ B is een dimere eiwitstructuur die in het cytoplasma van de cellen voorkomt, gebonden aan remmende factoren ('inhibitors of NF $\kappa$ B', I $\kappa$ B's). Activatie van NF $\kappa$ B door onder andere pro-inflammatoire cytokinen zoals TNF- $\alpha$  en IL-1 verloopt via het I $\kappa$ B-kinase (IKK)-complex, dat uit 2 kinases bestaat (IKK- $\alpha$  en IKK- $\beta$ ), en een essentieel regeleiwit, NEMO (of IKK- $\gamma$ ) geheten. IKK fosforyleert I $\kappa$ B en induceert daarmee de afbraak van de remmende factor. NF $\kappa$ B is zonder gebonden I $\kappa$ B

in staat zich naar de kern te verplaatsen, waar het als transcriptiefactoren de expressie van een groot aantal genen kan reguleren, die betrokken zijn bij ondermeer ontstekingsreacties (acutefaserespons), stressreacties, immuunresponsen (zoals de synthese en vrijzetting van cytokinen zoals TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-12, en chemokinen zoals CXCL8 (IL-8), CXCL9 en CXCL10 (IP-10), celadhesie en remming van geprogrammeerde celdood (apoptose)).

Behalve dat cytokinen zoals TNF- $\alpha$  en IL-1 een feedforwardmechanisme induceren, wordt door NF $\kappa$ B ook de eigen afschakeling en remming van de genoemde transcriptiepaden als feedbackmechanisme geïnitieerd door de productie van de-novo-synthese van I $\kappa$ B's.

NEMO is een X-gebonden afwijking die bij meisjes (heterozygoot) tot Incontinentia Pigmenti leidt en bij jongetjes (hemizygoot=homozygoot door het enkele X-chromosoom) tot een afweerstoornis met eventueel anhydrotische ectodermale dysplasie met een onvermogen tot transpiratie en een afwijkend aantal tanden met een vaak afwijkende vorm, geheel afhankelijk van de mutatie.<sup>20,21</sup> Bij een NEMO-defect is behalve een signaleringsdefect in de TLR-/IL-1R-familie, ook nog sprake van gestoorde activatie via de TNF-receptoren (TNFR1 en TNFR2) en CD40, belangrijke oppervlaktereceptoren met costimulerende capaciteit op antigeen presenterende cellen (APC's). Tot deze professionele APC's bij de mens worden de DC's gerekend die in de huid, de interne organen en het secundaire lymfiesysteem van lymfklieren, milt en mucosageassocieerd lymfeklierweefsel (bijvoorbeeld de ileoocaecale platen van Peyer) voorkomen. Ook de geactiveerde B-cellen in de perifere lymfestations en alle weefselmacrofagen worden tot de professionele APC's gerekend. Stimulatie via CD40 of TNF- $\alpha$  activeert APC's tot de productie en vrijzetting van IL-12.

Een defect in NEMO leidt ertoe dat macrofagen niet direct door TNF- $\alpha$  en CD40 geactiveerd kunnen worden. Hun indirect onvermogen om via IL-12 de IFN- $\gamma$ -synthese in 'natural killer' (NK)- en specifieke CD4<sup>+</sup>-T-cellen te induceren, wat de macrofagen weer moet activeren, bepaalt ook indirect het defect van fagocyten om intracellulaire pathogenen te doden.

Zo is te verklaren dat NEMO-deficiënties gepaard kunnen gaan met infecties door minder virulente, atypische mycobacteriën (naast de recidiverende infecties met de eerder genoemde extracellulaire bacteriën bij IRAK-4-defecten). Hoewel zelden, worden sommige patiënten pas als volwassene gediagnosticeerd.

### Stoornissen in de IL-12/23- en IFN- $\gamma$ -loop

De gevoeligheid voor niet-virulente mycobacteriële infecties brengt ons bij een groep van afwijkingen in een vijftal autosomale genen. Enerzijds zijn het de genen *IL12B* en *IL12RB1*, die coderen voor een van de eiwitketens van IL-12 en de IL-12-receptor (beide heterodimere eiwitcomplexen), anderzijds de genen die coderen voor receptorketens voor IFN- $\gamma$  of een eiwit dat betrokken is in de 'SignaalTransductie en Activatie van Transcriptiefactoren' (STAT) via deze receptoren voor IFN- $\gamma$  (*IFNGR1*, *IFNGR2*, en *STAT1*).<sup>22-24</sup> Samen met de X-gebonden afwijking in NEMO representeren deze eiwitten een fysiologische activatiecascade die betrokken is in de IL-12/IL-23-afhankelijke, IFN- $\gamma$ -gemedieerde immuniteit (zie *Tabel 1* op pagina 104).

