



Rheumatologie GKJR – AID

KV 031

Neuartige Mutation in PIK3R6 als wahrscheinlicher Auslöser einer neuartigen Erkrankung mit Immundefizienz und Autoinflammation

Carl Christoph Goetzke¹; Anna Stittrich²; Horst von Bernuth¹; Mir-Farzin Mashreghi³; Tilmann Kallinich¹

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Germany; ²Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Medizinische Immunologie, Berlin, Germany; ³Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Therapeutische Genregulation, Berlin, Germany

Hintergrund

Phosphoinositol-3-Kinasen (PI3K) sind wichtig für die Regulation des Zellzyklus, des Zellwachstums und der Zelldifferenzierung. Dabei führt die Aktivierung von PI3K über Phosphorylierung von Proteinkinase B (Akt) unter anderem zur Aktivierung des mammalian-Target-Of-Rapamycin (mTOR)-Signalweges und zu einer Inhibierung der Forkhead box (FOX)-Transkriptionsfaktoren. 2013 wurde eine dominante Gain-of-function-Mutation in der katalytisch aktiven PI3K- δ als Ursache für Immundefizienz mit Autoinflammation beschrieben [1]. Hierbei kommt es zu wiederkehrenden respiratorischen Infekten mit progredienter Atemwegsschädigung, Lymphopenie und einer beeinträchtigten B-Zell-Reifung.

Fall

In unserer kinderrheumatologischen Ambulanz betreuen wir einen Patienten der mit Infektneigung, Panzytopenie, Splenomegalie und Lymphadenopathie auffiel. Eine maligne Erkrankung konnte ausgeschlossen werden. In der weiterführenden Diagnostik zeigte sich eine eingeschränkte Lungenfunktion (VC 54%, FVC 68%, FEV1 61%), ein cubblestones-Muster der Bronchialschleimhaut sowie eine stark verschobene CD4/CD8 Ratio (89/8) in der bronchoalveolären Lavage. Immunologisch ließ sich eine chronische T-Zell-Aktivierung und deutlich verzögerte B-Zell-Reifung mit einer niedrigen Impf-Antikörperantwort gegen Tetanus (0.28 IU/ml) und deutlich reduzierter T-Zellantwort gegen Tetanus nachweisen.

Methoden und Ergebnisse

In der Whole-Exome-Sequenzierung ließ sich eine neuartige Variante in der PI3K- γ -Untereinheit PIK3R6 nachweisen. Die Variante führt zu einem Frameshift und hat eine Heterozygotenfrequenz von < 0.00001 . PIK3R6 vermindert die Bindung des Aktivators PIK3R5 an die katalytisch aktive PI3K- γ -Untereinheit PIK3CG und sorgt damit für eine Hemmung des PI3K-Akt-Signalweges [2].

Mittels Sanger-Sequenzierung ließ sich die Mutation auch bei der gesunden Mutter nachweisen, ohne dass hierdurch die Expression des Wildtyp-Proteins beeinflusst wird. Im Gegensatz hierzu zeigt sich bei dem Patienten eine stark reduzierte Expression des Wildtyp-Proteins im Vergleich zu den Eltern und gesunden Kontrollen. Möglicherweise ist dies durch ein Expressions-Ungleichgewicht der Allele oder eine nicht-kodierende zweite Mutation bedingt. Bei unserem Patienten geht diese Variante mit einer gesteigerten Akt-Aktivierung und Phosphorylierung von FOXO1 und FOXO3a einher. Mittels Einzelzellsequenzierung und Durchflusszytometrie im Vergleich zu den gesunden Eltern und Kontrollprobanden konnten wir eine nachfolgend derangierte Lymphozyten-differenzierung nachweisen.

Zusammenfassung

Die Untersuchungen deuten darauf hin, dass diese neuartige Variante zu einer Dysregulation der PI3Ky führen könnte und ursächlich für die Immundefizienz und Autoinflammation ist.

1. *Angulo, I., et al., Phosphoinositide 3-kinase δ gene mutation predisposes to respiratory infection and airway disease. Science, 2013. 342(6160): p. 866-71.*
2. *Turvey, M.E., et al., p84 forms a negative regulatory complex with p110 γ to control PI3Ky signalling during cell migration. Immunol Cell Biol, 2015. 93(8): p. 735-43.*