Zoals gezegd beperkt de route van IL-12/IL-23-IFN- $\gamma$ -activatie zich tot intracellulaire pathogenen, waarbij uitgebreide infecties met *Mycobacterium*- en *Salmonella*-speciës op de voorgrond staan. Afhankelijk van het genetische defect kunnen de beelden zich zowel vroeg als laat op de kinder- of (jong)volwassen leeftijd manifesteren.<sup>22,23</sup>

Onlangs werd een patiënt beschreven met een autosomaal recessief beeld van het hyper-IgE-syndroom (HIES).<sup>25</sup> Er was sprake van atopische dermatitis, een verhoogde gevoeligheid voor virale infecties (HSV, molluscum contagiosum) en orale candidiasis, wat berustte op de afwezigheid van Tyk2. Dit fosfotyrosinekinase van de JAK-familie signaleert via ondermeer de IFN- $\alpha$ - and - $\beta$ -receptoren (IFNAR's). IFN- $\alpha$ -geïnduceerde Jak1-fosforylering was totaal afwezig in de cellen van de patiënt, de expressie van IFNAR1 en -2 was sterk verlaagd en ook de STAT1-expressie was gereduceerd. Bovendien bleek een Tyk2-deficiëntie bij de patiënt gepaard te gaan met een defecte respons op IL-12 (naast IL-23, IL-10 en IL-6). Dat deze patiënt een gedissemineerde infectie met atypische mycobacteriën en een ernstige nontyfoïd salmonella (NTS)-enteritis had doorgemaakt, mag niet verbazen.<sup>25</sup>

Deze patiënt heeft geleid tot de identificatie van het gen dat afwijkend is in de autosomaal dominante vorm van HIES. In het bijzonder de regulatie van G-CSF, IL-6 en IL-10 via het eiwit STAT3 is daarbij aangedaan. In AD-HIES staan subcutane (koude) abcessen en longinfecties met *S. aureus* en aspergillus op de voorgrond. Verder hebben veel patiënten een opvallend gelaat, afwijkende dentitie en frequent botfracturen na een mild trauma.<sup>26</sup>

## Epiloog

In het volgende deel zal nader worden ingegaan op de verworven afweerstoornissen en de samenhang van inflammatie en immuundeficiëntie. Hoewel de pathofysiologie van hyperactivatie en immuundefecten vaak nauw aan elkaar gerelateerd zijn, is de behandeling uiteraard zeer verschillend. Immunosuppressie, substitutietherapie of beenmergtransplantatie vormen de hoekstenen van de behandeling en soms dienen ze gecombineerd te worden om de beste uitkomst te kunnen garanderen.

*Deel 2 van deze bijdrage verschijnt in de volgende uitgave van het Tijdschrift voor Infectieziekten.*

## Referenties

1. De Vries E, Kuijpers TW, Van Tol MJ, Van der Meer JW, Weemaes CM, Van Dongen JJ. Immunology in medical practice. XXXV. Screening of suspected immunodeficiency: diagnostic protocols for patients with opportunistic or recurrent severe infections, wasting and failure to thrive. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2197-203.
2. De Vries E, Kuijpers TW, Van Tol MJ, Van der Meer JW, Weemaes CM, Van Dongen JJ. Immunology in medical practice. XXXIV. Screening for suspected immunodeficiency: Introduction. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2192-6.
3. De Vries E; Clinical Working Party of the European Society for Immunodeficiencies (ESID). Patient-centred screening for primary immunodeficiency: a multi-stage diagnostic protocol designed for non-immunologists. *Clin Exp Immunol* 2006;145:204-14.
4. Notarangelo L, Casanova JL, Conley ME, Chapel H, Fischer A, Puck J, et al.; International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee Meeting in Budapest, 2005. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:883-96.
5. Turner MW. The role of mannose-binding lectin in health and disease. *Mol Immunol* 2003;40:423-9.
6. Fujita T, Matsushita M, Endo Y. The lectin-complement pathway--its role in innate immunity and evolution. *Immunol Rev* 2004;198:185-202.
7. Frakking FN, Brouwer N, Van de Wetering MD, Kleine Budde I, Strengers PF, Huitema AD, et al. Safety and pharmacokinetics of plasma-derived MBL substitution in children with chemotherapy-induced neutropenia. Submitted.
8. Thiel S, Steffensen R, Christensen IJ, Ip WK, Lau YL, Reason IJ, et al. Deficiency of mannan-binding lectin associated serine protease-2 due to missense polymorphisms. *Genes Immun* 2007;8:154-63.
9. Schneider MC, Exley RM, Ram S, Sim RB, Tang CM. Interactions between *Neisseria meningitidis* and the complement system. *Trends Microbiol* 2007;15:233-40.
10. Saunders RE, Abarrategui-Garrido C, Fremeaux-Bacchi V, Goicoechea de Jorge E, Goodship TH, Lopez Trascasa M, et al. The interactive Factor H-atypical hemolytic uremic syndrome mutation database and website: update and integration of membrane cofactor protein and Factor I mutations with structural models. *Hum Mutat* 2007;28:222-34.
11. Horwitz MS, Duan Z, Korkmaz B, Lee HH, Mealiffe ME, Salipante SJ. Neutrophil elastase in cyclic and severe congenital neutropenia. *Blood* 2007;109:1817-24.
12. Klein C, Grudzien M, Appaswamy G, Germeshausen M, Sandrock I, Schaffer AA, et al. HAX1 deficiency causes autosomal recessive severe congenital neutropenia (Kostmann disease). *Nat Genet* 2007;39:86-92.
13. Donadieu J, Leblanc T, Bader Meunier B, Barkaoui M, Fenneteau O, Bertrand Y, et al.; French Severe Chronic Neutropenia Study Group. Analysis of risk factors for myelodysplasias, leukemias and death from infection among patients with congenital neutropenia. Experience of the French Severe Chronic Neutropenia Study Group. *Haematologica* 2005;90:45-53.
14. Heyworth PG, Cross AR, Curnutte JT. Chronic granulomatous disease. *Curr Opin Immunol* 2003;15:578-84.
15. Ku CL, Yang K, Bustamante J, Puel A, von Bernuth H, Santos OF, et al. Inherited disorders of human Toll-like receptor signaling: immunological implications. *Immunol Rev* 2005;203:10-20.
16. Trinchieri G, Sher A. Cooperation of Toll-like receptor signals in innate immune defence. *Nat Rev Immunol* 2007;7:179-90.
17. Honda K, Taniguchi T. IRFs: master regulators of signaling by Toll-like receptors and cytosolic pattern-recognition receptors. *Nat Rev Immunol* 2006;6:644-58.
18. Picard C, Puel A, Bonnet M, Ku CL, Bustamante J, Yang K, et al. Pyogenic bacterial infections in humans with IRAK-4 deficiency. *Science* 2003;299:2076-9.
19. Davidson DJ, Currie AJ, Bowdish DM, Brown KL, Rosenberger CM, Ma RC, et al. IRAK-4 mutation (Q293X): rapid detection and characterization of defective post-transcriptional TLR/IL-1R responses in human myeloid and non-myeloid cells. *J Immunol* 2006;177:8202-11.
20. Zonana J, Elder ME, Schneider LC, Orlow SJ, Moss C, Golabi M, et al. A novel X-linked disorder of immune deficiency and hypohidrotic ectodermal dysplasia is allelic to incontinentia pigmenti and due to mutations in IKK-gamma (NEMO). *Am J Hum Genet* 2000;67:1555-62.
21. Courtois G, Gilmore TD. Mutations in the NF-kappaB signaling pathway: implications for human disease. *Oncogene* 2006;25:6831-43.



22. Ottenhoff TH, Kumararatne D, Casanova JL. Novel human immunodeficiencies reveal the essential role of type-I cytokines in immunity to intracellular bacteria. *Immunol Today* 1998;19:491-4.
23. Watford WT, Hissong BD, Bream JH, Kanno Y, Muul L, O'Shea JJ. Signaling by IL-12 and IL-23 and the immunoregulatory roles of STAT4. *Immunol Rev* 2004;202:139-56.
24. Chapgier A, Wynn RF, Jouanguy E, Filipe-Santos O, Zhang S, Feinberg J, et al. Human complete Stat-1 deficiency is associated with defective type I and II IFN responses in vitro but immunity to some low virulence viruses in vivo. *J Immunol* 2006;176:5078-83.
25. Minegishi Y, Saito M, Morio T, Watanabe K, Agematsu K, Tsuchiya S, et al. Human tyrosine kinase 2 deficiency reveals its requisite roles in multiple cytokine signals involved in innate and acquired immunity. *Immunity* 2006;25:745-55.
26. Minegishi Y, Saito M, Tsuchiya S, Tsuge I, Takada H, Hara T, et al. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature* 2007;448:1058-62.

Ontvangen 24 mei 2007, geaccepteerd 13 december 2007.

## Correspondentieadres

Dhr. prof. dr. T.W. Kuijpers, afdelingshoofd

Academisch Medisch Centrum  
Emma Kinderziekenhuis  
Afdeling Kinder-Hematologie, Immunologie &  
Infectieziekten (G8-205)  
Postbus 22660  
1100 DD Amsterdam  
Tel.: 020 566 27 27  
E-mailadres: t.w.kuijpers@amc.nl

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.